

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Mirtor, 15 mg, tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej
Mirtor, 30 mg, tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej
Mirtor, 45 mg, tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki ulegająca rozpadowi w jamie ustnej Mirtor 15 mg zawiera 15 mg mirtazapiny (*Mirtazapinum*).

Każda tabletki ulegająca rozpadowi w jamie ustnej Mirtor 30 mg zawiera 30 mg mirtazapiny (*Mirtazapinum*).

Każda tabletki ulegająca rozpadowi w jamie ustnej Mirtor 45 mg zawiera 45 mg mirtazapiny (*Mirtazapinum*).

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

Każda tabletki ulegająca rozpadowi w jamie ustnej Mirtor 15 mg zawiera 3 mg aspartamu (E 951).

Każda tabletki ulegająca rozpadowi w jamie ustnej Mirtor 30 mg zawiera 6 mg aspartamu (E 951).

Każda tabletki ulegająca rozpadowi w jamie ustnej Mirtor 45 mg zawiera 9 mg aspartamu (E 951).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki ulegająca rozpadowi w jamie ustnej.

Tabletki ulegająca rozpadowi w jamie ustnej 15 mg: biała, okrągła, oznaczona „36” na jednej stronie i „A” na drugiej stronie.

Tabletki ulegająca rozpadowi w jamie ustnej 30 mg: biała, okrągła, oznaczona „37” na jednej stronie i „A” na drugiej stronie.

Tabletki ulegająca rozpadowi w jamie ustnej 45 mg: biała, okrągła, oznaczona „38” na jednej stronie i „A” na drugiej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Mirtor 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. 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.

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).

Osoby w podeszłym wieku

Zaleca się taką samą dawkę, jak u osób dorosłych. U pacjentów 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 mirtazapinę 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 przy przepisywaniu mirtazapiny pacjentom z takimi zaburzeniami, szczególnie z ciężkimi zaburzeniami wątroby, u których nie badano reakcji na mirtazapinę (patrz punkt 4.4).

Dzieci i młodzież

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

Sposób podawania

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

Tabletki należy przyjmować doustnie. Tabletkę szybko ulegnie rozpadowi i może być połknięta bez popijania wodą.

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

Dzieci i młodzież

Produktu leczniczego Mirtor nie należy stosować w leczeniu dzieci i młodzieży poniżej 18. roku życia. 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 dotyczącym 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 lub dłuższego leczenia, 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 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 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 Mirtor umożliwiającą odpowiednie leczenie, co pozwoli zminimalizować ryzyko przedawkowania.

Zahamowanie czynności szpiku kostnego

Podczas leczenia mirtazapiną obserwuje się przypadki zahamowania czynności szpiku, występujące zwykle w postaci granulocytopenii lub agranulocytozy. Odwracalna agranulocytoza rzadko występowała w badaniach klinicznych z mirtazapiną. W okresie po wprowadzeniu mirtazapiny do obrotu opisano bardzo rzadkie przypadki agranulocytozy, najczęściej odwracalne, 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 tak jak w przypadku innych leków przeciwdepresyjnych, że podczas stosowania mirtazapiny napady padaczkowe występują rzadko, produkt Mirtor należy stosować ostrożnie u pacjentów, u których występowały napady padaczkowe w przeszłości. W razie pojawienia się napadów padaczkowych lub zwiększenia ich częstości 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 ≤10 ml/min) klirens mirtazapiny był zmniejszony odpowiednio o 3% 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 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 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; mogą nasilić się objawy paranoidalne.
- Podczas leczenia fazy depresji w przypadku zaburzeń afektywnych dwubiegunowych, może nastąpić przejście w fazę maniakałną; Pacjenci z manią/hipomanią w wywiadzie powinni być starannie 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. Większość objawów odstawienia leku jest łagodnych i samoistnie ustępuje. Wśród różnych opisywanych objawów po odstawieniu leku najczęściej opisywano zawroty głowy, pobudzenie, lęk, bóle głowy i nudności. Choć opisano je jako objawy abstynencji po odstawieniu leku, mogą być 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 oraz podwyższonym ciśnieniem wewnątrzgałkowym, (choć w tym przypadku Mirtor nie będzie miał 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.
- 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 mirtazapinę 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.

Ciężkie niepożądane reakcje skórne

W związku ze stosowaniem mirtazapiny notowano ciężkie reakcje skórne (ang. *Severe Cutaneous Adverse Reactions*, SCARs), w tym zespół Stevensa-Johnsona (ang. *Stevens-Johnson Syndrome*, SJS), toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka (ang. *Toxic Epidermal Necrolysis*, TEN), reakcję na lek z eozynofilią i objawami ogólnoustrojowymi (ang. *drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*, DRESS), pęcherzowe zapalenie skóry i rumień wielopostaciowy, które mogą stanowić zagrożenie dla życia lub powodować zgon.

W momencie przepisywania leku należy poinformować pacjentów o objawach przedmiotowych i podmiotowych oraz ściśle obserwować, czy nie występują u nich reakcje skórne.

W razie pojawienia się objawów przedmiotowych i podmiotowych wskazujących na występowanie tych reakcji, należy natychmiast przerwać stosowanie mirtazapiny.

Hiponatremia

Bardzo rzadko podczas stosowania mirtazapiny raportowano 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 stosujące równocześnie leki wywołujące hiponatremię.

Zespół serotoninowy

Interakcje z lekami serotonergicznymi: podczas skojarzonego podawania leków selektywnie hamujących wychwyt zwrotny serotoniny i innych leków serotonergicznymi może wystąpić zespół serotoninowy (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, narastające pobudzenie prowadzące do majaczenia i śpiączki. Zalecana jest ostrożność i wymagana jest ścisła obserwacja kliniczna podczas stosowania takich substancji czynnych w skojarzeniu z mirtazapiną. W przypadku pojawienia się wyżej wymienionych objawów należy zaprzestać leczenia mirtazapiną oraz rozpocząć leczenie objawowe podtrzymujące funkcje życiowe pacjenta. Z doświadczeń po wprowadzeniu produktu do obrotu wynika, że u pacjentów przyjmujących samą tylko mirtazapinę zespół serotoninowy występuje bardzo rzadko (patrz punkt 4.8).

Osoby w podeszłym wieku

Pacjenci w podeszłym wieku są często bardziej wrażliwi, szczególnie na działania niepożądane leków przeciwdepresyjnych. Podczas badań klinicznych z mirtazapiną działania niepożądane u pacjentów w podeszłym wieku nie występowały jednak częściej niż w innych grupach wiekowych.

Aspartam

Ten produkt leczniczy zawiera aspartam, źródło fenyloalaniny. Każda tabletką ulegającą rozpadowi w jamie ustnej 15 mg zawiera 3 mg aspartamu. Każda tabletką ulegającą rozpadowi w jamie ustnej 30 mg zawiera 6 mg aspartamu. Każda tabletką ulegającą rozpadowi w jamie ustnej 45 mg zawiera 9 mg aspartamu. Aspartam może być szkodliwy dla pacjentów z fenyloketonurią.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Interakcje farmakodynamiczne

- Mirtazapina nie powinna być podawana równocześnie z inhibitorami monoaminoooksydazy (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 serotonergicznymi [L-tryptofan, tryptany, tramadol, buprenorfina, linezolid, błękit metylenowy, SSRI, wenlafaksyna, sole litu i preparaty zawierające ziele dziurawca zwyczajnego (*Hypericum perforatum*)] może prowadzić do objawów związanych z działaniem serotoniny (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 H1 przeciwhistaminowych, opioidów). Należy zachować ostrożność, kiedy zaleca się te leki 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 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 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).

Dane epidemiologiczne sugerują, że stosowanie leków z grupy SSRI podczas ciąży, zwłaszcza pod jej koniec, może zwiększać ryzyko wystąpienia przetrwałego nadciśnienia płucnego u noworodka (ang. *Persistent Pulmonary Hypertension in the Newborn*, PPHN). Chociaż nie badano związku między leczeniem mirtazapiną a przetrwałym nadciśnieniem płucnym u noworodków, nie można wykluczyć takiego ryzyka, biorąc pod uwagę powiązany mechanizm działania (wzrost stężenia serotoniny).

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.

Karmienie piersią

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

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 tej choroby. 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 ustach, zwiększenie masy ciała, zwiększenie apetytu, zawroty głowy i zmęczenie.

W związku z leczeniem mirtazapiną notowano ciężkie niepożądane reakcje skórne (SCAR), w tym złuszczące zapalenie skóry, zespół Stevensa-Johnsona (SJS), toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka (TEN), reakcję na lek z eozynofilią i objawami ogólnoustrojowymi (DRESS), pęcherzowe zapalenie skóry i rumień wielopostaciowy, które mogą stanowić zagrożenie dla życia lub powodować zgon (patrz punkt 4.4).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

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 osobo-lat) przyjmujących mirtazapinę w dawce do 60 mg i 850 pacjentów (79 osobo-lat) 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 i narządów	Bardzo częste ($\geq 1/10$)	Częste ($\geq 1/100$ do $< 1/10$),	Niezbyt częste ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$),	Rzadkie ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$),	Częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych)
Zaburzenia krwi i układu chłonnego					Depresja szpiku kostnego (granulocytopenia, agranulocytoza, anemia aplastyczna, trombocytopenia), eozynofilia.
Zaburzenia endokrynologiczne					Niewłaściwe wydzielanie hormonu antydiuretycznego, hiperprolaktynemia (i związane z nią objawy mlekotok i ginekomastia)
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Zwiększenie masy ciała ¹ ,				Hiponatremia

	zwiększenie apetytu ¹				
Zaburzenia psychiczne		Nietypowe sny, dezorientacja, lęk ^{2,5} , bezsenność ^{3,5}	Koszmary senne ² , mania, agitacja ² , halucynacje, niepokój psychoruchowy (w tym akatyzyja, hiperkinezja)	Agresja	Myśli samobójcze ⁶ , zachowania samobójcze ⁶ , somnambulizm
Zaburzenia układu nerwowego	Senność ^{1,4} , uspokojenie ^{1,4} , ból głowy ² ,	Letarg ¹ , zawroty głowy, drżenie, niepamięć ⁷	Parestezje ² , zespół niespokojnych nóg, omdlenie	Mioklonie	Drgawki (napady padaczki), zespół serotoninowy, parestezje jamy ustnej, dyzartia
Zaburzenia naczyniowe		Hipotonia ortostatyczna	Niedociśnienie ²		
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	Suchość błony śluzowej jamy ustnej	Nudności ³ , biegunka ² , wymioty ² , zaparcia ¹	Niedoczulica jamy ustnej	Zapalenie trzustki	Obrzęk jamy ustnej, zwiększone ślinienie się
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych				Zwiększenie aktywności aminotransferaz w surowicy	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		Wysypka ²			Zespół Stevensa-Johnsona, pęcherzowe zapalenie skóry, rumień wielopostaciowy, toksyczno-rozplywna martwica naskórka, reakcja na lek z eozynofilią i objawami ogólnoustrojowymi (DRESS)
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe, tkanki łącznej i kości		Ból stawów, ból mięśni, ból pleców ¹			Rabdomioliza
Zaburzenia nerek i dróg moczowych					Zatrzymanie moczu
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi					Priapizm
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		Obrzęki obwodowe ¹ , zmęczenie			Uogólnione obrzęki, miejscowe obrzęki
Badania diagnostyczne					Podwyższenie stężenia 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 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 lęk i bezsenność (które mogą być objawami depresji) mogą się rozwinąć lub pogorszyć. W czasie leczenia mirtazapiną raportowano pojawienie się po raz pierwszy lub pogorszenie lęku i bezsenności.
- 6) Przypadki myśli samobójczych i zachowań samobójczych raportowano podczas stosowania mirtazapiny lub krótko po zakończeniu leczenia (patrz punkt 4.4).
- 7) W większości przypadków pacjenci wracali do zdrowia po odstawieniu leku.

W ocenie laboratoryjnej badań klinicznych obserwowano przemijające zwiększenie aktywności aminotransferaz i gamma-glutamylotransferazy (jakkolwiek związane z tym zdarzenia niepożądane nie występowały znamienne statystycznie częściej niż w grupie placebo).

Dzieci i młodzież:

Następujące zdarzenia niepożądane były obserwowane często w badaniach klinicznych z udziałem dzieci: zwiększenie masy ciała, pokrzywka i hipertriglicydemia (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. 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 opisane dla osób dorosłych.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Psychoanaleptyki, 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 zwłaszcza 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.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Właściwości uspokajające mirtazapiny wynikają z jej działania jako antagonisty receptora histaminowego H₁. Mirtazapina nie ma praktycznie działania przeciwcholinergicznego, dlatego w dawkach leczniczych wywiera jedynie ograniczone działania (np. niedociśnienie ortostatyczne) na układ sercowo-naczyniowy.

Wpływ mirtazapiny na odstęp QTc oceniano w randomizowanym, kontrolowanym placebo i moksifloksacyną badaniu klinicznym z udziałem 54 zdrowych ochotników, którzy stosowali typową dawkę 45 mg i dawkę większą niż terapeutyczna – 75 mg. Liniowe modelowanie e-max sugerowało, że wydłużenie odstępów QTc pozostawało poniżej progu przedłużenia mającego znaczenie kliniczne (patrz punkt 4.4).

Dzieci i młodzież

W dwóch randomizowanych, kontrolowanych placebo badaniach klinicznych prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby z udziałem dzieci w wieku od 7 do 18 lat z ciężką depresją (n=259) leczonych 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 obserwowano również występowanie pokrzywki (11,8% wobec 6,8%) i hipertriglicydemii (2,9% wobec 0%).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Po podaniu doustnym 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-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 substancja czynna.

Eliminacja

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

Liniowość lub nielineowość

Mirtazapina stosowana w zalecanej dawce wykazuje farmakokinetykę liniową.

Szczególne 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 ludzi.

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 licznych badaniach mutacji genowych i chromosomalnych oraz uszkodzeń DNA. Guzy tarczycy zaobserwowane w trakcie badania rakotwórczości u szczurów, jak również nowotwór wątrobowokomórkowy zaobserwowany w trakcie badania rakotwórczości u myszy, uważa się za gatunkowo swoiste, a nie genotoksyczne reakcje związane z długotrwałym leczeniem dużymi dawkami substancji indukujących enzymy wątrobowe.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Krospowidon
Mannitol
Celuloza mikrokrystaliczna
Aspartam
Aromat truskawkowo-guaranowy
Aromat miętowy
Krzemionka koloidalna bezwodna
Magnezu stearynian

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie stwierdzono.

6.3 Okres ważności

3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Bez specjalnych zaleceń.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry PVC/PA/Aluminium/Poliester w tekturowym pudełku

30 (5x6) lub 90 (15x6) tabletek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Orion Corporation
Orionintie 1
FI-02200 Espoo
Finlandia

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Mirtor, 15 mg, tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej - 12598

Mirtor, 30 mg, tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej - 12599

Mirtor, 45 mg, tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej - 12600

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 12 stycznia 2007

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 23 kwietnia 2013

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

07.10.2021