

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Mirtazapine Bluefish, 15 mg, tabletki powlekane
Mirtazapine Bluefish, 30 mg, tabletki powlekane
Mirtazapine Bluefish, 45 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki powlekana produktu leczniczego Mirtazapine Bluefish zawiera 15 mg mirtazapiny.
Każda tabletki powlekana produktu leczniczego Mirtazapine Bluefish zawiera 30 mg mirtazapiny.
Każda tabletki powlekana produktu leczniczego Mirtazapine Bluefish zawiera 45 mg mirtazapiny.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Każda tabletki powlekana produktu leczniczego Mirtazapine Bluefish 15 mg zawiera około 113 mg laktozy (w postaci jednowodnej).

Każda tabletki powlekana produktu leczniczego Mirtazapine Bluefish 30 mg zawiera około 226 mg laktozy (w postaci jednowodnej).

Każda tabletki powlekana produktu leczniczego Mirtazapine Bluefish 45 mg zawiera około 339 mg laktozy (w postaci jednowodnej).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekana.

Tabletki powlekana 15 mg:

Żółte, owalne, obustronnie wypukłe tabletki powlekane, z wytłoczonym napisem „MH” po jednej stronie oraz cyframi „1” i „5” oddzielonymi linią podziału po drugiej stronie, o wymiarach około 10 mm x 6 mm. Tabletkę można podzielić na równe dawki.

Tabletki powlekana 30 mg:

Czerwono-brązowe, owalne, obustronnie wypukłe tabletki powlekane, z wytłoczonym napisem „MH” po jednej stronie oraz cyframi „3” i „0” oddzielonymi linią podziału po drugiej stronie, o wymiarach około 13 mm x 7 mm.

Tabletkę można podzielić na równe dawki.

Tabletki powlekana 45 mg:

Białe, owalne, obustronnie wypukłe tabletki powlekane, z wytłoczonym napisem „MH” po jednej stronie i liczbą „45” po drugiej stronie, o wymiarach około 14 mm x 8 mm.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Mirtazapine Bluefish wskazany jest do stosowania u dorosłych w leczeniu epizodów dużej depresji.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dorośli

Skuteczna dawka dobowa zazwyczaj wynosi od 15 mg do 45 mg; leczenie należy rozpocząć od dawki początkowej wynoszącej 15 mg lub 30 mg.

Działanie przeciwdepresyjne mirtazapiny zwykle ujawnia się po 1-2 tygodniach stosowania.

Leczenie odpowiednią dawką powinno dawać pozytywną odpowiedź w ciągu 2-4 tygodni.

W razie niewystarczającej odpowiedzi, dawkę można zwiększać do dawki maksymalnej. Jeśli brak odpowiedzi klinicznej w ciągu następnych 2 do 4 tygodni, leczenie należy przerwać.

U pacjentów z depresją leczenie powinno być kontynuowane przez okres co najmniej 6 miesięcy, aż do całkowitego ustąpienia objawów.

Zaleca się stopniowe kończenie leczenia mirtazapiną, aby uniknąć objawów odstawienia (patrz punkt 4.4).

Osoby w wieku podeszłym

Zaleca się taką samą dawkę, jak u osób dorosłych. U osób w podeszłym wieku zwiększenie dawki należy prowadzić pod ścisłą kontrolą, aby uzyskać zadowalającą i bezpieczną odpowiedź kliniczną.

Zaburzenia czynności nerek

U osób z umiarkowanymi do ciężkich zaburzeniami czynności nerek klirens mirtazapiny może być zmniejszony (klirens kreatyniny <40 mL/min). Należy to uwzględnić w przypadku przepisywania produktu leczniczego Mirtazapine Bluefish w tej grupie pacjentów (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia czynności wątroby

U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby klirens mirtazapiny może być zmniejszony. Należy to uwzględnić przy przepisywaniu produktu leczniczego Mirtazapine Bluefish pacjentom z takimi zaburzeniami, w szczególności z ciężkimi zaburzeniami wątroby, gdyż nie badano pacjentów z ciężkimi zaburzeniami wątroby (patrz punkt 4.4).

Dzieci i młodzież

Nie należy stosować produktu leczniczego Mirtazapine Bluefish u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat, ponieważ w dwóch krótkoterminowych badaniach klinicznych (patrz punkt 5.1) nie wykazano jego skuteczności oraz ze względu na istniejące obawy dotyczące bezpieczeństwa stosowania (patrz punkty 4.4, 4.8 i 5.1).

Sposób podawania

Okres półtrwania mirtazapiny w fazie eliminacji wynosi 20-40 godzin, dlatego produkt leczniczy Mirtazapine Bluefish można podawać w jednorazowej dawce dobowej, najlepiej wieczorem, przed udaniem się na spoczynek. Produkt leczniczy Mirtazapine Bluefish można również podawać w dwóch dawkach podzielonych (jedna dawka rano i druga, większa dawka, wieczorem).

