

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Remeron, 30 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki powlekana zawiera 30 mg mirtazapiny.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Każda tabletki powlekana Remeron 30 mg zawiera 217 mg laktozy (w postaci jednowodnej).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane

30 mg tabletki powlekane:

Tabletki powlekane Remeron 30 mg są owalne, obustronnie wypukłe, podzielne, koloru czerwono-brązowego z oznaczeniem kodowym TZ5 umieszczonym nad i pod linią podziału po jednej stronie i napisem „Organon” po drugiej.

Tabletkę można podzielić na połowy.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Remeron jest wskazany do stosowania u dorosłych w leczeniu epizodów dużej depresji.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dorośli

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

Efekt działania mirtazapiny zwykle zaczyna być widoczny po 1–2 tygodniach stosowania. Leczenie właściwą dawką powinno dawać pozytywną reakcję po 2–4 tygodniach. W razie niewystarczającej odpowiedzi klinicznej dawkę można zwiększyć do maksymalnej. Jeśli w ciągu następnych 2–4 tygodni nie nastąpi poprawa kliniczna, produkt leczniczy należy odstawić.

W przypadku pacjentów chorujących na depresję właściwy okres leczenia powinien trwać co najmniej 6 miesięcy, aż do całkowitego ustąpienia objawów.

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

Osoby w podeszłym wieku

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, przepisując produkt leczniczy Remeron pacjentom z takimi zaburzeniami (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia czynności wątroby

U osób z zaburzeniami czynności wątroby klirens mirtazapiny może być zmniejszony. Należy to uwzględnić, przepisując produkt leczniczy Remeron pacjentom z zaburzeniami czynności wątroby, zwłaszcza ciężkimi, gdyż u takich pacjentów nie przeprowadzono badań (patrz punkt 4.4).

Dzieci i młodzież

Produktu leczniczego Remeron nie należy stosować u dzieci i młodzieży poniżej 18. roku życia, ponieważ jego skuteczności nie potwierdzono w dwóch krótkoterminowych badaniach klinicznych (patrz punkt 5.1) oraz ze względu na bezpieczeństwo stosowania (patrz punkty 4.4, 4.8 i 5.1).

Sposób podawania

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

Tabletki należy przyjmować doustnie, jeżeli zachodzi taka potrzeba, popijając płynem i połykać bez rozgryzania.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na mirtazapinę lub którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Równoczesne stosowanie mirtazapiny z inhibitorami monoaminooksydazy (MAO) (patrz punkt 4.5).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Dzieci i młodzież

Produkt leczniczy Remeron nie powinien być stosowany w leczeniu dzieci i młodzieży poniżej 18. roku życia. W toku badań klinicznych zachowania samobójcze (próby samobójstwa, myśli samobójcze) oraz wrogość (szczególnie agresję, zachowania buntownicze i przejawy gniewu) obserwowano częściej u dzieci i młodzieży leczonych lekami przeciwdepresyjnymi niż w grupie, której podawano placebo. Jeśli w oparciu o istniejącą potrzebę kliniczną podjęto jednak decyzję o leczeniu, pacjent powinien być uważnie obserwowany pod kątem wystąpienia zachowań samobójczych. Ponadto nie ma długoterminowych danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu u dzieci i młodzieży w odniesieniu do wzrostu, dojrzewania oraz rozwoju poznawczego i behawioralnego.

Samobójstwo/myśli samobójcze lub pogorszenie stanu klinicznego

Depresja jest związana ze zwiększonym ryzykiem myśli samobójczych, samookaleczenia oraz samobójstwa (zachowania samobójcze). Ryzyko to utrzymuje się do czasu uzyskania pełnej remisji. Postęp w leczeniu może nie nastąpić w ciągu kilku pierwszych tygodni lub dłużej, pacjentów należy poddać ścisłej obserwacji do czasu wystąpienia poprawy. Z doświadczeń klinicznych wynika, że ryzyko samobójstwa może zwiększyć się we wczesnym etapie 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 czasie 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 wystąpienia, o konieczności niezwłocznego zwrócenia się do lekarza.

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

Zahamowanie czynności szpiku kostnego

Podczas leczenia produktem leczniczym Remeron obserwuje się przypadki zahamowania czynności szpiku, występujące zwykle w postaci granulocytopenii lub agranulocytozy. W badaniach klinicznych z produktem leczniczym Remeron opisywano przemijającą agranulocytozę, jako rzadko występującą. W okresie po wprowadzeniu produktu leczniczego Remeron do obrotu opisano bardzo rzadkie przypadki agranulocytozy, najczęściej przemijające, ale w niektórych przypadkach śmiertelne. Wszystkie śmiertelne przypadki dotyczyły pacjentów w wieku powyżej 65 lat. Lekarz powinien być wyczulony na takie objawy jak gorączka, ból gardła, zapalenie jamy ustnej bądź inne objawy infekcji; w razie wystąpienia takich objawów należy zaprzestać leczenia i wykonać badanie krwi.

Żółtaczka

Leczenie należy przerwać w przypadku wystąpienia żółtaczki.

Stany wymagające nadzoru

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

- padaczką i organicznym uszkodzeniem mózgu: choć doświadczenia kliniczne wskazują, że tak jak w przypadku innych leków przeciwdepresyjnych podczas stosowania mirtazapiny napady padaczkowe występują rzadko. Remeron należy stosować ostrożnie u pacjentów, u których występowały napady padaczkowe w przeszłości. W razie pojawienia się napadów padaczkowych lub zwiększenia częstości ich występowania w trakcie leczenia, produkt leczniczy należy odstawić.
- 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 35% zmniejszony w porównaniu do pacjentów z prawidłową czynnością wątroby. Średnie stężenie mirtazapiny w osoczu było zwiększone o 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 około 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 przebyty ostatnio zawał mięśnia sercowego. Należy podjąć środki ostrożności i starannie dobrać dawki stosowanych jednocześnie leków.
- niskim ciśnieniem krwi.
- cukrzycą: u pacjentów z cukrzycą leki przeciwdepresyjne mogą zmienić kontrolę glikemiczną. Może być konieczna zmiana dawki insuliny i (lub) doustnych leków hipoglikemizujących. Doradza się stały nadzór lekarza.

Podobnie też, jak w przypadku innych leków przeciwdepresyjnych, należy zwrócić uwagę na:

- Stosowanie leków przeciwdepresyjnych u pacjentów ze schizofrenią lub innymi zaburzeniami psychiatrycznymi może pogorszyć ich stan; objawy paranoidalne mogą się nasilić.
- Podczas leczenia fazy depresji w przypadku zaburzeń afektywnych dwubiegunowych, może nastąpić przejście w fazę maniackalną. Należy uważnie obserwować pacjentów z historią

manii/hipomanii. Należy zaprzestać podawania mirtazapiny u pacjentów wchodzących w fazę maniakałną.

- Choć Remeron nie powoduje uzależnienia, doświadczenia po wprowadzeniu produktu do obrotu wykazują, że nagłe zakończenie podawania produktu leczniczego po dłuższym okresie jego stosowania może czasem powodować objawy abstynencji. Większość objawów abstynencji po odstawieniu produktu leczniczego jest łagodnych i samoistnie ustępujących. Wśród różnych opisywanych objawów abstynencji najczęściej opisywano zawroty głowy, pobudzenie, niepokój, bóle głowy i nudności. Choć były opisane jako objawy abstynencji po odstawieniu produktu leczniczego, mogą one być związane z samą chorobą. Jak zalecono w punkcie 4.2, wskazane jest stopniowe zakończenie 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 oraz podwyższonym ciśnieniem wewnątrzgałkowym (choć w tym wypadku Remeron nie będzie miał większego wpływu ze względu na bardzo słabe działanie przeciwocholinergiczne).
- 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. W większości przypadków występuje ona w pierwszych tygodniach leczenia. U pacjentów, u których występują takie objawy, zwiększenie dawki może być szkodliwe.
- W okresie stosowania mirtazapiny po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu zgłaszano przypadki wydłużenia odstępu QT, częstoskurczu komorowego typu „torsade de pointes”, tachykardii komorowej i nagłych zgonów. Większość tych doniesień dotyczyła przedawkowania produktu leczniczego lub pacjentów z innymi czynnikami ryzyka wydłużenia odstępu QT, w tym osób stosujących jednocześnie produkty lecznicze powodujące wydłużenie odstępu QTc (patrz punkty 4.5 i 4.9). Należy zachować ostrożność, przepisując produkt leczniczy Remeron pacjentom z rozpoznaną chorobą układu sercowo-naczyniowego albo osobom, w których rodzinie występowały przypadki wydłużenia odstępu QT, a także podczas jednoczesnego stosowania innych produktów leczniczych powodujących wydłużenie odstępu QTc.

Hiponatremia

Bardzo rzadko podczas stosowania mirtazapiny donoszono o hiponatremii wywołanej prawdopodobnie niewłaściwym wydzielaniem hormonu antydiuretycznego (zespół nieadekwatnego wydzielania ADH – ang. Syndrome of inappropriate ADH secretion – SIADH). Należy zachować ostrożność u pacjentów z grupy ryzyka, takich jak osoby w podeszłym wieku lub u pacjentów stosujących równocześnie leki znane, jako wywołujące hiponatremię.

Zespół serotoninowy

Interakcje z lekami serotoninergicznymi: zespół serotoninowy może wystąpić podczas skojarzonego podawania leków selektywnie hamujących wychwyt zwrotny serotoniny (SSRIs – ang. selective serotonin reuptake inhibitors) i innych leków serotoninergicznych (patrz punkt 4.5). Do objawów zespołu serotoninowego należą: hipertermia, sztywność mięśni, mioklonie, zaburzenia funkcji wegetatywnych z możliwością szybkich zmian czynności życiowych, zaburzenia świadomości obejmujące dezorientację, rozdrażnienie oraz skrajne pobudzenie prowadzące do majaczenia i śpiączki. W przypadku stosowania powyższych substancji czynnych w skojarzeniu z mirtazapiną należy zalecić zachowanie ostrożności i wymagana jest ścisła obserwacja kliniczna pacjenta. Jeśli wystąpią wyżej wymienione działania, należy przerwać stosowanie mirtazapiny i rozpocząć podtrzymujące leczenie objawowe. Z doświadczeń po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu wynika, że u pacjentów przyjmujących sam Remeron zespół serotoninowy występuje bardzo rzadko (patrz punkt 4.8).

Osoby w podeszłym wieku

Osoby w podeszłym wieku są bardziej wrażliwe, szczególnie na działania niepożądane leków przeciwdepresyjnych. Z badań klinicznych z produktem leczniczym Remeron wynika, iż działania niepożądane u osób w podeszłym wieku nie występują częściej niż w innych grupach wiekowych.

Laktoza

Remeron zawiera laktozę. Pacjenci z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp), zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinni stosować tego produktu.

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 powinny upłynąć około dwa tygodnie, zanim pacjenci przyjmujący mirtazapinę rozpoczną terapię inhibitorami MAO (patrz punkt 4.3).
Dodatkowo, tak jak w przypadku leków selektywnie hamujących wychwyt zwrotny serotoniny (ang. SSRIs), skojarzone podawanie mirtazapiny z innymi substancjami czynnymi leków serotonergicznych [L-tryptofan, tryptany, tramadol, linezolid, błękit metylenowy, SSRIs, wenlafaksyna, sole litu i produkty zawierające ziele dziurawca zwyczajnego (*Hypericum perforatum*)] może prowadzić do wystąpienia objawów związanych z serotoniną (zespół serotoninowy: patrz punkt 4.4). Należy zachować ostrożność, starannie obserwując pacjenta w trakcie podawania mirtazapiny w skojarzeniu z tymi substancjami.
- Mirtazapina może nasilać uspokajające działanie benzodiazepin i innych leków uspokajających (szczególnie większości leków przeciwpsychotycznych, antagonistów H₁ przeciwhistaminowych, opioidów). Należy zachować ostrożność w przypadku zalecenia 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 na dobę może powodować małe, ale znamienne statystycznie, zwiększenie wartości INR 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.
- W przypadku jednoczesnego stosowania produktów leczniczych, które wydłużają odstęp QTc (np. niektórych leków przeciwpsychotycznych lub antybiotyków), może być zwiększone ryzyko wydłużenia odstępu QT i (lub) wystąpienia komorowych zaburzeń rytmu serca (np. częstoskurczu komorowego typu „torsade de pointes”).

Interakcje farmakokinetyczne

- Karbamazepina i fenytoina, induktory enzymu 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 leków (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 środkami przeciwgrzybiczymi, erytromycyną, cymetydyną lub nefazodonom.
- Badania interakcji nie wykazały żadnych 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 teratogennego o znaczeniu klinicznym, jakkolwiek zaobserwowano zwiększenie toksyczności rozwojowej (patrz punkt 5.3).

Wyniki badań epidemiologicznych wskazują, że stosowanie inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny (ang. SSRIs) u kobiet w ciąży, zwłaszcza w trzecim trymestrze, może zwiększać ryzyko występowania zespołu przetrwałego nadciśnienia płucnego noworodka (PPHN, ang. 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 produktu leczniczego Remeron kobietom w ciąży. Jeżeli Remeron 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 jest wydzielana jedynie w bardzo niewielkich ilościach z mlekiem. Decyzja o tym, czy należy kontynuować lub zaprzestać karmienia piersią lub kontynuować bądź zaprzestać terapii produktem leczniczym Remeron powinna być podjęta uwzględniając korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z terapii produktem leczniczym Remeron dla kobiety.

Płodność

Niekliniczne badania toksyczności przeprowadzone u zwierząt nie wykazały żadnego wpływu na płodność.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Remeron wywiera niewielki lub umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Remeron 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 czy obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Pacjenci z depresją wykazują liczne objawy wiążące się z samą chorobą. Dlatego trudno jest czasami ustalić, czy występujące objawy spowodowane są samą chorobą, czy też podawaniem produktu leczniczego Remeron.

Najczęstsze działania niepożądane występujące u więcej niż 5% pacjentów przyjmujących Remeron w randomizowanych kontrolowanych badaniach z placebo (patrz poniżej) to senność, uspokojenie, suchość w ustach, zwiększenie masy ciała, zwiększenie apetytu, zawroty głowy i zmęczenie.

Wszystkie randomizowane kontrolowane placebo badania (włączając wskazania inne niż leczenie depresji) były oceniane w aspekcie działań niepożądanych produktu leczniczego Remeron.

Metaanaliza dotyczyła 20 badań, w których planowany czas leczenia wynosił do 12 tygodni, z udziałem 1501 pacjentów (134 osobołata) przyjmujących mirtazapinę w dawce do 60 mg i 850 pacjentów (79 osobołata) przyjmujących placebo. Fazy przedłużenia tych badań zostały wyłączone, aby zachować porównanie z podawaniem placebo.

Tabela 1 pokazuje dane dotyczące kategorii częstości występowania działań niepożądanych, które wystąpiły znamienne statystycznie częściej podczas leczenia produktem leczniczym Remeron w porównaniu do placebo. Dodano również działania niepożądane zgłaszane spontanicznie. Częstość występowania działań niepożądanych zgłaszanych spontanicznie wyznaczono na podstawie częstości ich występowania w badaniach klinicznych. Częstość występowania działań niepożądanych zgłaszanych spontanicznie, których nie obserwowano u pacjentów w randomizowanych kontrolowanych placebo badaniach z mirtazapiną, sklasyfikowano jako częstość „nieznana”.

Tabela 1. Działania niepożądane produktu leczniczego Remeron

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często (≥1/10)	Często (≥1/100 do <1/10)	Niezbyt często (≥1/1000 do <1/100)	Rzadko (≥1/10 000 do <1/1000)	Częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych)
<i>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</i>					Zahamowanie czynności szpiku kostnego (granulocytopenia, agranulocytoza, niedokrwistość aplastyczna, trombocytopenia) Eozynofilia
<i>Zaburzenia endokrynologiczne</i>					Niewłaściwe wydzielanie hormonu antydiuretycznego
<i>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</i>	Zwiększenie masy ciała ¹ Zwiększone łaknienie ¹				Hiponatremia
<i>Zaburzenia psychiczne</i>		Nietypowe sny Dezorientacja Lęk ^{2,5} Bezsenność ^{3,5}	Koszmary senne ² Mania Pobudzenie ² Halucynacje Niepokój psychoruchowy (w tym akatyzyja, hiperkinezyja)	Zachowania agresywne	Myśli samobójcze ⁶ Zachowania samobójcze ⁶
<i>Zaburzenia układu nerwowego</i>	Senność ^{1,4} Sedacja ^{1,4} Ból głowy ²	Letarg ¹ Zawroty głowy Drżenie	Parestezja ² Zespół niespokojnych nóg Omdlenie	Mioklonie	Drgawki (napady padaczki) Zespół serotoninowy Parestezja jamy ustnej Dyzartria
<i>Zaburzenia naczyniowe</i>		Niedociśnienie ortostatyczne	Niedociśnienie ²		
<i>Zaburzenia żołądka i jelit</i>	Suchość w jamie ustnej	Nudności ³ Biegunka ² Wymioty ² Zaparcia ¹	Niedoczulica jamy ustnej	Zapalenie trzustki	Obrzęk jamy ustnej Wzmoczone wydzielanie śliny
<i>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</i>				Zwiększenie aktywności aminotransferaz w surowicy	
<i>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</i>		Wysypka ²			Zespół Stevensa-Johnsona Pęcherzowe zapalenie skóry Rumień wielopostaciowy Martwica toksyczno-rozplywna naskórka
<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 ogólne</i>		Obrzęki obwodowe ¹			Somnambulizm Uogólnione

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często (≥1/10)	Często (≥1/100 do <1/10)	Niezbęd często (≥1/1000 do <1/100)	Rzadko (≥1/10 000 do <1/1000)	Częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych)
<i>i stany w miejscu podania</i>		Zmęczenie			obrzęki Miejscowe obrzęki
<i>Badania diagnostyczne</i>					Zwiększenie aktywności kinazy kreatynowej

¹ W badaniach klinicznych te działania występowały znamienne statystycznie częściej podczas stosowania produktu leczniczego Remeron niż placebo.

² W badaniach klinicznych te działania występowały częściej podczas stosowania placebo niż produktu leczniczego Remeron jakkolwiek nie było to częściej znamienne statystycznie.

³ W badaniach klinicznych te działania występowały znamienne statystycznie częściej podczas stosowania placebo niż produktu leczniczego Remeron.

⁴ Uwaga: zwykle zmniejszenie dawki nie prowadzi do zmniejszenia senności/uspokożenia, ale może wpływać ujemnie na 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).

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

Dzieci i młodzież

Następujące działania niepożądane były często obserwowane w badaniach klinicznych z udziałem dzieci: przyrost masy ciała, pokrzywka oraz wzrost stężenia triglicerydów we krwi (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, PL-02 222 Warszawa, Tel.: + 48 22 49 21 301, Faks: + 48 22 49 21 309, e-mail: ndl@urpl.gov.pl.

4.9 Przedawkowanie

Dotychczasowe doświadczenia wskazują, że objawy przedawkowania samego produktu leczniczego Remeron są zwykle łagodne. Odnotowano hamowanie czynności ośrodkowego układu nerwowego z dezorientacją i przedłużonym uspokożeniem polekowym, z tachykardią i łagodnym nadciśnieniem lub niedociśnieniem. Jednak istnieje możliwość bardziej ciężkich zdarzeń (w tym śmiertelnych) w 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 przypadku przedawkowania należy zastosować odpowiednie leczenie objawowe i podtrzymujące czynności życiowe, należy monitorować zapis EKG oraz rozważyć podanie węgla aktywnego lub zastosować płukanie żołądka.

Dzieci i młodzież

W razie przedawkowania u dzieci i młodzieży należy podjąć właściwe działania opisane dla osób dorosłych.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: inne leki przeciwdepresyjne, kod ATC: N06AX11

Mechanizm działania lub działanie farmakodynamiczne

Mirtazapina jest ośrodkowo działającym presynaptycznym α_2 -antagonistą, który wzmacnia ośrodkowe neuroprzewodnictwo noradrenergiczne i serotonergiczne. W pobudzaniu serotonergicznego układu neuroprzewodnikowego pośredniczą w szczególności receptory 5-HT₁, ponieważ receptory 5-HT₂ i 5-HT₃ są blokowane przez mirtazapinę. Uważa się, że działanie przeciwdepresyjne wykazują oba enancjomery mirtazapiny: enancjomer S(+) – poprzez blokowanie receptorów α_2 i 5-HT₂, a enancjomer R(-) – poprzez 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 działania przeciwcholinergicznego, dlatego też stosowana w dawkach terapeutycznych wywiera bardzo ograniczone działanie (np. w postaci niedociśnienia tętniczego ortostatycznego) na układ krążenia.

Dzieci i młodzież

Dwa randomizowane, podwójnie zaślepione, kontrolowane placebo badania przeprowadzone w grupie dzieci w wieku 7–18 lat z ciężkimi epizodami depresyjnymi (n=259), u których przez pierwsze 4 tygodnie stosowano zmienną dawkę (15–45 mg mirtazapiny), a następnie, przez kolejne 4 tygodnie, stałą dawkę (15, 30 lub 45 mg mirtazapiny), nie wykazały istotnych różnic między stosowaniem mirtazapiny i placebo, zarówno pod względem pierwszorzędowych, jak i drugorzędowych punktów końcowych.

Istotny przyrost masy ciała ($\geq 7\%$) zaobserwowano u 48,8% pacjentów leczonych produktem leczniczym Remeron w porównaniu do 5,7% w grupie placebo. Często występowała również pokrzywka (11,8% vs. 6,8%) oraz hipertriglicerydemia (2,9% vs. 0%).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Po podaniu doustnym produktu leczniczego Remeron, substancja czynna - mirtazapina jest dobrze i szybko wchłaniana (biodostępność $\approx 50\%$), osiągając maksymalne stężenie w osoczu po około 2 godzinach. Przyjmowanie pokarmu nie wpływa 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-hidroksymetabolitu mirtazapiny, natomiast enzym CYP3A4 uważa się za odpowiedzialny za tworzenie metabolitów N-demetylowych i N-oksydowych. Metabolit demetylowy jest aktywny farmakologicznie i wydaje się mieć taki sam profil farmakokinetyczny jak substancja czynna.

Eliminacja

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

Liniowość lub nielineowość

Mirtazapina stosowana w zalecanej dawce wykazuje farmakokinetkę liniową.

Szczególne grupy pacjentów

W wyniku zaburzeń czynności nerek lub wątroby klirens mirtazapiny może być zmniejszony.

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 teratogennego. Po dwukrotnie większej ekspozycji ogólnoustrojowej w porównaniu do maksymalnej ekspozycji terapeutycznej u ludzi wystąpił wzrost strat poimplantacyjnych, zmniejszenie mas ciała miotów i zmniejszenie przeżycia młodych w czasie pierwszych trzech dni laktacji u szczurów.

Nie stwierdzono genotoksyczności mirtazapiny w szeregu badań na mutacje genowe i chromosomalne oraz uszkodzenia DNA. Guzy tarczycy zaobserwowane w trakcie badania rakotwórczości u szczurów, jak również nowotwór wątrobowokomórkowy wykryty 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:

skrobia kukurydziana
hydroksypropylceluloza
magnezu stearynian
krzemionka koloidalna bezwodna
laktoza jednowodna

Otoczka:

hypromeloza
makrogol 8000
tytanu dwutlenek (E 171)
żelaza tlenek żółty (E 172)
żelaza tlenek czerwony (E 172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem i wilgocią.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Remeron 30 mg tabletki powlekane pakowane są w blistry z nieprzezroczystego polichlorku winylu i folii aluminiowej z powłoką termozgrzewalną na powierzchni, która ma kontakt z tabletkami. Dostępne są blistry zawierające 7 i 10 tabletek powlekanych.

Remeron 30 mg tabletki powlekane dostępne są również w butelkach HDPE z nakrętką zabezpieczającą LDPE ujawniającą próbę otwarcia. Butelki zawierają 250 tabletek powlekanych.

Dla Remeron 30 mg tabletki powlekane w blisterach dostępne są następujące wielkości opakowań: 10 (1x10), 20 (2x10), 30 (3x10), 50 (5x10), 60 (6x10), 90 (9x10), 100 (10x10), 200 (20x10), oraz 500 (50x10) tabletek powlekanych; 14 (2x7), 28 (4x7), 56 (8x7) oraz 70 (10x7) tabletek powlekanych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Bez specjalnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

N.V. Organon, Kloosterstraat 6, 5349 AB Oss, Holandia

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

8130

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 05 lutego 1999 r.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 24 lipca 2013 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

2015.02.07