

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Mirtazapine Bluefish, 15 mg, tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej
Mirtazapine Bluefish, 30 mg, tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej
Mirtazapine Bluefish, 45 mg, tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki ulegająca rozpadowi w jamie ustnej zawiera 15 mg mirtazapiny.
Substancje pomocnicze: aspartam 3 mg.

Każda tabletki ulegająca rozpadowi w jamie ustnej zawiera 30 mg mirtazapiny.
Substancje pomocnicze: aspartam 6 mg.

Każda tabletki ulegająca rozpadowi w jamie ustnej zawiera 45 mg mirtazapiny.
Substancje pomocnicze: aspartam 9 mg.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej.

Mirtazapine Bluefish, 15 mg, tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej:

Białe, okrągłe ulegające rozpadowi w jamie ustnej tabletki z wytłoczoną liczbą „36” po jednej stronie i literą „A” po drugiej stronie, z wytoczoną okrągłą krawędzią.

Mirtazapine Bluefish, 30 mg, tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej:

Białe, okrągłe ulegające rozpadowi w jamie ustnej tabletki z wytłoczoną liczbą „37” po jednej stronie i literą „A” po drugiej stronie, z wytoczoną okrągłą krawędzią.

Mirtazapine Bluefish, 45 mg, tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej:

Białe, okrągłe ulegające rozpadowi w jamie ustnej tabletki z wytłoczoną liczbą „38” po jednej stronie i literą „A” po drugiej stronie, z wytoczoną okrągłą krawędzią.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie ciężkich epizodów depresyjnych.

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. Gdy brak odpowiedniej

odpowiedzi klinicznej, dawkę można zwiększyć do dawki maksymalnej. Jeśli w ciągu następnych 2-4 tygodni nie nastąpi poprawa kliniczna, należy lek odstawić.

Osoby w podeszłym wieku

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

Dzieci i młodzież poniżej 18. roku życia

W dwóch krótkotrwałych badaniach klinicznych nie wykazano skuteczności produktu (patrz punkt 5.1), z tego względu oraz ze względów bezpieczeństwa nie należy stosować mirtazapiny u dzieci i młodzieży poniżej 18. roku życia (patrz punkty 4.4, 4.8 i 5.1).

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 mirtazapiny 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 mirtazapinę pacjentom z takimi zaburzeniami, zwłaszcza chorym z ciężkimi zaburzeniami wątroby, gdyż nie badano takich pacjentów (patrz punkt 4.4).

Sposób podawania

Okres półtrwania eliminacji mirtazapiny wynosi 20-40 godzin, dlatego mirtazapinę można podawać w jednorazowej dawce dobowej, najlepiej wieczorem, przed udaniem się na spoczynek. Mirtazapinę 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.

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

Aby uniknąć objawów nagłego odstawienia leku doradza się stopniowe zakończenie leczenia mirtazapiną (patrz punkt 4.4).

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą, wymienioną w punkcie 6.1.

Równoczesne stosowanie mirtazapiny z inhibitorami monoaminoooksydazy (MAO) (patrz punkt 4.5).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Stosowanie u dzieci i młodzieży poniżej 18. roku życia

Mirtazapina nie powinna być stosowana w leczeniu dzieci i młodzieży poniżej 18. roku życia. W toku prób klinicznych zachowania samobójcze (próby samobójstwa oraz myśli samobójcze) oraz wrogość (szczególnie agresję, zachowania buntownicze i przejawy gniewu) obserwowano częściej u dzieci i młodzieży leczonych lekami przeciwdepresyjnymi niż u grupy, 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 u dzieci i młodzieży dotyczących 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. Ryzyko to utrzymuje się do czasu uzyskania pełnej remisji. Ponieważ poprawa może nie nastąpić w ciągu kilku pierwszych tygodni leczenia 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 w przypadku zmiany 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, gdy się pojawią, o konieczności niezwłocznego zwrócenia się do lekarza.

Ze względu na możliwość popełnienia samobójstwa, szczególnie na początku leczenia, pacjent powinien otrzymać tylko ograniczoną liczbę tabletek produktu Mirtazapine Bluefish.

