

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Mirtazapin Mylan 30 mg orodisperzibilne tablete
Mirtazapin Mylan 45 mg orodisperzibilne tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena orodisperzibilna tableta vsebuje 30 mg mirtazapina.
Ena orodisperzibilna tableta vsebuje 45 mg mirtazapina.

Pomožna snov z znanim učinkom:

Ena orodisperzibilna tableta vsebuje 6 mg aspartama.
Ena orodisperzibilna tableta vsebuje 9 mg aspartama.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

orodisperzibilna tableta

Bele in okrogle tablete z oznako na eni strani '37' ter 'A' na drugi strani.
Bele in okrogle tablete z oznako na eni strani '38' ter 'A' na drugi strani.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravljenje velikih depresivnih epizod pri odraslih.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Odrasli

Učinkovit dnevni odmerek je običajno med 15 in 45 mg, začetni odmerek pa je 15 ali 30 mg. Zdravilo Mirtazapin Mylan začne običajno delovati po 1 do 2 tednih zdravljenja. Do pozitivnega odziva bi moralo priti v 2 do 4 tednih zdravljenja z ustreznim odmerkom. Če ne pride do zadostnega odziva, je mogoče odmerek zvečati do največjega odmerka. Če v nadaljnjih 2 do 4 tednih ne pride do odziva, je treba zdravljenje prekiniti.

Da bi njihove simptome zares odpravili, je treba bolnike z depresijo zdraviti dovolj dolgo, kar pomeni vsaj 6 mesecev.

Da bi se izognili odtegnitvenim simptomom, je priporočeno, da zdravljenje z mirtazapinom ukinete postopoma (glejte poglavje 4.4).

Starejši bolniki

Priporočeni odmerek je enak kot za odrasle. Pri starejših bolnikih lahko odmerke povečujete le ob skrbnem nadzoru bolnika, da bi dosegli zadovoljivo in varno delovanje zdravila.

Ledvična okvara

Očistek mirtazapina je lahko zmanjšan pri bolnikih z zmerno do hudo ledvično okvaro (z očistkom kreatinina < 40 ml/min), kar morate upoštevati pri predpisovanju mirtazapina tej skupini bolnikov (glejte poglavje 4.4).

Jetrna okvara

Očistek mirtazapina je lahko zmanjšan pri bolnikih z jetrno okvaro, kar morate upoštevati pri predpisovanju mirtazapina tej skupini bolnikov, zlasti tistim s hudo jetrno okvaro, saj uporabe zdravila pri bolnikih s hudo jetrno okvaro niso preučili (glejte poglavje 4.4).

Pediatrična populacija

Ker učinkovitost v dveh kratkotrajnih kliničnih preskušanjih ni bila dokazana (glejte poglavje 5.1) in zaradi zagotavljanja varnosti (glejte poglavja 4.4, 4.8 in 5.1), zdravila Mirtazapin Mylan ne smete uporabljati pri otrocih in pri mladostnikih, mlajših od 18 let.

Način uporabe

Mirtazapin ima razpolovno dobo od 20 do 40 ur, zato je primeren za jemanje enkrat dnevno, najbolje v enkratnem odmerku zvečer pred spanjem.

Mirtazapin lahko bolnik jemlje tudi v dveh deljenih odmerkih (enkrat zjutraj in enkrat zvečer, večji odmerek naj bolnik vzame zvečer).

Tablete je treba jemati peroralno. Tableta v ustih hitro razpade, mogoče jo je zaužiti tudi brez vode.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Sočasna uporaba mirtazapina z zaviralci monoaminooksidaze (MAO) (glejte poglavje 4.5).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Pediatrična populacija

Zdravila Mirtazapin Mylan ne smete uporabljati za zdravljenje otrok in mladostnikov, mlajših od 18 let.