Tabletki należy przyjmować doustnie, popijając płynem i połykać bez żucia.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na mirtazapinę lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Równoczesne stosowanie mirtazapiny z inhibitorami monoaminooksydazy (patrz punkt 4.5).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Dzieci i młodzież

Produktu leczniczego Mirtazapine Bluefish nie należy stosować w leczeniu dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Zachowania związane z samobójstwem (próby samobójcze oraz myśli samobójcze) oraz wrogość (przede wszystkim agresja, zachowania buntownicze i gniew) były częściej obserwowane w badaniach klinicznych wśród dzieci i młodzieży leczonych lekami przeciwdepresyjnymi niż leczonymi placebo. Jeżeli, w oparciu o potrzeby kliniczne, podjęto jednak decyzję o leczeniu, pacjenta należy uważnie monitorować w kierunku pojawienia się objawów samobójczych. Ponadto, brak długoterminowych danych o bezpieczeństwie stosowania u dzieci i młodzieży dotyczących wzrostu, dojrzewania i rozwoju poznawczego oraz behawioralnego.

Samobójstwo/myśli samobójcze lub pogorszenie stanu klinicznego

Depresja jest związana ze zwiększonym ryzykiem występowania myśli samobójczych, samookaleczenia oraz samobójstwa (zdarzenia związane z samobójstwem). Ryzyko to utrzymuje się aż do momentu wystąpienia istotnej remisji. Poprawa może jednak nie wystąpić podczas pierwszych kilku tygodni leczenia lub dłużej, dlatego pacjentów należy uważnie monitorować do momentu wystąpienia takiej poprawy. Ogólne doświadczenie kliniczne wskazuje, że ryzyko samobójstwa może zwiększyć się we wczesnych etapach powrotu do zdrowia.

Pacjenci z zachowaniami samobójczymi w wywiadzie lub pacjenci przejawiający przed rozpoczęciem leczenia znacznego stopnia skłonności samobójcze, należą do grupy zwiększonego ryzyka wystąpienia myśli samobójczych lub prób samobójczych i należy ich poddać ścisłej obserwacji w trakcie leczenia. Metaanaliza kontrolowanych placebo badań klinicznych nad lekami przeciwdepresyjnymi stosowanymi u dorosłych pacjentów z zaburzeniami psychicznymi wykazała zwiększone (w porównaniu z placebo) ryzyko zachowań samobójczych u pacjentów w wieku poniżej 25 lat, stosujących leki przeciwdepresyjne.

W trakcie leczenia, zwłaszcza na początku terapii i po zmianie dawki, należy ściśle obserwować pacjentów, szczególnie z grupy podwyższonego ryzyka. Pacjentów (oraz ich opiekunów) należy uprzedzić o konieczności zwrócenia uwagi na każdy objaw klinicznego nasilenia choroby, wystąpienie zachowań lub myśli samobójczych oraz nietypowych zmian w zachowaniu, a w razie ich pojawienia się, o konieczności niezwłocznego zwrócenia się do lekarza.

Ze względu na możliwość popełnienia samobójstwa, szczególnie na początku leczenia, pacjent powinien otrzymać najmniejszą liczbę tabletek produktu leczniczego Mirtazapine Bluefish umożliwiającą odpowiednie leczenie, co pozwoli zminimalizować ryzyko przedawkowania.

Zahamowanie czynności szpiku kostnego

Istnieją doniesienia o zahamowaniu czynności szpiku kostnego, zwykle z objawami granulocytopenii lub agranulocytozy, u osób stosujących mirtazapinę. Odwracalną agranulocytozę opisywano jako rzadko występującą w badaniach klinicznych z mirtazapiną. W okresie po wprowadzeniu mirtazapiny do obrotu opisano bardzo rzadkie przypadki agranulocytozy, najczęściej odwracalne, ale w niektórych przypadkach śmiertelne. Śmiertelne przypadki dotyczyły przede wszystkim pacjentów w wieku powyżej 65 lat. Lekarz powinien być wyczulony na takie objawy, jak gorączka, ból gardła, zapalenie jamy ustnej bądź inne objawy zakażenia; w razie wystąpienia takich objawów należy zaprzestać leczenia i wykonać badanie krwi.

Żółtaczka

Leczenie należy przerwać w razie wystąpienia żółtaczki.

Stany wymagające nadzoru

Ostrożne dawkowanie, jak również systematyczna i ścisła kontrola są konieczne w przypadku pacjentów z:

- padaczką lub organicznym zespołem mózgowym: chociaż doświadczenie kliniczne wskazuje, że napady padaczkowe są rzadkie podczas leczenia mirtazapiną, podobnie jak w przypadku innych leków przeciwdepresyjnych, produkt leczniczy Mirtazapine Bluefish należy wprowadzać ostrożnie u pacjentów z napadami padaczkowymi w wywiadzie. Leczenie należy

przerwać u każdego pacjenta, u którego rozwiną się drgawki lub tam, gdzie dochodzi do zwiększenia częstości napadów padaczkowych.

- zaburzeniami czynności wątroby: po podaniu doustnym 15 mg mirtazapiny w dawce pojedynczej u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby łagodnymi do umiarkowanych, klirens mirtazapiny może być w przybliżeniu o 35% zmniejszony w porównaniu do pacjentów z prawidłową czynnością wątroby. Średnie stężenie mirtazapiny w osoczu było zwiększone około 55%.
- zaburzeniami czynności nerek: Po podaniu doustnym 15 mg mirtazapiny w dawce pojedynczej u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny <40 mL/min) i ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny ≤ 10 mL/min), klirens mirtazapiny był zmniejszony odpowiednio o 30 i 50%, w porównaniu do pacjentów z prawidłową czynnością nerek. Średnie stężenie mirtazapiny w osoczu było zwiększone odpowiednio o około 55 i 115%. Nie było znaczących różnic u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek (klirens mirtazapiny <80 mL/min) w porównaniu do grupy kontrolnej.
- chorobami serca, takimi jak zaburzenia przewodzenia, dławica piersiowa czy przebytym ostatnio zawałem mięśnia sercowego; należy podjąć zwykłe środki ostrożności i starannie dobrać dawki stosowanych jednocześnie leków.
- niskim ciśnieniem tętniczym krwi.
- cukrzycą: U pacjentów z cukrzycą leki przeciwdepresyjne mogą zmienić kontrolę glikemiczną. Może być konieczna zmiana dawki insuliny i (lub) doustnych leków przeciwcukrzycowych. Zalecany jest stały nadzór lekarza.

Podobnie jak w przypadku innych leków przeciwdepresyjnych:

- Stosowanie leków przeciwdepresyjnych u pacjentów ze schizofrenią lub innymi zaburzeniami psychicznymi może pogorszyć ich stan; może również dojść od nasilenia myśli paranoidalnych.
- Podczas leczenia fazy depresyjnej zaburzeń dwubiegunowych może nastąpić przejście w fazę maniakalną. Pacjenci z historią manii/hipomanii powinni być starannie obserwowani. Należy zaprzestać podawania mirtazapiny u każdego pacjenta wchodzącego w fazę maniakalną.
- Chociaż produkt mirtazapina nie powoduje uzależnienia, doświadczenia po wprowadzeniu do obrotu wykazują, że po nagłym zakończeniu podawania leku po dłuższym okresie jego stosowania mogą wystąpić objawy odstawienia. Większość z nich jest łagodna i samoistnie ustępuje. Wśród różnych objawów odstawienia najczęściej opisywano zawroty głowy, pobudzenie, lęk, bóle głowy i nudności. Choć określono je jako objawy odstawienia, mogą być one związane z samą chorobą. Jak zalecono w punkcie 4.2, wskazane jest stopniowe kończenie leczenia mirtazapiną.
- Ostrożność należy zachować u pacjentów z zaburzeniami oddawania moczu, jak w przypadku przerostu gruczołu krokowego, oraz u pacjentów z ostrą jaskrą z wąskim kątem przesączania i podwyższonym ciśnieniem wewnątrzgałkowym (choć w tym przypadku mirtazapina nie będzie miała większego wpływu ze względu na bardzo słabe działanie przeciwcholinergiczne).
- Akatyzja/niepokój psychoruchowy: Stosowanie leków przeciwdepresyjnych związane jest z występowaniem akatyzji, charakteryzującej się nieprzyjemnym lub wyczerpującym niepokojem oraz potrzebą ruchu często związaną z niemożnością utrzymania jednej pozycji, siedzącej lub stojącej. Zwykle występuje ona w pierwszych tygodniach leczenia. U pacjentów, u których występują takie objawy, zwiększenie dawki może być szkodliwe.
- Po wprowadzeniu mirtazapiny do obrotu zgłaszano przypadki wydłużenia odstępu QT, częstoskurczu komorowego typu „torsade de pointes”, tachykardii komorowej i nagłych zgonów. Większość tych doniesień dotyczyła przedawkowania mirtazapiny lub pacjentów z innymi czynnikami ryzyka wydłużenia odstępu QT, w tym osób stosujących jednocześnie leki powodujące wydłużenie odstępu QTc (patrz punkty 4.5 i 4.9). Należy zachować ostrożność, przepisując mirtazapinę pacjentom z rozpoznaną chorobą układu sercowo-naczyniowego albo osobom, u których w rodzinie występowały przypadki wydłużenia odstępu QT, a także podczas jednoczesnego stosowania innych leków powodujących wydłużenie odstępu QTc.

Ciężkie niepożądane reakcje skórne

W związku z leczeniem mirtazapiną notowano ciężkie niepożądane reakcje skórne (ang. *severe cutaneous adverse reactions* SCAR), które mogą zagrażać życiu lub prowadzić do zgonu, w tym zespół Stevensa-Johnsona (SJS), toksyczne martwice oddzielanie się naskórka (ang. *toxic epidermal necrolysis* TEN), reakcję polekową z eozynofilią i objawami ogólnymi (ang. *drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms* DRESS), pęcherzowe zapalenie skóry i rumień wielopostaciowy.

Jeśli wystąpią podmiotowe lub przedmiotowe objawy powyższych reakcji, należy natychmiast odstawić mirtazapinę.

Jeżeli którakolwiek z powyższych reakcji wystąpiła u pacjenta w związku ze stosowaniem mirtazapiny, nie należy nigdy więcej wznawiać u niego leczenia.

Hiponatremia

Bardzo rzadko podczas stosowania mirtazapiny informowano o hiponatremii wywołanej prawdopodobnie niewłaściwym wydzielaniem hormonu antydiuretycznego (zespół niewłaściwego wydzielania hormonu antydiuretycznego - ang. *syndrome of inappropriate ADH secretion* - SIADH). Należy zachować ostrożność u pacjentów z grupy ryzyka, takich jak pacjenci w podeszłym wieku lub stosujący równocześnie leki, o których wiadomo, że wywołują hiponatremię.

Zespół serotoninowy

Interakcje z lekami serotoninergicznymi: zespół serotoninowy może wystąpić podczas skojarzonego podawania leków selektywnie hamujących wychwyt zwrotny serotoniny (ang. *selective serotonin reuptake inhibitors* SSRIs) i innych leków serotoninergicznych (patrz punkt 4.5). Objawy zespołu serotoninowego to: hipertermia, sztywność mięśni, drgawki kloniczne mięśni, zaburzenia funkcji wegetatywnych z możliwymi szybkimi zmianami czynności życiowych, zaburzenia świadomości, w tym dezorientacja, pobudliwość, narastające pobudzenie prowadzące do majaczenia i śpiączki. Należy zachować ostrożność i zastosować nadzór kliniczny, gdy leki te podawane są z mirtazapiną. W razie wystąpienia powyższych objawów należy przerwać leczenie mirtazapiną i zastosować objawowe leczenie podtrzymujące. Z doświadczeń po wprowadzeniu leku do obrotu wynika, że u pacjentów przyjmujących samą tylko mirtazapinę zespół serotoninowy występuje bardzo rzadko (patrz punkt 4.8).

Pacjenci w podeszłym wieku

Pacjenci w podeszłym wieku są często bardziej wrażliwi, szczególnie na działania niepożądane leków przeciwdepresyjnych. Z badań klinicznych z mirtazapiną wynika, że działania niepożądane u osób w podeszłym wieku nie występują częściej, niż w innych grupach wiekowych.

Laktoza

Produkt leczniczy Mirtazapine Bluefish zawiera laktozę. Produkt leczniczy nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Interakcje farmakodynamiczne

- Mirtazapina nie powinna być podawana równocześnie z inhibitorami MAO ani w ciągu dwóch tygodni od zaprzestania ich podawania. W odwrotnej sytuacji powinno również upłynąć około dwóch tygodni, zanim pacjenci przyjmujący mirtazapinę rozpoczną terapię inhibitorami MAO (patrz punkt 4.3).
Dodatkowo, tak jak w przypadku leków selektywnie hamujących wychwyt zwrotny serotoniny (ang. SSRI), skojarzone podawanie mirtazapiny z innymi substancjami czynnymi leków serotoninergicznych (L-tryptofan, tryptany, tramadol, linezolid, błękit metylenowy, SSRIs, wenlafaksyna, sole litu i preparaty zawierające ziele dziurawca zwyczajnego - *Hypericum perforatum*) może prowadzić do objawów związanych z serotoniną (zespół serotoninowy: patrz punkt 4.4). Należy zachować ostrożność, starannie obserwując pacjenta, jeżeli podaje się mirtazapinę w skojarzeniu z tymi substancjami.

- Mirtazapina może nasilać uspokajające działanie benzodiazepin i innych leków uspokajających (szczególnie większości leków przeciwpsychotycznych, antagonistów receptora histaminowego H1, opioidów). Należy zachować ostrożność w przypadku stosowania tych leków równocześnie z mirtazapiną.
- Mirtazapina może wzmacniać hamujące działanie alkoholu na ośrodkowy układ nerwowy. Należy zalecić pacjentom, aby podczas terapii mirtazapiną unikali spożywania alkoholu.
- Mirtazapina w dawce 30 mg raz na dobę może powodować małe, ale statystycznie zwiększenie wartości INR (ang. *International Normalized Ratio*) u pacjentów leczonych warfaryną. Po zastosowaniu większej dawki mirtazapiny nie można wykluczyć bardziej wyraźnego wpływu, dlatego zalecana jest obserwacja INR podczas skojarzonego leczenia warfaryną i mirtazapiną.
- Ryzyko wydłużenia odstępu QT i (lub) wystąpienia komorowych zaburzeń rytmu serca (np. częstoskurczu komorowego typu „*Torsade de pointes*”) może być zwiększone w przypadku jednoczesnego stosowania leków, które wydłużają odstęp QTc (np. niektórych leków przeciwpsychotycznych lub antybiotyków).

Interakcje farmakokinetyczne

- Karbamazepina i fenytoina, indukujące enzym CYP3A4, zwiększały prawie dwukrotnie klirens mirtazapiny, co powodowało zmniejszenie jej stężenia w osoczu odpowiednio o 60% i 45%. Jeśli mirtazapina podawana jest z karbamazepiną lub innym induktorem metabolizmu wątrobowego (np. ryfampicyna), może być konieczne zwiększenie dawki mirtazapiny. Po zaprzestaniu podawania induktora, może być konieczne zmniejszenie dawki mirtazapiny.
- Równoczesne podawanie ketokonazolu, silnego inhibitora CYP3A4, zwiększa stężenie w osoczu i AUC mirtazapiny odpowiednio o około 40% i 50%.
- Równoczesne podawanie cymetydyny (słaby inhibitor CYP1A2, CYP2D6 i CYP3A4) z mirtazapiną może zwiększyć średnie stężenie mirtazapiny w osoczu o więcej niż 50%. Należy zachować ostrożność i zmniejszyć dawkę w sytuacji równoczesnego podawania mirtazapiny z silnymi inhibitorami CYP3A4, inhibitorami proteazy HIV, azolowymi lekami przeciwgrzybiczymi, erytromycyną, cymetydyną lub nefazodonem.
- Badania interakcji nie wykazały istotnych efektów farmakokinetycznych w przypadku równoczesnego podawania pacjentom mirtazapiny i paroksetyny, amitryptyliny, rysperydonu czy litu.

Dzieci i młodzież

Badania dotyczące interakcji przeprowadzono wyłącznie u dorosłych.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Ograniczone dane dotyczące stosowania mirtazapiny u kobiet w ciąży nie wykazują zwiększonego ryzyka wad wrodzonych. Badania na zwierzętach nie wykazały działania teratogenego o znaczeniu klinicznym, jakkolwiek zaobserwowano zwiększenie toksyczności rozwojowej (patrz punkt 5.3).

Wyniki badań epidemiologicznych wskazują, że stosowanie inhibitorów wychwyty zwrotnego serotoniny (SSRI) u kobiet w ciąży, zwłaszcza w trzecim trymestrze, może zwiększać ryzyko występowania zespołu przetrwałego nadciśnienia płucnego noworodka (ang. PPHN, *persistent pulmonary hypertension in the newborn*). Chociaż nie przeprowadzono badań dotyczących związku PPHN z leczeniem mirtazapiną, nie można wykluczyć takiego ryzyka, biorąc pod uwagę powiązany mechanizm działania (zwiększenie stężenia serotoniny).

Należy zachować ostrożność w przypadku przepisywania mirtazapiny kobietom w ciąży. Jeżeli produkt leczniczy Mirtazapine Bluefish jest przyjmowany w czasie ciąży lub krótko przed porodem, zaleca się obserwację noworodka ze względu na możliwość wystąpienia objawów odstawienia.

Karmienie piersią

Badania na zwierzętach oraz ograniczone badania u ludzi wykazują, że mirtazapina przenika do mleka jedynie w bardzo niewielkich ilościach. Decyzja, czy należy kontynuować lub zaprzestać karmienia piersią lub kontynuować czy zaprzestać leczenia produktem leczniczym Mirtazapine Bluefish, powinna być podjęta po uwzględnieniu korzyści karmienia piersią dla dziecka i korzyści terapii produktem leczniczym Mirtazapine Bluefish dla kobiety.

Płodność

Badania niekliniczne dotyczące toksycznego wpływu na reprodukcję u zwierząt nie wykazały wpływu na płodność.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt leczniczy Mirtazapine Bluefish wywiera niewielki lub umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Produkt leczniczy Mirtazapine Bluefish może zaburzać koncentrację i czujność (zwłaszcza w początkowej fazie leczenia). Pacjenci leczeni lekami przeciwdepresyjnymi nie powinni podejmować się wykonywania potencjalnie niebezpiecznych czynności, które wymagają czujności i dobrej koncentracji, np. prowadzenia pojazdów mechanicznych czy obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Pacjenci z depresją wykazują liczne objawy wiążące się z samą chorobą. Dlatego trudno jest nieraz ustalić, czy występujące objawy spowodowane są samą chorobą, czy też podawaniem mirtazapiny.

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej zgłaszane działania niepożądane występujące u więcej niż 5% pacjentów przyjmujących mirtazapinę w randomizowanych kontrolowanych placebo badaniach (patrz poniżej) to senność, uspokojenie, suchość w jamie ustnej, zwiększenie masy ciała, zwiększenie apetytu, zawroty głowy i zmęczenie.

W związku z leczeniem mirtazapiną zgłaszano ciężkie niepożądane reakcje skórne (SCARs), w tym zespół Stevensa-Johnsona (SJS), toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka (TEN), reakcję polekową z eozynofilią i objawami ogólnymi (DRESS), pęcherzowe zapalenie skóry i rumień wielopostaciowy (patrz punkt 4.4).

Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

Wszystkie randomizowane kontrolowane placebo badania u pacjentów (włączając wskazania inne niż leczenie dużej depresji) były oceniane w aspekcie działań niepożądanych mirtazapiny. Metaanaliza dotyczyła 20 badań, w których planowany czas leczenia wynosił do 12 tygodni, z udziałem 1501 pacjentów (134 osobolat) przyjmujących mirtazapinę w dawce do 60 mg i 850 pacjentów (79 osobolat) przyjmujących placebo. Fazy przedłużenia tych badań zostały wyłączone, aby zachować porównanie z podawaniem placebo.

Tabela 1 przedstawia pogrupowane wg częstości występowania działania niepożądane, które wystąpiły znamienne statystycznie częściej podczas leczenia mirtazapiną niż placebo. Dodano również działania niepożądane zgłaszane spontanicznie. Częstość działań niepożądanych zgłaszanych spontanicznie wyznaczono na podstawie częstości ich występowania w badaniach klinicznych. Częstość działań niepożądanych zgłaszanych spontanicznie, których nie obserwowano u pacjentów w randomizowanych kontrolowanych placebo badaniach z mirtazapiną, sklasyfikowano jako częstość „nieznana”.

Tabela 1. Działania niepożądane mirtazapiny

Klasyfikacja układów	Bardzo często (≥1/10)	Często (≥1/100 do	Niezbyt często (≥1/1000 do	Rzadko (≥1/10 000	Częstość nieznana (częstość nie może
----------------------	-----------------------	-------------------	----------------------------	-------------------	--------------------------------------

i narządów		<1/10)	<1/100)	do <1/1000)	być określona na podstawie dostępnych danych)
Zaburzenia krwi i układu chłonnego					- Zahamowanie czynności szpiku kostnego (granulocytopenia, agranulocytoza, anemia aplastyczna, trombocytopenia) - Eozynofilia
Zaburzenia Endokrynologiczne					- Niewłaściwe wydzielanie hormonu antydiuretycznego - Hiperprolaktynemia (i związane z nią objawy mlekotoku i ginekomastii)
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	- Zwiększenie masy ciała¹ - Zwiększony apetyt¹				Hiponatremia
Zaburzenia psychiczne		- Nietypowe sny - Dezorientacja - Lęk^{2,5} - Bezsenność^{3,5}	- Koszmary senne² - Mania - Pobudzenie² - Omamy - Niepokój psychoruchowy (w tym akatyzyja, hiperkinezja)	Agresywne zachowanie	- Myśli samobójcze⁶ - Zachowania samobójcze⁶ - Lunatyzm
Zaburzenia układu nerwowego	- Senność^{1,4} - Uspokojenie polekowe^{1,4} - Ból głowy²	- Letarg¹ - Zawroty głowy - Drżenie - Amnezja⁷	- Parestezje² - Zespół niespokojnych nóg - Omdlenie	Drgawki kloniczne mięśni	- Drgawki (napady padaczki) - Zespół serotoninowy - Parestezje jamy ustnej - Dyzartria
Zaburzenia naczyniowe		Niedociśnienie ortostatyczne	Niedociśnienie tętnicze²		
Zaburzenia żołądka i jelit	Suchość w jamie ustnej	- Nudności³ - Biegunka² - Wymioty² - Zaparcia¹	Niedoczulica jamy ustnej	Zapalenie trzustki	- Obrzęk jamy ustnej - Zwiększone wydzielanie śliny
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych				Zwiększenie aktywności aminotransferaz w surowicy	
Zaburzenia skóry		Wysypka²			Zespół Stevensa-

<i>i tkanki podskórnej</i>					Johnsona ▪ Pęcherzowe zapalenie skóry ▪ Rumień wielopostaciowy ▪ Toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka ▪ Reakcja polekowa z eozynofilią i objawami ogólnymi (DRESS)
<i>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</i>		▪ Ból stawów ▪ Ból mięśni ▪ Ból pleców ¹			▪ Rabdomioliza
<i>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</i>					▪ Zatrzymanie moczu
<i>Zaburzenia układu rozrodczego i piersi</i>					▪ Priapizm
<i>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</i>		▪ Obrzęki obwodowe ¹ ▪ Zmęczenie			▪ Obrzęk uogólniony ▪ Obrzęk miejscowy
<i>Badania diagnostyczne</i>					▪ Zwiększenie aktywności kinazy kreatynowej

¹ W badaniach klinicznych te działania występowały znamienne statystycznie częściej podczas stosowania mirtazapiny niż placebo.

² W badaniach klinicznych te działania występowały częściej podczas stosowania placebo niż mirtazapiny, jakkolwiek nie było to częściej znamienne statystycznie.

³ W badaniach klinicznych te działania występowały znamienne statystycznie częściej podczas stosowania placebo niż mirtazapiny.

⁴ Uwaga: zwykle zmniejszenie dawki nie prowadzi do zmniejszenia senności/uspokojenia, ale może zmniejszyć skuteczność działania przeciwdepresyjnego.

⁵ Zwykle podczas stosowania leków przeciwdepresyjnych niepokój i bezsenność (które mogą być objawami depresji) mogą się rozwinąć lub pogorszyć. W czasie leczenia mirtazapiną zgłaszano pojawienie się po raz pierwszy lub pogorszenie niepokoju i bezsenności.

⁶ Przypadki myśli samobójczych i zachowań samobójczych zgłaszano podczas stosowania mirtazapiny lub krótko po zakończeniu leczenia (patrz punkt 4.4).

⁷ W większości przypadków zaburzenie ustępowało po odstawieniu produktu leczniczego.

W ocenie laboratoryjnej badań klinicznych obserwowano przemijające zwiększenie aktywności aminotransferaz i gamma-glutamylotransferazy (choć związanych z tym zdarzeń niepożądanych nie zgłaszano znamienne statystycznie częściej niż w grupie placebo).

Dzieci i młodzież

Następujące zdarzenia niepożądane były często obserwowane w badaniach klinicznych z udziałem dzieci: zwiększenie masy ciała, pokrzywka i hipertriglicerydemia (patrz także punkt 5.1).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać

wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Al. Jerozolimskie 181C
02 222 Warszawa
Tel.: + 48 22 49 21 301
Faks: + 48 22 49 21 309
Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>
Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Dotychczasowe doświadczenia wskazują, że objawy przedawkowania samej mirtazapiny są zwykle łagodne. Odnotowano hamowanie czynności ośrodkowego układu nerwowego z dezorientacją i przedłużonym uspokojeniem polekowym, z tachykardią i łagodnym nadciśnieniem lub niedociśnieniem tętniczym. Jednak istnieje możliwość bardziej ciężkich zdarzeń (w tym śmiertelnych) po dawkach dużo większych niż dawka terapeutyczna, szczególnie w mieszanych przedawkowaniach. W tych przypadkach zgłaszano również występowanie wydłużenia odstępu QT i częstoskurczu komorowego typu „*Torsade de pointes*”.

W razie przedawkowania należy zastosować odpowiednie leczenie objawowe i podtrzymujące czynności życiowe. Należy monitorować zapis EKG oraz rozważyć podanie węgla aktywowanego lub zastosować płukanie żołądka.

Dzieci i młodzież

W razie przedawkowania u dzieci i młodzieży należy podjąć właściwe działania, jak opisano dla osób dorosłych

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: inne leki przeciwdepresyjne, kod ATC: N06AX11

Mechanizm działania/działanie farmakodynamiczne

Mirtazapina jest ośrodkowo aktywnym presynaptycznym antagonistą receptorów α_2 , który zwiększa noradrenergiczne i serotoninergetyczne przekazywanie nerwowe w ośrodkowym układzie nerwowym. Wzmocnienie serotoninergetycznego przekazywania nerwowego zachodzi w szczególności za pośrednictwem receptorów 5-HT₁, ponieważ receptory 5-HT₂ i 5-HT₃ są blokowane przez mirtazapinę. Oba enancjomery mirtazapiny wykazują aktywność przeciwdepresyjną, enancjomer S(+) przez blokowanie receptorów α_2 i 5-HT₂, a enancjomer R(-) przez blokowanie receptorów 5-HT₃.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Właściwości uspokajające mirtazapiny wynikają z jej działania jako antagonisty receptora histaminowego H₁. Mirtazapina nie ma praktycznie żadnej aktywności przeciwcholinergiczej, w dawkach terapeutycznych zaś praktycznie nie ma wpływu na układ sercowo-naczyniowy.

Wpływ mirtazapiny na odstęp QTc oceniono w randomizowanym badaniu klinicznym z grupą kontrolną otrzymującą placebo i moksyflokscynę, z udziałem 54 zdrowych ochotników, którym podawano dawkę terapeutyczną wynoszącą 45 mg i dawkę przekraczającą dawkę terapeutyczną wynoszącą 75 mg. Modelowanie liniowe e-max sugerowało, że wydłużenie odstępu QTc pozostawało poniżej progu istotnego klinicznie wydłużenia (patrz punkt 4.4).

Dzieci i młodzież

W dwóch randomizowanych, kontrolowanych placebo badaniach klinicznych prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby z udziałem dzieci w wieku 7 do 18 lat z nawracającymi zaburzeniami depresyjnymi (n=259) ze zmienną dawką przez pierwsze 4 tygodnie (15-45 mg mirtazapiny), a następnie stałą dawką (15, 30 lub 45 mg mirtazapiny) przez kolejne 4 tygodnie nie wykazano istotnych różnic między mirtazapiną i placebo w odniesieniu do głównego punktu końcowego i wszystkich dodatkowych. Znaczne zwiększenie masy ciała ($\geq 7\%$) stwierdzono u 48,8% pacjentów, którym podawano mirtazapinę, w porównaniu do 5,7% w grupie placebo. Często występowały także pokrzywka (11,8% vs. 6,8%) i hipertriglicerydemia (2,9% vs. 0%).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Po podaniu doustnym mirtazapina jest dobrze i szybko wchłaniana (biodostępność » 50%), osiągając maksymalne stężenie w osoczu po około 2 godzinach. Przyjmowanie pokarmu nie ma żadnego wpływu na właściwości farmakokinetyczne mirtazapiny.

Dystrybucja

Stopień wiązania mirtazapiny z białkami osocza wynosi około 85%.

Metabolizm

Główne drogi przemian metabolicznych to demetylacja i utlenianie, a następnie sprzęganie. Wyniki badań *in vitro* mikrosomów wątroby człowieka wskazują, że enzymy CYP2D6 i CYP1A2 cytochromu P450 uczestniczą w tworzeniu się 8-hydroksymetabolitu mirtazapiny, natomiast enzym CYP3A4 uważa się za odpowiedzialny za tworzenie metabolitów N-demetylowych i N-tlenkowych. Metabolit demetylowy jest aktywny farmakologicznie i wydaje się mieć taki sam profil farmakokinetyczny, jak związek macierzysty.

Eliminacja

Mirtazapina ulega szybkiej przemianie i jest wydalana z moczem i kałem w ciągu kilku dni. Okres półtrwania w fazie eliminacji wynosi 20-40 godzin; sporadycznie obserwowano dłuższe okresy półtrwania - do 65 godzin, a także krótsze - u ludzi młodych. Okres półtrwania w fazie eliminacji jest dostatecznie długi, aby uzasadnić podawanie leku w jednorazowej dawce dobowej. Stan stacjonarny osiągany jest po 3-4 dniach, po czym nie następuje już dalsza kumulacja leku.

Liniowość/nieliniowość

Mirtazapina stosowana w zalecanym zakresie dawkowania wykazuje farmakokinetykę liniową.

Specjalne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności wątroby lub nerek mogą powodować zmniejszenie klirensu mirtazapiny.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności, potencjalnego działania rakotwórczego oraz toksycznego wpływu na rozród i rozwój potomstwa nie ujawniają żadnego szczególnego zagrożenia dla człowieka.

W badaniach toksycznego wpływu na rozród u szczurów i królików nie obserwowano działania teratogenego. Po dwukrotnie większej ekspozycji ogólnoustrojowej w porównaniu do maksymalnej ekspozycji terapeutycznej u ludzi wystąpił wzrost strat poimplantacyjnych, zmniejszenie masy ciała miotów i zmniejszenie przeżycia młodych w czasie pierwszych trzech dni laktacji u szczurów.

Nie stwierdzono genotoksyczności mirtazapiny w wielu badaniach na mutacje genowe i chromosomalne oraz uszkodzenia DNA. Guzy tarczycy zaobserwowane w trakcie badania

rakotwórczości u szczurów, jak również nowotwór wątrobowokomórkowy zaobserwowany w trakcie badania rakotwórczości u myszy, uważa się za specyficzne dla gatunku, a nie genotoksyczne reakcje związane z długotrwałym leczeniem dużymi dawkami substancji indukujących enzymy wątrobowe.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki:

skrobia kukurydziana
hypromeloza
magnezu stearynian
krzemionka koloidalna bezwodna
laktoza jednowodna

Otoczka tabletki:

15 mg:

hypromeloza 2910
makrogol (E1521)
tytanu dwutlenek (E171)
żelaza tlenek żółty (E172)

30 mg:

hypromeloza 2910
makrogol (E1521)
tytanu dwutlenek (E171)
żelaza tlenek żółty (E172)
żelaza tlenek czerwony (E172)

45 mg:

hypromeloza 2910
makrogol (E1521)
tytanu dwutlenek (E171)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Tabletki powlekane Mirtazapine Bluefish 15 mg, 30 mg i 45 mg są dostępne w nieprzezroczystym blistrze PVC/Aluminium.

Blister PVC/Aluminium:

28, 30 i 100 tabletek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Bez specjalnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Bluefish Pharmaceuticals AB
P.O. Box 49013
100 28 Sztokholm
Szwecja

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr:

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO