

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Remirta ORO, 30 mg, tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej

Remirta ORO, 45 mg, tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletką produktu leczniczego Remirta ORO, 30 mg, ulegająca rozpadowi w jamie ustnej zawiera 30 mg mirtazapiny (*Mirtazapinum*).

Każda tabletką produktu leczniczego Remirta ORO, 45 mg, ulegająca rozpadowi w jamie ustnej zawiera 45 mg mirtazapiny (*Mirtazapinum*).

#### Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

Każda tabletką produktu leczniczego Remirta ORO, 30 mg, ulegająca rozpadowi w jamie ustnej zawiera 12 mg aspartamu, 82 µg glukozy i mniej niż 0,08 µg siarczynu.

Każda tabletką produktu leczniczego Remirta ORO, 45 mg, ulegająca rozpadowi w jamie ustnej zawiera 18 mg aspartamu, 123 µg glukozy i mniej niż 0,12 µg siarczynu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletką ulegająca rozpadowi w jamie ustnej.

Remirta ORO, 30 mg: białe lub białawe, okrągłe, o średnicy 10 mm, obustronnie wypukłe, niepowlekane tabletki z oznaczeniem M2.

Remirta ORO, 45 mg: białe lub białawe, okrągłe, o średnicy 12 mm, obustronnie wypukłe, niepowlekane tabletki z oznaczeniem M4.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

Remirta ORO jest wskazana w leczeniu epizodów dużej depresji u pacjentów dorosłych .

#### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

##### Dawkowanie

##### *Dorośli*

Skuteczna dawka dobową wynosi od 15 mg 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 przypadku braku odpowiedniej odpowiedzi klinicznej, dawkę można zwiększyć do dawki maksymalnej. Jeśli w ciągu następujących 2-4 tygodni nie nastąpi poprawa kliniczna, lek należy odstawić.

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

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

#### *Pacjenci 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 w przypadku przepisywania produktu leczniczego Remirta ORO 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 produktu leczniczego Remirta ORO pacjentom z takimi zaburzeniami, w szczególności z ciężkimi zaburzeniami wątroby, gdyż nie badano pacjentów z ciężkimi zaburzeniami wątroby (patrz punkt 4.4).

#### *Dzieci i młodzież*

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

### Sposób podawania

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

Tabletki należy przyjmować doustnie. Tabletki rozpadną się szybko i mogą być połknięte bez popijania wodą.

### **4.3 Przeciwwskazania**

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

Jednoczesne stosowanie mirtazapiny z inhibitorami monoaminooksydazy (MAO) (patrz punkt 4.5).

### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

#### *Dzieci i młodzież*

Produktu leczniczego Remirta ORO nie należy stosować w leczeniu dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat.

W toku prób klinicznych zachowania samobójcze (próby samobójstwa i 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 podjęta zostanie jednak decyzja o leczeniu, pacjent powinien być uważnie obserwowany pod kątem wystąpienia zachowań samobójczych. Ponadto, brak długoterminowych danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania u dzieci i młodzieży dotyczących wzrostu, dojrzewania oraz rozwoju poznawczego i rozwoju zachowania.

#### *Samobójstwo, myśli samobójcze lub kliniczne nasilenie choroby*

Depresja związana jest ze zwiększeniem ryzyka wystąpienia myśli samobójczych, samookaleczenia oraz samobójstwa (zdarzenia związane z samobójstwem). 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 się zwiększyć we wczesnym etapie powrotu do zdrowia.

Pacjenci z zachowaniami samobójczymi w wywiadzie lub pacjenci przejawiający przed rozpoczęciem leczenia znaczny stopień 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 lekami przeciwdepresyjnymi, 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, zachowania 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 tylko najmniejszą liczbę tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej produktu leczniczego Remirta ORO umożliwiającą odpowiednie leczenie, co pozwoli zminimalizować ryzyko przedawkowania.

#### *Zahamowanie czynności szpiku kostnego*

Podczas leczenia mirtazapiną opisywano przypadki zahamowania czynności szpiku kostnego, zwykle objawiające się granulocytopenią lub agranulocytozą. Odwracalna agranulocytoza była opisywana jako rzadko występująca w badaniach klinicznych z mirtazapiną. Po wprowadzeniu mirtazapiny do obrotu zgłaszano bardzo rzadkie przypadki występowania agranulocytozy, najczęściej odwracalne, ale w kilku przypadkach zakończone zgonem. Przypadki śmiertelne dotyczyły głównie pacjentów w wieku powyżej 65 lat. Lekarz powinien zwrócić szczególną uwagę na objawy, takie jak: gorączka, ból gardła, zapalenie jamy ustnej oraz inne objawy świadczące o infekcji. W razie wystąpienia tych objawów, należy przerwać leczenie i wykonać badanie krwi.

#### *Poważne niepożądane reakcje skórne*

W związku z leczeniem mirtazapiną notowano poważne niepożądane reakcje skórne (SCAR), które mogą zagrażać życiu lub prowadzić do zgonu, w tym zespół Stevensa-Johnsona (SJS), toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka (TEN), reakcję polekową z eozynofilią i objawami ogólnymi (DRESS), pęcherzowe zapalenie skóry i rumień wielopostaciowy.

Jeśli wystąpią podmiotowe lub przedmiotowe objawy powyższych reakcji, należy natychmiast odstawić lek Remirta ORO.

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

#### *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; chociaż doświadczenie kliniczne wskazuje, że podczas leczenia mirtazapiną napady padaczkowe występują rzadko, tak jak w przypadku innych produktów przeciwdepresyjnych, mirtazapina powinna być wprowadzana ostrożnie u pacjentów z napadami padaczkowymi w wywiadzie. W razie wystąpienia drgawek u pacjenta lub zwiększenia ich częstości, należy przerwać leczenie.
- Zaburzeniami czynności wątroby: po podaniu doustnym 15 mg mirtazapiny w dawce pojedynczej u pacjentów z zaburzeniami wątroby, łagodnymi do umiarkowanych, klirens mirtazapiny był 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 kreatyniny <80 ml/min) w porównaniu do grupy kontrolnej.
- Chorobami serca - zaburzeniami przewodzenia, dławicą piersiową czy przebytym ostatnio zawałem mięśnia sercowego; należy podjąć zwykłe 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 i zaleca się stały nadzór lekarza.

Podobnie jak w przypadku innych leków przeciwdepresyjnych, należy pamiętać o poniższych problemach:

- Stosowanie leków przeciwdepresyjnych u pacjentów ze schizofrenią lub innymi zaburzeniami psychiatrycznymi może pogorszyć ich stan; objawy paranoidalne mogą się nasilić.
- W czasie leczenia fazy depresji w zaburzeniu afektywnym dwubiegunowym, może nastąpić przejście w fazę maniakalną. Pacjenci z historią manii/hipomanii powinni być starannie obserwowani. Należy zaprzestać podawania mirtazapiny u każdego pacjenta wchodzącego w fazę maniakalną.
- Chociaż mirtazapina nie powoduje uzależnienia, doświadczenia po wprowadzeniu produktu do obrotu wykazują, że nagle zakończenie podawania leku po dłuższym okresie jego stosowania może czasem powodować objawy abstynencji. Większość objawów abstynencji po odstawieniu leku 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 leku, mogą być też związane z samą chorobą. Jak zalecono w punkcie 4.2, wskazane jest stopniowe kończenie leczenia mirtazapiną.
- Należy zachować ostrożność u pacjentów z zaburzeniami oddawania moczu, jak w przypadku przerostu gruczołu krokowego oraz u pacjentów z ostrą jaskrą z wąskim kątem przesączania, a także podwyższonym ciśnieniem wewnątrzgałkowym (choć w tym przypadku produkt leczniczy Remirta ORO 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 „torsades 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.

#### *Hiponatremia*

Bardzo rzadko podczas stosowania mirtazapiny występowała hiponatremia wywołana 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 w podeszłym wieku lub u pacjentów stosujących równocześnie leki, o których wiadomo, że wywołują hiponatremię.

#### *Zespół serotoninowy*

Interakcje z lekami serotoninergicznymi: zespół serotoninowy może wystąpić podczas skojarzonego podawania leków selektywnie hamujących wychwyt zwrotny serotoniny (SSRI) 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 i uważnie obserwować pacjenta w przypadku stosowania mirtazapiny jednocześnie z tymi substancjami. Jeżeli wystąpią objawy zespołu serotoninowego, należy przerwać leczenie mirtazapiną i wdrożyć podtrzymujące leczenie objawowe.

Z doświadczeń po wprowadzeniu produktu do obrotu wynika, że u pacjentów przyjmujących 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.

### **Substancje pomocnicze**

#### *Aspartam*

Aspartam po podaniu doustnym jest hydrolizowany w przewodzie pokarmowym. Jednym z głównych produktów hydrolizy jest fenyloalanina. Może on być szkodliwy dla pacjentów z fenyloketonurią.

#### *Glukoza*

Pacjenci z zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy, nie powinni przyjmować tego produktu leczniczego.

#### *Siarczyny*

Produkt leczniczy rzadko może powodować ciężkie reakcje nadwrażliwości i skurcz oskrzeli.

#### *Sód*

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę ulegającą rozpadowi w jamie ustnej, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

## **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

#### *Interakcje farmakodynamiczne*

- Mirtazapina nie powinna być podawana równocześnie z inhibitorami MAO ani w ciągu dwóch tygodni od zaprzestania ich podawania. W odwrotnej sytuacji powinno również upłynąć około dwóch tygodni, zanim pacjenci przyjmujący mirtazapinę rozpoczną terapię inhibitorami MAO (patrz punkt 4.3). Dodatkowo, tak jak w przypadku leków selektywnie hamujących wychwyt zwrotny serotoniny (SSRI), skojarzone podawanie mirtazapiny z innymi substancjami czynnymi leków serotoninergicznych [L-tryptofan, tryptany, tramadol, linezolid, błękit metylenowy, SSRI, wenlafaksyna, sole litu i preparaty zawierające ziele dziurawca zwyczajnego (*Hypericum perforatum*)] może prowadzić do wystąpienia objawów związanych z serotoniną (zespół serotoninowy: patrz punkt 4.4). Należy zachować ostrożność i uważnie obserwować pacjenta, jeżeli podaje się mirtazapinę w skojarzeniu z tymi substancjami.
- Mirtazapina może nasilać uspokajające działanie benzodiazepin i innych leków uspokajających (w szczególności leków przeciwpsychotycznych, antagonistów H<sub>1</sub> 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. Ponieważ po zastosowaniu większej dawki mirtazapiny nie można wykluczyć bardziej wyraźnego wpływu, zalecana jest obserwacja INR w skojarzonym leczeniu 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 średniego stężenia w osoczu odpowiednio o 60% i 45%. Jeśli mirtazapina podawana jest z karbamazepiną lub innym induktorem metabolizmu wątrobowego leków (np. ryfampicyną), może być konieczne zwiększenie dawki mirtazapiny. Po zaprzestaniu podawania induktora, może być konieczne zmniejszenie dawki mirtazapiny.
- Jednoczesne podawanie ketokonazolu, silnego inhibitora CYP3A4, zwiększa stężenie w osoczu i AUC mirtazapiny odpowiednio o około 40% i 50%.
- Jednoczesne 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 jednoczesnego podawania pacjentom mirtazapiny i paroksetyny, amitryptyliny, rysperidonu 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 w ciąży, zwłaszcza pod koniec ciąży, może zwiększyć ryzyko wystąpienia przetrwałego nadciśnienia płucnego noworodków (PPHN). Chociaż nie przeprowadzono badań dotyczących związku PPHN z leczeniem mirtazapiną, tego potencjalnego ryzyka nie można wykluczyć, biorąc pod uwagę powiązany mechanizm działania (zwiększenie stężenia serotoniny).

Należy zachować ostrożność w przypadku przepisywania leku kobietom w ciąży. Jeżeli produkt leczniczy Remirta ORO 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 do mleka ludzkiego. Należy podjąć decyzję czy zaprzestać karmienia piersią lub czy przerwać leczenie produktem leczniczym Remirta ORO, uwzględniając korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z terapii produktem leczniczym Remirta ORO 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

Produkt leczniczy Remirta ORO wywiera niewielki lub umiarkowany wpływ na zdolność do prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Produkt leczniczy Remirta ORO 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

##### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

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.

W związku z leczeniem mirtazapiną zgłaszano poważne niepożądane reakcje skórne (SCAR), w tym zespół Stevensa-Johnsona (SJS), toksyczne martwicze odwarstwianie się naskórka (TEN), reakcję polekową z eozynofilią i objawami ogólnymi (DRESS), pęcherzowe zapalenie skóry i rumień wielopostaciowy, mogące zagrażać życiu lub prowadzić do zgonu (patrz punkt 4.4).

Wszystkie randomizowane kontrolowane placebo badania u pacjentów (włączając wskazania inne niż leczenie dużej depresji) były oceniane w aspekcie działań niepożądanych mirtazapiny. Metaanaliza dotyczyła 20 badań, w których planowany czas leczenia wynosił do 12 tygodni, z udziałem 1501 pacjentów (134 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.

##### Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

Tabela 1 pokazuje uporządkowane według częstości występowania działania niepożądane, które w badaniach klinicznych wystąpiły statystycznie znamienne częściej podczas leczenia mirtazapiną w porównaniu do placebo. Dodano również działania niepożądane zgłaszane spontanicznie.

Częstość występowania działań niepożądanych zgłaszanych spontanicznie oparto na 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 mirtazapiny**

<b>Klasyfikacja układów i narządów</b>	<b>Bardzo często (≥1/10)</b>	<b>Często (≥1/100 do &lt;1/10)</b>	<b>Niezbyt często (≥1/1 000 do &lt;1/100)</b>	<b>Rzadko (≥1/10 000 do &lt;1/1 000)</b>	<b>Częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych)</b>
<b>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</b>					Depresja szpiku kostnego (granulocytopenia, agranulocytoza, niedokrwistość aplastyczna, trombocytopenia) Eozynofilia
<b>Zaburzenia endokrynologiczne</b>					Niewłaściwe wydzielanie hormonu antydiuretycznego Hiperprolaktynemia (i związane z tym objawy: mlekotok oraz ginekomastia)
<b>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</b>	Wzrost masy ciała <sup>1</sup> Zwiększony apetyt <sup>1</sup>				Hiponatremia
<b>Zaburzenia psychiczne</b>		Nietypowe sny Dezorientacja Lęk <sup>2,5</sup> Bezsenna <sup>3,5</sup>	Koszmary senne <sup>2</sup> Mania Pobudzenie <sup>2</sup> Halucynacje Niepokój psychoruchowy (w tym akatyzyja, hiperkinezyja)	Agresja	Myśli samobójcze <sup>6</sup> Zachowania samobójcze <sup>6</sup> Somnambulizm
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>	Senność <sup>1,4</sup> Uspokojenie <sup>1,4</sup> Ból głowy <sup>2</sup>	Letarg <sup>1</sup> Zawroty głowy Drżenie Amnezja <sup>7</sup>	Parestezja <sup>2</sup> Zespół niespokojnych nóg Omdlenie	Mioklonie	Drgawki (napady padaczki) Zespół serotoninowy Parestezja jamy ustnej Dyzartria
<b>Zaburzenia naczyniowe</b>		Hipotonia ortostatyczna	Niedociśnienie <sup>2</sup>		



<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>	Suchość w jamie ustnej	Nudności <sup>3</sup> Biegunka <sup>2</sup> Wymioty <sup>2</sup> Zaparcia <sup>1</sup>	Niedoczulica jamy ustnej	Zapalenie trzustki	Obrzęk jamy ustnej Zwiększone wydzielanie śliny
<b>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</b>				Zwiększenie aktywności aminotransferaz w surowicy Zółtaczka	
<b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>		Wysypka <sup>2</sup>			Zespół Stevensa-Johnsona Pęcherzowe zapalenie skóry Rumień wielopostaciowy Martwica toksyczno-rozplywna naskórka Reakcja polekowa z eozynofilią i objawami ogólnymi (DRESS)
<b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</b>		Ból stawów Ból mięśni Ból pleców <sup>1</sup>			Rabdomioliza
<b>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</b>					Zatrzymanie moczu
<b>Zaburzenia układu rozrodczego i piersi</b>					Priapizm
<b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>		Obrzęki obwodowe <sup>1</sup> Zmęczenie			Obrzęk uogólniony Obrzęk miejscowy
<b>Badania diagnostyczne</b>					Wzrost kinazy kreatyninowej

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

<sup>2</sup>W badaniach klinicznych te działania występowały częściej podczas stosowania placebo niż mirtazapiny, jakkolwiek nie znamienne statystycznie częściej.

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

<sup>4</sup>Uwaga: zwykle zmniejszenie dawki nie prowadzi do zmniejszenia senności/uspokożenia, ale może wpływać niekorzystnie na skuteczność działania przeciwdepresyjnego.

<sup>5</sup>Zwykle podczas stosowania leków przeciwdepresyjnych niepokój i bezsenność (które mogą być objawami depresji) mogą się rozwinąć lub nasilić. W czasie leczenia mirtazapiną zgłaszano wystąpienie po raz pierwszy lub nasilenie niepokoju i bezsenności.

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

<sup>7</sup>W większości przypadków zaburzenie ustępowało po odstawieniu leku.

#### Opis wybranych działań niepożądanych

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 zdarzenia niepożądane często obserwowano 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>.

## **4.9 Przedawkowanie**

Obecne doświadczenia dotyczące przedawkowania samej mirtazapiny wskazują, że objawy przedawkowania są zwykle łagodne. Odnotowano hamowanie czynności ośrodkowego układu nerwowego z dezorientacją i przedłużonym działaniem uspokajającym, razem z tachykardią i łagodnym nadciśnieniem lub niedociśnieniem tętniczym. Jednakże istnieje możliwość wystąpienia cięższych powikłań (w tym zakończonych zgonem) po zażyciu dawek znacznie większych niż dawka terapeutyczna, zwłaszcza w przypadku jednoczesnego przedawkowania innych leków. 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: inne leki przeciwdepresyjne

Kod ATC: N06AX 11

#### Mechanizm działania/działanie farmakodynamiczne

Mirtazapina jest ośrodkowo działającym presynaptycznym antagonistą receptora  $\alpha_2$ , zwiększającym ośrodkową noradrenergiczną i serotonergiczną neurotransmisję. W pobudzaniu serotonergicznego układu neuroprzekąźnikowego pośredniczą w szczególności receptory 5-HT<sub>1</sub>, ponieważ receptory 5-HT<sub>2</sub> i 5-HT<sub>3</sub> są blokowane przez mirtazapinę. Uważa się, że działanie przeciwdepresyjne wykazują oba enancjomery mirtazapiny: enancjomer S(+) - poprzez blokowanie receptorów  $\alpha_2$  i 5-HT<sub>2</sub>, a enancjomer R(-) - poprzez blokowanie receptorów 5-HT<sub>3</sub>.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Właściwości uspokajające mirtazapiny wynikają z jej działania jako antagonisty receptora histaminowego H<sub>1</sub>. Mirtazapina praktycznie nie wykazuje aktywności antycholinergicznego i w

dawkach terapeutycznych ma tylko ograniczony wpływ (np. niedociśnienie ortostatyczne) na układ krążenia.

Wpływ mirtazapiny na odstęp QTc oceniano w randomizowanym badaniu klinicznym kontrolowanym placebo i moksyflokscyną z udziałem 54 zdrowych ochotników, którzy stosowali zwykłą dawkę 45 mg i dawkę wyższą niż terapeutyczna 75 mg. Liniowe modelowanie e-max sugerowało, że wydłużenie odstępów QTc pozostawało poniżej progu istotnego klinicznie wydłużenia (patrz punkt 4.4).

### *Dzieci i młodzież*

W dwóch randomizowanych, kontrolowanych placebo badaniach klinicznych prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby z udziałem dzieci w wieku od 7 do 18 lat z dużą depresją (n=259) leczonych zmienną dawką mirtazapiny przez pierwsze 4 tygodnie (15-45 mg mirtazapiny), a następnie stałą dawką (15 mg, 30 mg 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 mirtazapiny substancja czynna, mirtazapina, wchłania się szybko i dobrze (biodostępność ok. 50%), osiągając maksymalne stężenia w osoczu po około 2 godzinach. Przyjmowanie pożywienia nie ma wpływu na farmakokinetykę 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. Średni okres półtrwania eliminacji wynosi 20-40 godzin; wyjątkowo odnotowywano dłuższe okresy półtrwania - do 65 godzin, jak również krótsze - u ludzi młodych. Okres półtrwania eliminacji jest dostatecznie długi, aby uzasadnić podawanie leku w jednorazowej dawce dobowej. Stan stacjonarny osiągnany jest po 3-4 dniach, po czym nie następuje już dalsza kumulacja leku.

### Liniowość lub nieliniowość

Mirtazapina stosowana w zalecanym zakresie dawek wykazuje farmakokinetykę liniową. Przyjmowanie pokarmu nie ma żadnego wpływu na właściwości farmakokinetyczne mirtazapiny.

### Szczególne grupy pacjentów

Klirens mirtazapiny może być zmniejszony w wyniku zaburzenia czynności wątroby lub nerek.

## **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

Dane niekliniczne wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności, potencjalnej

rakotwórczości lub toksyczności nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla rozmnażania i rozwoju u ludzi.

W badaniach dotyczących toksycznego wpływu na reprodukcję, przeprowadzonych na szczurach i królikach nie zaobserwowano działania teratogennego. Po dwukrotnie większej ekspozycji ogólnoustrojowej w porównaniu do maksymalnej ekspozycji terapeutycznej u ludzi wystąpiła u szczurów zwiększona liczba poronień, zmniejszenie masy urodzeniowej potomstwa oraz zmniejszenie przeżywalności potomstwa w ciągu pierwszych trzech dni laktacji. Nie stwierdzono genotoksyczności mirtazapiny w wielu testach mutacji genowych i chromosomalnych oraz uszkodzeń DNA.

Guzy tarczycy znalezione u szczurów podczas badań dotyczących działania rakotwórczego oraz przypadki nowotworu wątrobowokomórkowego u myszy są uważane za specyficzną dla danego gatunku, niegenotoksyczną odpowiedź na długotrwałe leczenie dużymi dawkami induktorów enzymów wątrobowych.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Mannitol

Celuloza mikrokrystaliczna

Magnezu węglan ciężki

Hydroksypropyloceluloza niskopodstawiona

Krospowidon

Krzemionka koloidalna bezwodna

L-Metionina

Celuloza mikrokrystaliczna i guma guar (*Avicel CE-15*)

Aspartam (E 951)

Aromat pomarańczowy (Maltodekstryna, guma arabska (E414), triacetyna (E1518), glukoza, siarczyn sodu (E221) i składniki aromatyczne)

Magnezu stearynian

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

3 lata.

### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

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

Pojemnik: Przechowywać w oryginalnym, szczelnie zamkniętym pojemniku w celu ochrony przed wilgocią i światłem.

### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Blister Aluminium/Aluminium:

Wielkości opakowań: 6, 18, 30, 48, 90, 96, 180 (18 x 10 opakowanie szpitalne) tabletek.

Blister perforowany podzielny na dawki pojedyncze (Aluminium/Aluminium):

Wielkości opakowań: 6, 18, 30, 48, 90, 96, 180 (18 x 10 opakowanie szpitalne) tabletek.

Pojemnik z PP lub HDPE z wieczkiem z LDPE lub LDPE/HDPE i środkiem pochłaniającym wilgoć.

Wielkości opakowań: 50 i 100 tabletek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

## **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania**

Bez specjalnych wymagań.

## **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Actavis Group PTC ehf.  
Dalshraun 1  
IS-220 Hafnarfjörður  
Islandia

## **8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

30 mg: 14081  
45 mg: 14082

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 05.09.2007  
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 07.12.2011

## **10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Maj 2023 r.