Zahamowanie czynności szpiku kostnego

Podczas leczenia mirtazapiną obserwuje się przypadki zahamowania czynności szpiku, zwykle w postaci granulocytopenii lub agranulocytozy. Odwracalną agranulocytozę opisywano jako rzadko występującą w badaniach klinicznych z mirtazapiną. W okresie po wprowadzeniu mirtazapiny do obrotu opisano bardzo rzadkie przypadki agranulocytozy, najczęściej przemijające, ale niekiedy śmiertelne. Wszystkie śmiertelne przypadki dotyczyły głównie 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, mirtazapinę 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, lek należy odstawić;
- zaburzeniami czynności wątroby: po podaniu doustnym 15 mg mirtazapiny w dawce pojedynczej u pacjentów z zaburzeniami 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 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 \leq 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 - zaburzeniami przewodzenia, dławicą piersiową czy przebyłym ostatnio zawałem mięśnia sercowego; należy podjąć zwykle 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 stan chorego; objawy paranoidalne mogą się nasilić.
- Podczas leczenia fazy depresji w przypadku zaburzeń afektywnych dwubiegunowych, może nastąpić przejście w fazę maniakałną; Pacjenci z historią manii/hipomanii powinni być uważnie obserwowani. Należy zaprzestać podawania mirtazapiny u każdego pacjenta wchodzącego w fazę maniakałną.
- Choć mirtazapina nie powoduje uzależnienia, doświadczenia po wprowadzeniu produktu do obrotu wykazują, że nagłe zakończenie podawania leku po dłuższym okresie jego stosowania może czasem powodować objawy abstynencji po odstawieniu leku. Większość objawów abstynencji jest łagodnych i samoistnie ustępuje. Wśród różnych objawów abstynencji po odstawieniu leku najczęściej opisywano zawroty głowy, pobudzenie, niepokój, bóle głowy i nudności. Choć były opisane jako objawy abstynencji po odstawieniu leku, mogą one być związane z samą chorobą. Jak podano 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 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. W większości przypadków występuje ona w pierwszych tygodniach leczenia. U pacjentów, u których występują takie objawy, zwiększenie dawki może być szkodliwe.

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, które wywołują hiponatremię.

Zespół serotoninowy

Interakcje z lekami serotoninergicznymi: zespół serotoninowy może wystąpić podczas skojarzonego podawania leków selektywnie hamujących wychwyt zwrotny serotoniny i innych leków serotoninergicznych (patrz punkt 4.5). Objawy zespołu serotoninowego to: hipertermia, sztywność mięśni, mioklonie, zaburzenia funkcji wegetatywnych z możliwymi szybkimi zmianami czynności życiowych, zaburzenia świadomości w tym dezorientacja, pobudliwość, narastająca agitacja prowadząca do majaczenia i śpiączki. Należy zachować ostrożność, starannie obserwując pacjenta, jeżeli podaje się mirtazapinę w skojarzeniu z tymi substancjami. W razie wystąpienia takich objawów należy zaprzestać podawania mirtazapiny i zastosować odpowiednie leczenie objawowe i podtrzymujące. Z doświadczeń po wprowadzeniu produktu 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.

Aspartam

Mirtazapine Bluefish zawiera aspartam - pochodną fenyloalaniny. Każda tabletkę zawierająca 15 mg, 30 mg lub 45 mg mirtazapiny zawiera odpowiednio do 3 mg, 6 mg lub 9 mg fenyloalaniny. Może być ona szkodliwa dla pacjentów z fenyloketonurią.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi oraz 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 (SSRI), skojarzone podawanie mirtazapiny z innymi substancjami czynnymi leków serotoninergicznymi [L-tryptofan, tryptany, tramadol, linezolid, SSRI, 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 (najbardziej leków przeciwpsychotycznych, antagonistów H₁ przeciwhistaminowych, opioidów). Należy zachować ostrożność w razie 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 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 w skojarzonym leczeniu warfaryną i mirtazapiną.

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 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 nefazodonem.

Badania interakcji nie wykazały żadnych istotnych efektów farmakokinetycznych w przypadku równoczesnego podawania pacjentom mirtazapiny i paroksetyny, amitriptyliny, rysperydonu czy litu.

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). Należy zachować ostrożność w przypadku przepisywania mirtazapiny kobietom w ciąży. Jeżeli mirtazapina jest przyjmowana w czasie ciąży lub krótko przed porodem zaleca się obserwację noworodka ze względu na możliwość wystąpienia objawów odstawienia.

Wyniki badań epidemiologicznych wskazują, że stosowanie inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny 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, tego ryzyka nie można wykluczyć, biorąc pod uwagę mechanizm działania (zwiększenie stężenia serotoniny).

Karmienie piersią

Badania na zwierzętach oraz ograniczone badania u ludzi wykazują, że mirtazapina jest wydzielana jedynie w bardzo niewielkich ilościach z mlekiem. Decyzja, czy należy kontynuować lub zaprzestać karmienia piersią, lub kontynuować czy zaprzestać terapii mirtazapiną, powinna być podjęta uwzględniając korzyści karmienia piersią dla dziecka i korzyści terapii mirtazapiną dla kobiety.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Mirtazapina ma niewielki lub umiarkowany wpływ na zdolność do prowadzenia pojazdów i obsługi maszyn. Mirtazapina 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.

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

Wszystkie randomizowane kontrolowane placebo badania u pacjentów (włączając wskazania inne niż leczenie 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 osobołat) przyjmujących mirtazapinę w dawce do 60 mg i 850 pacjentów (79 osobołat) 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 w porównaniu do placebo. Dodano również działania niepożądane zgłaszane spontanicznie. Częstość działań niepożądanych zgłaszanych spontanicznie oparto o częstość 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 i narządów	Bardzo często (>1/10)	Często (>1/100 do <1/10)	Niezbęd często (>1/1000 do <1/100)	Rzadko (>1/10000 do <1/1000)	Częstość nieznana
<i>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</i>					Depresja szpiku kostnego (granulocytopenia, agranulocytopenia, anemia aplastyczna, trombocytopenia) Eozynofilia
<i>Zaburzenia układu nerwowego</i>	Senność ^{1,4} Uspokojenie ^{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 żołądka i jelit</i>	Suchość w jamie ustnej	Nudności ³ Biegunka ² Wymioty ²	Niedoczulica jamy ustnej	Zapalenie trzustki	Obrzęk jamy ustnej Zwiększone wydzielanie śliny
<i>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</i>		Wysypka ²			Zespół Stevensa-Johnsona Pęcherzowe zapalenie skóry Rumień wielopostaciowy Toksyczno-rozplywna martwica naskórka
<i>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</i>		Ból stawów Ból mięśni Ból pleców ¹			
<i>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</i>	Zwiększenie masy ciała ¹ Zwiększony apetyt ¹				Hiponatremia
<i>Zaburzenia naczyniowe</i>		Hipotonia ortostatyczna	Niedociśnienie ²		
<i>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</i>		Obrzęki obwodowe ¹ Zmęczenie			Somnambulizm
<i>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</i>				Zwiększenie aktywności aminotransferaz w surowicy	
<i>Zaburzenia psychiczne</i>		Nietypowe sny Dezorientacja Lęk ^{2,5} Bezsennność ^{3,5}	Koszmary senne ² Mania Pobudzenie ² Halucynacje Niepokój psychoruchowy (w tym akatyzyja, hiperkinezja)	Agresja	Myśli samobójcze ⁶ Zachowania samobójcze ⁶
<i>Zaburzenia endokrynologiczne</i>					Niewłaściwe wydzielanie hormonu antydiuretycznego

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 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 nasilenie niepokojów 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

W badaniach klinicznych u dzieci częściej obserwowano następujące działania niepożądane: zwiększenie masy ciała, pokrzywkę i hipertriglicydemię (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

e-mail: ndl@urpl.gov.pl

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. Jednak istnieje możliwość cięższych zdarzeń (w tym śmiertelnych) po dawkach dużo większych niż dawka terapeutyczna, szczególnie w mieszanych przedawkowaniach.

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

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: inne leki przeciwdepresyjne, kod ATC: N06AX11

Mechanizm działania

Mirtazapina jest ośrodkowo działającym presynaptycznym α_2 -antagonistą, który wzmacnia ośrodkowe neuroprzebieżnictwo noradrenergiczne i serotonergiczne. W pobudzaniu serotonergicznego układu neuroprzebieżnikowego 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(+) – przez blokowanie receptorów α_2 i 5-HT₂, a enancjomer R(-) – przez blokowanie receptorów 5-HT₃.

Działanie farmakodynamiczne

Właściwości uspokajające mirtazapiny wynikają z jej działania jako antagonisty receptora histaminowego H₁. Mirtazapina nie ma praktycznie działania przeciwcholinergicznego, dlatego w dawkach leczniczych nie oddziałuje praktycznie na układ sercowo-naczyniowy.

Dzieci i młodzież

Dwa randomizowane badania kliniczne z podwójnie ślepą próbą, kontrolowane placebo przeprowadzone u dzieci w wieku od 7 do 18 lat z depresją (n = 259), u których zastosowano zmienne dawki przez pierwsze 4 tygodnie (15-45 mg mirtazapiny), a następnie stałą dawkę (15, 30 lub 45 mg mirtazapiny) przez kolejne 4 tygodnie, nie wykazały istotnych różnic między mirtazapiną i placebo dotyczących głównego punktu końcowego i wszystkich drugorzędowych punktów końcowych. Znaczne zwiększenie masy ciała ($\geq 7\%$) stwierdzano u 48,8% pacjentów leczonych mirtazapiną w porównaniu do 5,7% w grupie placebo. Często obserwowano również pokrzywkę (11,8% vs 6,8%) i hipertriglicydemię (2,9% vs 0%).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Po podaniu doustnym produktu Mirtazapine Bluefish, mirtazapina jest dobrze i szybko wchłaniana (biodostępność $\approx 50\%$), osiągając maksymalne stężenie w osoczu po około 2 godzinach. Stopień wiązania mirtazapiny z białkami osocza wynosi około 85%. 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. Mirtazapina stosowana w zalecanej dawce wykazuje farmakokinetykę liniową. Przyjmowanie pokarmu nie wpływa na właściwości farmakokinetyczne mirtazapiny.

Mirtazapina ulega szybkiej przemianie i jest wydalana z moczem i kałem w ciągu kilku dni. 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-oksydowych. Metabolit demetylowy jest aktywny farmakologicznie i wydaje się mieć taki sam profil farmakokinetyczny, jak związek macierzysty.

Zaburzenia czynności wątroby lub nerek mogą powodować zmniejszenie klirensu mirtazapiny.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne nie wykazują specjalnego zagrożenia dla ludzi (na podstawie konwencjonalnych badań farmakologicznych bezpieczeństwa, toksyczności wielokrotnych dawek, rakotwórczości czy genotoksyczności).

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 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 ani uszkodzenia DNA. Guzy tarczycy zaobserwowane w trakcie badania rakotwórczości u szczurów, jak również nowotwór wątrobowo-komórkowy zaobserwowany w trakcie badania rakotwórczości u myszy, uważa się za swoiste dla gatunku, a nie genotoksyczne reakcje związane z długotrwałym leczeniem dużymi dawkami substancji indukujących enzymy wątrobowe.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Krospowidon (typ B)
Mannitol (E421)

Celuloza mikrokrystaliczna
Aspartam (E951)
Krzemionka koloidalna bezwodna
Magnezu stearynian
Aromat truskawkowo-guaranowy [maltodekstryna, glikol propylenowy, syntetyczne substancje aromatyczne, kwas octowy (<1%)]
Aromat miętowy [syntetyczne substancje aromatyczne, skrobia kukurydziana]

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Jednostkowy blister perforowany Poliamid/ Aluminium/ PVC/ Papier/ Poliester/ Aluminium.

Wielkości opakowań:

6, 18, 30, 48, 90 i 96 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, Torsgatan 11, 111 23 Stockholm, Szwecja

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Mirtazapine Bluefish, 15 mg, tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej – Pozwolenie nr: 15559

Mirtazapine Bluefish, 30 mg, tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej – Pozwolenie nr: 15560

Mirtazapine Bluefish, 45 mg, tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej – Pozwolenie nr: 15561

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 14.05.2009

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia:

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO