

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Mirtastad, 15 mg, tabletki powlekane

Mirtastad, 30 mg, tabletki powlekane

Mirtastad, 45 mg, tabletki powlekane

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna tabletki powlekana zawiera 15 mg mirtazapiny.

Jedna tabletki powlekana zawiera 30 mg mirtazapiny.

Jedna tabletki powlekana zawiera 45 mg mirtazapiny.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

Jedna tabletki Mirtastad tabletki powlekane 15 mg zawiera 99,00 mg laktozy jednowodnej i 0,021 mg żółcieni pomarańczowej.

Jedna tabletki Mirtastad tabletki powlekane 30 mg zawiera 198,00 mg laktozy jednowodnej.

Jedna tabletki Mirtastad tabletki powlekane 45 mg zawiera 297,00 mg laktozy jednowodnej.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekana.

Tabletki powlekane 15 mg: podłużne, dwuwypukłe, żółte, powlekane tabletki z rowkiem dzielącym z jednej strony.

Tabletki powlekane, 30 mg: podłużne, dwuwypukłe, beżowe, powlekane tabletki z rowkiem dzielącym z jednej strony.

Tabletki powlekane, 45 mg: okrągłe, dwuwypukłe, białe, powlekane tabletki.

Mirtastad 15 mg/30 mg: Tabletki można podzielić na równe dawki..

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie epizodów dużej depresji.

#### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Tabletkę lub jej połowę należy połykać w całości, bez rozgryzania, popijając odpowiednią ilością płynu.

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

#### *Pacjenci 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:*

Nie należy stosować mirtazapiny u dzieci i młodzieży poniżej 18. roku życia, ponieważ nie wykazano skuteczności w dwóch krótkoterminowych badaniach klinicznych (patrz punkt 5.1) i ze względów bezpieczeństwa (patrz punkt 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 tej grupy (patrz punkt 4.4).

#### *Zaburzenia czynności wątroby:*

U osób z zaburzeniami czynności wątroby klirens mirtazapiny może być zmniejszony. Należy to uwzględnić, przepisując mirtazapinę takim pacjentom, zwłaszcza pacjentom z ciężkimi zaburzeniami wątroby, którzy nie byli badani (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, popijając płynem, i połykać bez rozgryzania.

U pacjentów z depresją leczenie powinno trwać odpowiednio długo, co najmniej 6 miesięcy, aby zapewnić całkowite ustąpienie objawów.

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

### **4.3 Przeciwwskazania**

Nadwrażliwość na mirtazapinę lub 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 w grupie, której podawano placebo. Jeśli, w oparciu o istniejącą potrzebę kliniczną, podjęto jednak decyzję o leczeniu, pacjent powinien być uważnie obserwowany pod kątem wystąpienia zachowań samobójczych. Ponadto, nie ma długoterminowych danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania 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 samobójstw. Ryzyko to utrzymuje się do czasu uzyskania istotnej klinicznie 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 ściślejszej 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 zwiększonego ryzyka. Pacjentów (oraz ich opiekunów) należy uprzedzić o konieczności zwrócenia uwagi na każdy objaw kliniczny 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 mirtazapiny.

#### *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 odwracalne, ale w niektórych przypadkach śmiertelne. Wszystkie śmiertelne przypadki dotyczyły pacjentów w wieku powyżej 65 lat. Lekarz powinien zwrócić szczególną uwagę 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*

Należy przerwać leczenie, jeśli wystąpi żółtaczka.

#### 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 w przeszłości występowały napady padaczkowe. W razie pojawienia się napadów padaczkowych lub zwiększenia ich częstości w trakcie leczenia, lek należy odstawić.
- zaburzeniami czynności wątroby: po podaniu doustnym pojedynczej dawki 15 mg mirtazapiny u pacjentów z zaburzeniami wątroby, łagodnymi do umiarkowanych, klirens mirtazapiny był w przybliżeniu 35% zmniejszony w porównaniu do pacjentów z prawidłową czynnością wątroby. Średnie stężenie mirtazapiny w osoczu było zwiększone o mniej więcej 55%.
- zaburzeniami czynności nerek: po podaniu doustnym pojedynczej dawki 15 mg mirtazapiny u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny < 40 ml/min) i ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny ≤ 10 ml/min), klirens mirtazapiny był zmniejszony odpowiednio o 30% i 50% w porównaniu do pacjentów z prawidłową czynnością nerek. Średnie stężenie mirtazapiny w osoczu było zwiększone odpowiednio o mniej więcej 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, takimi jak zaburzenia przewodzenia, dławica piersiowa czy przebyty ostatnio zawał 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 zaburzyć kontrolę glikemii. 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 maniakalną; Pacjenci z historią manii/hipomanii powinni być uważnie obserwowani. Należy zaprzestać podawania mirtazapiny u każdego pacjenta wchodzącego w fazę maniakalną.
- Choć 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 odstawienia leku, w większości łagodne i samoistnie ustępujące. Wśród różnych objawów odstawienia leku najczęściej opisywano zawroty głowy, pobudzenie, niepokój, bóle głowy i nudności. Choć opisano je jako objawy odstawienia leku, mogły 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).
- Akatyzia/niepokój psychoruchowy: Stosowanie leków przeciwdepresyjnych związane jest z występowaniem akatyzi, 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 grup ryzyka, takich jak osoby w podeszłym wieku lub pacjenci stosujący równocześnie leki, które wywołują hiponatremię.

#### *Zespół serotoninowy*

Interakcje z lekami serotonergicznymi: zespół serotoninowy może wystąpić podczas skojarzonego podawania leków selektywnie hamujących wychwyt zwrotny serotoniny i innych leków serotonergicznymi (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, drażliwość, znaczne pobudzenie, przechodzące w majaczenia i śpiączkę. 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.

#### Laktoza

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

Produkt Mirtastad 15 mg zawiera żółcień pomarańczową, która może powodować reakcje alergiczne.

## 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 również powinno 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 serotonergicznych (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 i starannie obserwować pacjenta, jeżeli podaje się mirtazapinę w skojarzeniu z tymi substancjami.
- Mirtazapina może nasilać uspokajające działanie benzodiazepin i innych leków uspokajających (najbardziej leków przeciwpsychotycznych, przeciwhistaminowych antagonistów H<sub>1</sub>, 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 podczas jednoczesnego stosowania warfaryny i mirtazapiny.

### Interakcje farmakokinetyczne

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

## 4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

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

Wyniki badań epidemiologicznych wskazują, że stosowanie inhibitorów zwrotnego wychwytu 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 podobny mechanizm działania (zwiększenie stężenia serotoniny).

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

Badania na zwierzętach oraz ograniczone badania u ludzi wykazują, że mirtazapina jest wydzielana jedynie w bardzo niewielkich ilościach z mlekiem. Należy zdecydować, czy kontynuować lub zaprzestać karmienia piersią, lub kontynuować czy zaprzestać terapię mirtazapiną uwzględniając korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści terapii produktem Mirtastad 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 analizowane w aspekcie działań niepożądanych mirtazapiny. Do metaanalizy włączono 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 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)	Niebył często (≥1/1000 do <1/100)	Rzadko (≥1/10000 do <1/1000)	Nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)
Zaburzenia krwi i układu chłonnego					Zahamowanie szpiku kostnego (granulocytopenia, agranulocytoza, anemia aplastyczna, trombocytopenia) Eozynofilia
Zaburzenia endokrynologiczne					Niewłaściwe wydzielanie hormonu

					antydiuretycznego
<b>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</b>	Zwiększony apetyt <sup>1</sup> Zwiększenie masy ciała <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 Agitacja <sup>2</sup> Halucynacje Niepokój psychoruchowy (w tym akatyzyja, hiperkinezyja)	Agresja	Myśli samobójcze <sup>6</sup> Zachowania samobójcze <sup>6</sup>
<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	Parestezja <sup>2</sup> Zespół niespokojnych nóg Omdlenie	Mioklonie	Drgawki (napady padaczki) Zespół serotoninowy, Parestezja jamy ustnej.
<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>	Niedoczulica jamy ustnej	Zapalenie trzustki	Obrzęk jamy ustnej
<b>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</b>				Zwiększenie aktywności aminotransferaz w surowicy	
<b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>		Wysypka <sup>2</sup>			
<b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</b>		Ból stawów Ból mięśni Ból pleców <sup>1</sup>			
<b>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</b>	Zwiększony apetyt <sup>1</sup>				Hiponatremia
<b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>		Obrzęki obwodowe <sup>1</sup> Zmęczenie			

<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, choć nie było to 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/uspokojenia, ale może wpływać negatywnie na skuteczność działania przeciwdepresyjnego.

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

<sup>6</sup> 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

Działania niepożądane obserwowane często w badaniach klinicznych z udziałem dzieci to: zwiększenie masy ciała, pokrzywka, hipertriglicydemia (patrz 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 zahamowanie czynności ośrodkowego układu nerwowego z dezorientacją i przedłużonym uspokojeniem, 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

Mirtazapina jest ośrodkowo działającym presynaptycznym  $\alpha_2$ -antagonistą, który wzmacnia ośrodkowe neuroprzebieżnictwo noradrenergiczne i serotonergiczne. W pobudzaniu serotonergicznego układu neuroprzebieżnikowego 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(+) – przez blokowanie receptorów  $\alpha_2$  i 5-HT<sub>2</sub>, a enancjomer R(-) – przez blokowanie receptorów 5-HT<sub>3</sub>.

Właściwości uspokajające mirtazapiny wynikają z jej działania jako antagonisty receptora histaminowego H<sub>1</sub>. Mirtazapina nie ma praktycznie działania przeciwocholinergicznego, dlatego w dawkach leczniczych nie oddziałuje praktycznie na układ sercowo-naczyniowy.

### Dzieci i młodzież

Dwa randomizowane badania kliniczne z podwójnie ślełą próbą, kontrolowane placebo przeprowadzone u dzieci w wieku od 7 do 18 lat z depresją (n = 259) z zastosowaniem zmiennej dawki przez pierwsze 4 tygodnie (15-45 mg mirtazapiny), a następnie stałej dawki (15, 30 lub 45 mg mirtazapiny) przez kolejne 4 tygodnie, nie wykazały istotnych różnic między mirtazapiną a placebo dotyczących głównego punktu końcowego i wszystkich drugorzędowych punktów końcowych. Znaczne zwiększenie masy ciała ( $\geq 7\%$ ) obserwowano 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, 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 dłuższy okres półtrwania - do 65 godzin, a także krótszy – u ludzi młodych. Okres półtrwania w fazie 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. Mirtazapina stosowana w zalecanej dawce wykazuje farmakokinetykę liniową. Przyjmowanie pokarmu nie wpływa na farmakokinetykę mirtazapiny.

Mirtazapina ulega szybkiej przemianie i jest wydalana w moczu i z 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 8-hydroksy metabolitu mirtazapiny, natomiast enzym CYP3A4 uważa się, że jest 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 (wniosek 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 dotyczących mutacji genowych i chromosomalnych oraz uszkodzenia DNA. Guzy tarczycy zaobserwowane w trakcie badania rakotwórczości u szczurów, jak również nowotwór wątrobowokomórkowy zaobserwowany w trakcie badania rakotwórczości u myszy, uważa się za swoiste gatunkowo, a nie genotoksyczne reakcje związane z długotrwałym leczeniem dużymi dawkami substancji indukujących enzymy wątrobowe.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

#### Rdzeń

Laktoza jednowodna  
Skrobia kukurydziana  
Hydroksypropyloceluloza  
Krzemionka koloidalna bezwodna  
Magnezu stearynian

#### 15 mg tabletki powlekane:

Hypromeloza  
Tytanu dwutlenek (E 171)  
Makrogol 8000  
Żelaza tlenek żółty (E 172)  
Żółcień chinolinowa (E 104)  
Żółcień pomarańczowa FCF (E 110)

#### 30 mg tabletki powlekane:

Hypromeloza  
Tytanu dwutlenek (E 171)  
Makrogol 8000  
Żelaza tlenek czerwony (E 172)  
Żelaza tlenek żółty (E 172)  
Żelaza tlenek czarny (E 172)

45 mg tabletki powlekane:

Hypromeloza

Tytanu dwutlenek (E 171)

Makrogol 8000

## **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

## **6.3 Okres ważności**

3 lata.

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

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

## **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Biały, nieprzezroczysty blister PVC/PVDC/Aluminium.

Opakowanie zewnętrzne: pudełko tekturowe

Wielkości opakowań: 10, 14, 20, 28, 30, 40, 48, 50, 60, 90, 98, 100, 110, 150, 200, 250, 300, 350, 500, 1000 tabletek.

Opakowania zawierające więcej niż 100 tabletek przeznaczone są do stosowania w leczeniu zamkniętym.

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Brak szczególnych wymagań.

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

STADA Arzneimittel AG, Stadastrasse 2-18, D-61118 Bad Vilbel, Niemcy.

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

MIRTASTAD 15 mg - Pozwolenie Nr: 11855

MIRTASTAD 30 mg - Pozwolenie Nr: 11856

MIRTASTAD 45 mg - Pozwolenie Nr: 11857

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 5.10.2005/

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

02.07.2014