V kliničnih preskušanjih so pri otrocih in mladostnikih, zdravljenih z antidepresivi, pogosteje opazali samomorilno vedenje (poskus samomora in samomorilne misli) ter sovražno vedenje (predvsem nasilnost, nasprotovalno vedenje in jezo) kot pri tistih, ki so prejeli placebo. Če se zdravnik, glede na klinične potrebe bolnika, kljub temu odloči za zdravljenje s tem zdravilom, mora bolnika skrbno nadzirati zaradi morebitnega pojava znakov samomorilnega vedenja. Poleg tega pri otrocih in mladostnikih ni na voljo dolgoročnih podatkov o varnosti zdravila glede rasti in dozorevanja ter kognitivnega in vedenjskega razvoja.

Samomor/samomorilne misli ali klinično poslabšanje

Depresija je povezana z večjim tveganjem za pojav samomorilnih misli, samopoškodovanja in samomorilnosti (s samomorom povezani dogodki). Takšno tveganje obstaja, vse dokler ne pride do znatnega izboljšanja zdravstvenega stanja. Ker se prvih nekaj tednih zdravljenja ali dlje zdravstveno stanje morda še ne bo izboljšalo, je treba bolnike skrbno nadzirati vse dokler ne pride do izboljšanja. Splošne klinične izkušnje kažejo, da se tveganje za samomor v zgodnji fazi izboljšanja lahko poveča.

Znano je, da pri bolnikih s samomorom povezanimi dogodki v anamnezi, ali bolnikih, ki kažejo znatno stopnjo samomorilne miselnosti pred uvedbo zdravljenja, obstaja večje tveganje za pojav samomorilnih misli ali poskusov samomora in jih je treba med zdravljenjem skrbno spremljati. Metaanaliza s placebom nadzorovanih kliničnih preskušanj antidepresivov pri odraslih bolnikih s psihiatričnimi motnjami je pokazala, da pri bolnikih, mlajših od 25 let, pri uporabi antidepresivov obstaja večje tveganje za pojav samomorilnega vedenja kot pri uporabi placeba.

Med zdravljenjem, še posebej po uvedbi zdravljenja in pri vsaki spremembi odmerka, je treba bolnike skrbno nadzirati. Še posebej skrbno je treba nadzirati bolnike z velikim tveganjem. Bolnike (in skrbnike bolnikov) je treba opozoriti, da morajo biti pozorni na kakršno koli klinično poslabšanje, pojav samomorilnega vedenja, misli na samomor in pojav neobičajnih vedenjskih sprememb, ter da se morajo v primeru takšnih simptomov nemudoma posvetovati z zdravnikom.

Glede na možnost samomora, še zlasti na začetku zdravljenja, za zagotovitev zmanjšanja morebitnega tveganja za prekomerno odmerjanje, se bolniku, skladno z dobro prakso obravnave bolnika, predpiše najmanjši klinično učinkoviti odmerek mirtazapina.

Depresija kostnega mozga

Med zdravljenjem z mirtazapinom so poročali o depresiji kostnega mozga, ki se običajno kaže v obliki granulocitopenije ali agranulocitoze. Pri kliničnih preskušanjih z mirtazapinom so v redkih primerih poročali o reverzibilni agranulocitozi. Tudi v okviru izkušenj z mirtazapinom po prihodu zdravila na trg so poročali o zelo redkih primerih agranulocitoze, ki je bila večinoma reverzibilna, v nekaterih primerih pa je bila smrtna. Pri vseh smrtnih primerih je šlo večinoma za bolnike, starejše od 65 let. Zdravnik naj bo pozoren na znake, kot so zvišana telesna temperatura, vnetje žrela, stomatitis ali drugi znaki okužbe. Če se pojavijo takšni simptomi, je treba zdravljenje prekiniti in preveriti krvno sliko.

Ikterus

Če pride do ikterusa, je treba zdravljenje prekiniti.

Bolezni, pri katerih je potreben zdravniški nadzor

Previdno odmerjanje ter redno in skrbno spremljanje je potrebno pri bolnikih:

- z epilepsijo ali z organskim možganskim sindromom: Čeprav klinične izkušnje kažejo, da so epileptični napadi redki med zdravljenjem z mirtazapinom, pa je kot pri drugih antidepresivih potrebno tudi mirtazapin uvesti previdno pri bolnikih, ki imajo epileptične napade v pretekli anamnezi. Pri bolniku, ki dobi epileptične napade ali pri katerem se poveča njihova pogostnost, moramo zdravljenje prekiniti.
- z jetrno okvaro: Pri bolnikih z blago do zmerno okvaro jeter je bil po enkratnem odmerku 15 mg očistek mirtazapina za približno 35 % manjši kot pri ljudeh z normalnim delovanjem jeter, povprečna koncentracija v plazmi pa je bila višja za približno 55 %.
- z ledvično okvaro: Pri bolnikih z zmerno okvaro ledvic (z očistkom kreatinina < 40 ml/min) je bil po enkratnem odmerku 15 mg očistek mirtazapina za približno 30 % manjši kot pri ljudeh z normalnim delovanjem jeter, povprečna koncentracija v plazmi pa je bila večja za približno 55 %, pri bolnikih s hudo okvaro ledvic (z očistkom kreatinina ≤ 10 ml/min) pa je bil očistek mirtazapina za približno 50 % manjši, povprečna koncentracija v plazmi pa je bila večja za približno 115 %. Pri bolnikih z blago okvaro ledvic (z očistkom kreatinina < 80 ml/min) niso opazili pomembnih razlik v primerjavi s kontrolno skupino.
- s srčno boleznijo, kot so motnje prevajanja, angina pectoris ali nedavni miokardni infarkt. Pri takšnih bolnikih moramo upoštevati običajne previdnostne ukrepe in jim previdno predpisovati druga sočasno dana zdravila;
- z nizkim krvnim tlakom;
- s sladkorno boleznijo: Pri bolnikih s sladkorno boleznijo lahko antidepresivi vplivajo na urejenost glikemije. V nekaterih primerih je treba prilagoditi odmerke insulina in/ali peroralnih hipoglikemikov in bolnika skrbno spremljati.

Poleg tega moramo tako kot pri drugih antidepresivih upoštevati tudi naslednje:

- če antidepresive predpisujemo bolnikom s shizofrenijo ali drugimi psihotičnimi motnjami, lahko pride do poslabšanja psihotičnih simptomov in tudi paranoide misli so lahko okrepljene;
- pri zdravljenju bolnika v depresivni fazi manično-depresivne psihoze lahko ta preide v manično fazo. Bolnike z manijo ali hipomanijo v anamnezi je treba skrbno spremljati. Zdravilo Mirtazapin Mylan moramo ukiniti pri vsakem bolniku, ki preide v manično fazo;
- čeprav mirtazapin ne povzroča zasvojenosti, so izkušnje iz obdobja trženja zdravila pokazale, da nagla prekinitve zdravljenja po dolgotrajni uporabi zdravila včasih povzroči odtegnitvene simptome, ki pa so večinoma blagi in izzvenijo sami. Med različnimi odtegnitvenimi simptomi, o katerih so poročali, so bili najpogostejši omotica, vznemirjenost, tesnoba, glavobol in slabost. Četudi so jih obravnavali kot odtegnitvene simptome, pa ne smemo pozabiti, da so ti simptomi lahko povezani z osnovno boleznijo. Kot je navedeno v poglavju 4.2, priporočamo postopno ukinitve zdravljenja z mirtazapinom;
- previdnost je potrebna pri bolnikih z motnjami uriniranja, kot je hipertrofija prostate, in pri bolnikih z akutnim glavkomom z ozkim zakotjem in s povečanim očesnim tlakom (čeprav ni pričakovati težav, ker ima mirtazapin zelo šibko antiholinergično delovanje);
- akatizija/psihomotorični nemir: Uporabo antidepresivov povezujejo z razvojem akatizije, za katero je značilen subjektivni občutek neprijetnega ali motečega nemira in potrebe po premikanju, pogosto skupaj z nezmožnostjo, da bi bolnik mirno sedel ali stal. Do tega najpogosteje pride v prvih nekaj

tednih zdravljenja. Pri bolniku z navedenimi simptomi bi bilo zvečevanje odmerka lahko zelo škodljivo.

- podaljšanje intervala QT: v obdobju trženja zdravila so pri zdravljenju z mirtazapinom poročali o primerih podaljšanja intervala QT, torsade de pointes, ventrikularni tahikardiji in nenadni smrti. V večini primerov je šlo za povezavo s prekomernim odmerjanjem ali za bolnike z drugimi dejavniki tveganja za podaljšanje intervala QT, vključno s sočasno uporabo zdravil, ki podaljšujejo interval QTc (glejte poglavji 4.5 in 4.9). Previdnost je potrebna pri predpisovanju mirtazapina bolnikom z znano pred obstoječo srčno žilno boleznijo ali z družinsko anamnezo podaljšanega QT intervala in pri sočasni uporabi z drugimi zdravili, ki morebiti podaljšujejo interval QTc.

Hiponatriemija

Pri uporabi mirtazapina so zelo redko poročali o hiponatriemiji, do katere verjetno pride zaradi neustreznega izločanja antidiuretskega hormona (pri sindromu neustreznega izločanja antidiuretskega hormona – SIADH). Previdnost je potrebna pri bolnikih s povečanim tveganjem, kot so starejši bolniki ali bolniki, ki se sočasno zdravijo z zdravili, za katere je znano, da povzročajo hiponatriemijo.

Serotoninski sindrom

Interakcije s serotonergičnimi zdravilnimi učinkovinami: pri sočasni uporabi selektivnih zaviralcev ponovnega privzema serotonina (SSRI) z drugimi serotonergičnimi zdravilnimi učinkovinami lahko pride do pojava serotoninskega sindroma (glejte poglavje 4.5). Simptomi serotoninskega sindroma so lahko hipertermija, rigidnost, mioklonus, avtonomna labilnost z mogočim hitrim spreminjanjem vitalnih znakov, spremembe mentalnega statusa z zmedenostjo, razdražljivostjo, ekstremno agitacijo, ki napreduje v delirij in komo. Pri uporabi kombinacije mirtazapina in serotonergičnih zdravilnih učinkovin je potrebna previdnost in natančnejše klinično spremljanje. V primeru pojava opisanih sindromov je potrebno zdravljenje z mirtazapinom ukiniti in uvesti podporno simptomatsko zdravljenje. Izkušnje v obdobju trženja zdravila kažejo, da se serotoninski sindrom zelo redko pojavlja pri bolnikih, ki se zdravijo samo z mirtazapinom (glejte poglavje 4.8).

Hudi kožni neželeni učinki

V povezavi z zdravljenjem z mirtazapinom so poročali o hudih kožnih neželenih učinkih, vključno s Stevens-Johnsonovim sindromom (SJS), toksično epidermalno nekrolizo (TEN), reakcijo na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (DRESS), buloznim dermatitisom in multiformnim eritemom, ki so lahko življenjsko nevarni ali smrtni.

Če se pojavijo znaki in simptomi, ki kažejo na te reakcije, je treba zdravljenje z mirtazapinom takoj prekiniti.

Če je pri bolniku zaradi uporabe mirtazapina prišlo do katere koli izmed teh reakcij, se zdravljenja z mirtazapinom pri tem bolniku ne sme nikoli več ponovno začeti.

Starejši

Starejši bolniki so pogosto bolj občutljivi za neželene učinke, še zlasti pri jemanju antidepresivov. V kliničnih preskušanjih z mirtazapinom pa neželenih učinkov pri starejših bolnikih niso opisovali pogosteje kot pri drugih starostnih skupinah.

Aspartam

Zdravilo Mirtazapin Mylan orodisperzibilne tablete vsebuje aspartam, ki je vir fenilalanina. Ena tableta s 30 mg mirtazapina vsebuje 3,36 mg fenilalanina, tableta s 45 mg mirtazapina pa 5,04 mg fenilalanina. Po peroralnem jemanju se aspartam v gastrointestinalnem traktu hidrolizira. Eden glavnih produktov hidrolize je fenilalanin. To je za bolnike s fenilketonurijo lahko škodljivo.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Farmakodinamične interakcije

- Zdravila Mirtazapin Mylan ne smete uporabljati sočasno z zaviralci MAO ali v času dveh tednov po ukinitvi zdravljenja z njimi. Velja tudi obratno: preteči morata dva tedna, preden bolnik, ki je prejemal mirtazapin, lahko začne zdravljenje z zaviralci MAO (glejte poglavje 4.3). Poleg tega velja, kot pri uporabi drugih selektivnih zaviralcev ponovnega privzema serotonina (SSRI), da pri sočasni uporabi drugih serotonergičnih učinkovin (L- triptofana, triptanov, tramadola, linezolida, metilenskega modrega, selektivnih zaviralcev ponovnega privzema serotonina, venlafaksina, litija in sredstev, ki vsebujejo šentjanževko – *Hypericum perforatum*) lahko pride do s

serotoninom povezanih učinkov (do serotoniniskega sindroma, glejte poglavje 4.4). Pri sočasni uporabi navedenih učinkovin z mirtazapinom je priporočena previdnost in skrbno klinično spremljanje bolnika.

- Zdravilo Mirtazapin Mylan lahko okrepi sedativno delovanje benzodiazepinov in drugih sedativov (v znatni meri delovanje večine antipsihotikov, antagonistov histaminskih receptorjev H₁, opioidov), zato priporočamo previdnost pri predpisovanju teh zdravil skupaj z mirtazapinom.
- Zdravilo Mirtazapin Mylan lahko okrepi depresivno delovanje alkohola na osrednje živčevje, zato bolnikom svetujemo, naj se v času jemanja mirtazapina izogibajo pitju alkoholnih pijač.
- Zdravilo Mirtazapin Mylan je v odmerku 30 mg enkrat dnevno povzročilo majhno, a statistično značilno povečanje vrednosti internacionalnega normaliziranega razmerja (INR) pri preiskovancih, zdravljenih z varfarinom. Ker pri večjih odmerkih mirtazapina ni mogoče izključiti bolj izraženih učinkov, je priporočljivo spremljanje INR vrednosti v primeru sočasnega zdravljenja z varfarinom in mirtazapinom.
- Pri sočasni uporabi zdravil, za katere je znano, da podaljšujejo interval QTc (nekateri antipshotiki in antibiotiki), pride lahko do povečanega tveganja za pojav podaljšanega intervala QT in/ali ventrikularne aritmije (npr. torsade de pointes).

Farmakokinetične interakcije

- Karbamazepin in fenitoin, ki inducirata CYP3A4, sta povečala očistek mirtazapina za približno dvakrat ter tako zmanjšala njegovo plazemsko koncentracijo v povprečju za 60 % oziroma za 45 %. Če k zdravljenju z mirtazapinom dodamo karbamazepin ali kateri drug induktor jetrne presnove (na primer rifampicin), bo lahko potrebno povečati odmerek mirtazapina, ko pa ukinete zdravljenje s temi zdravili, bo odmerek lahko potrebno zmanjšati.
- Sočasna uporaba močnega zaviralca CYP3A4 ketokonazola je povečala največje plazemske koncentracije mirtazapina za približno 40 %, njegovo vrednost AUC pa za približno 50 %.
- Pri sočasni uporabi cimetidina (ki je šibek zaviralec CYP1A2, CYP2D6 in CYP3A4) se lahko povprečna koncentracija mirtazapina v plazmi poveča za več kot 50 %. Pri sočasni uporabi mirtazapina z močnimi zaviralci CYP3A4, zaviralci proteaze HIV, azolskimi antimikotiki, eritromicinom in nefazodonom je potrebna previdnost.
- Rezultati interakcijskih študij ne kažejo pomembnih farmakokinetičnih učinkov pri sočasni uporabi mirtazapina s paroksetinom, amitriptilinom, risperidonom ali litijem.

Pediatrična populacija

Študije medsebojnega delovanja so izvedli samo pri odraslih.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Omejeni podatki o uporabi mirtazapina pri nosečnicah ne kažejo na povečanje tveganja za prirojene malformacije. Študije pri živalih niso pokazale klinično pomembnih teratogenih učinkov, opazili pa so toksične učinke na razvoj (glejte poglavje 5.3).

Epidemiološki podatki kažejo, da uporaba selektivnih zaviralcev ponovnega privzema serotonina (SSRI) v nosečnosti, še posebej v pozni nosečnosti, lahko poveča tveganje za primarno pljučno hipertenzijo pri novorojenčkih (PPHN). Čeprav nobena od študij ni raziskovala povezave PPHN z zdravljenjem z mirtazapinom, zaradi medsebojnega mehanizma delovanja (povečanje koncentracij serotonina) možnega tveganja ne moremo izključiti.

Pri predpisovanju zdravila nosečnicam je potrebna previdnost. Če nosečnica jemlje mirtazapin do poroda oziroma kratek čas pred porodom, je priporočeno spremljanje novorojenčka po rojstvu, da bi opazili morebitne odtegnitvene simptome.

Dojenje

Študije pri živalih in podatki omejenega obsega pri ljudeh so pokazali, da se mirtazapin izloča v materino mleko le v zelo majhnih količinah. Pri odločitvi ali naj mati nadaljuje ali prekine z dojenjem oziroma ali naj nadaljuje ali prekine zdravljenje z mirtazapinom, moramo upoštevati koristi dojenja za otroka in koristi mirtazapina za mater.

Plodnost

Neklinične študije reproduktivne toksičnosti pri živalih niso pokazale vpliva na plodnost.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Mirtazapin Mylan ima majhen do zmeren vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Zdravilo Mirtazapin Mylan lahko zmanjša bolnikovo zbranost in pozornost (zlasti v začetnem obdobju zdravljenja). Kadar imajo bolniki navedene težave, naj se izogibajo opravljanju potencialno nevarnih dejavnosti, ki zahtevajo pozornost in visoko zbranost, na primer vožnji motornih vozil ali upravljanju strojev.

4.8 Neželeni učinki

Depresivni bolniki imajo številne simptome, ki so povezani s samo boleznijo. Včasih je torej težko ugotoviti, kateri simptomi se pojavijo zaradi same bolezni in kateri so resnično posledica zdravljenja z mirtazapinom.

Neželeni učinki, o katerih so najbolj pogosto poročali in do katerih je prišlo v več kot 5 % pri bolnikih, ki so prejeli mirtazapin v randomiziranih, s placebom nadzorovanih preskušanjih (glejte spodaj), so: somnolenca, sedacija, suha usta, povečanje telesne mase, povečan apetit, omotičnost in utrujenost.

V povezavi z zdravljenjem z mirtazapinom so poročali o hudih kožnih neželenih učinkih, vključno s Stevens-Johnsonovim sindromom (SJS), toksično epidermalno nekrolizo (TEN), reakcijo na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (DRESS), buloznim dermatitisom in multiformnim eritemom (glejte poglavje 4.4).

V vseh randomiziranih, s placebom nadzorovanih preskušanjih, so pri bolnikih (tudi pri tistih, ki niso imeli epizode velike depresije, ampak druge indikacije) spremljali neželene učinke mirtazapina. Meta-analiza je vključevala podatke iz 20 preskušanj z načrtovanim trajanjem zdravljenja do 12 tednov, v katerih je 1.501 bolnikov (134 oseb letno) prejelo odmerke mirtazapina do 60 mg, 850 bolnikov (79 oseb letno) pa je prejelo placebo. Da bi ohranili možnost primerjave s placebom, v analizo niso vključili podatkov iz podaljškov teh preskušanj.

V preglednici 1 so po kategorijah prikazane pogostnosti neželenih učinkov, do katerih je v kliničnih preskušanjih prihajalo statistično značilno bolj pogosto pri uporabi mirtazapina kot pri uporabi placeba, poleg tega pa so navedeni še neželeni učinki, o katerih so poročali spontano. Pogostnosti spontano sporočenih neželenih učinkov temeljijo na pogostnosti poročanja o teh neželenih učinkih v kliničnih preskušanjih. Pogostnosti spontano sporočenih neželenih učinkov, ki jih v randomiziranih, s placebom nadzorovanih, kliničnih preskušanjih, pri uporabi mirtazapina niso opažali, so razvrščene v kategorijo "neznana pogostnost".

Preglednica 1 Neželeni učinki mirtazapina

Razvrstitev po organskih sistemih	Zelo pogosti (≥1/10)	Pogosti (od ≥1/100 do <1/10)	Občasni (od ≥1/1000 do <1/100)	Redki (od ≥1/10,000 do <1/1000)	Neznana pogostnost (pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče opredeliti)
Bolezni krvi in limfatičnega sistema					<ul style="list-style-type: none"> depresija kostnega mozga (granulocitopenija, agranulocitoza, aplastična anemija in trombocitopenija) eozinofilija
Bolezni endokrinega sistema					<ul style="list-style-type: none"> neustrezno izločanje antidiuretskega hormona hiperprolaktinemija (in povezana simptoma galaktoreja in ginekomastija)
Presnovne in prehranske motnje	<ul style="list-style-type: none"> povečanje telesne mase¹ povečan apetit¹ 				<ul style="list-style-type: none"> hiponatriemija
Psihiatrične motnje		<ul style="list-style-type: none"> nenormalne sanje zmedenost tesnoba^{2,5} nespečnost^{3,5} 	<ul style="list-style-type: none"> nočne more² manija agitacija² halucinacije psihomotorični nemir (vključno z akatizijo in s hiperkinezijo) 	<ul style="list-style-type: none"> agresivnost 	<ul style="list-style-type: none"> samomorilne misli⁶ samomorilno vedenje⁶ somnambulizem
Bolezni živčevja	<ul style="list-style-type: none"> somnolenca^{1,4} 	<ul style="list-style-type: none"> letargija¹ 	<ul style="list-style-type: none"> parestezija² 	<ul style="list-style-type: none"> mioklonus 	<ul style="list-style-type: none"> konvulzije (epileptični

	<ul style="list-style-type: none"> • sedacija^{1,4} • glavobol² 	<ul style="list-style-type: none"> • omotica • tremor • amnezija⁷ 	<ul style="list-style-type: none"> • nemirne noge • sinkopa 		<ul style="list-style-type: none"> • napadi) • serotoninški sindrom • parestezije okoli ust • dizartrija
Žilne bolezni		<ul style="list-style-type: none"> • ortostatska hipotenzija 	<ul style="list-style-type: none"> • hipotenzija² 		
Bolezni prebavil	<ul style="list-style-type: none"> • suha usta 	<ul style="list-style-type: none"> • slabost³ • driska² • bruhanje² • zaprtje¹ 	<ul style="list-style-type: none"> • hipestezija okoli ust 	<ul style="list-style-type: none"> • pankreatitis 	<ul style="list-style-type: none"> • edem okoli ust • povečano slinjenje
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov				<ul style="list-style-type: none"> • povečana aktivnost transaminaze v serumu 	
Bolezni kože in podkožja		<ul style="list-style-type: none"> • eksantem² 			<ul style="list-style-type: none"> • Stevens-Johnsonov sindrom • bulozni dermatitis • multiformni eritem • toksična epidermalna nekroliza • reakcija na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (DRESS)
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva		<ul style="list-style-type: none"> • artralgijska • mialgijska • bolečine v hrbtu¹ 			<ul style="list-style-type: none"> • rabdomioliza
Bolezni sečil					<ul style="list-style-type: none"> • retencija urina
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije		<ul style="list-style-type: none"> • periferni edemi¹, • utrujenost 			<ul style="list-style-type: none"> • generalizirani edem • lokalizirani edem
Preiskave					<ul style="list-style-type: none"> • povečane vrednosti kreatinin kinaze

¹ V kliničnih preskušanjih je do teh dogodkov prihajalo statistično značilno bolj pogosto pri uporabi mirtazapina kot pri uporabi placeba.

² V kliničnih preskušanjih je do teh dogodkov prihajalo bolj pogosto pri uporabi mirtazapina kot pri uporabi placeba, a ne s statistično značilnostjo.

³ V kliničnih preskušanjih je do teh dogodkov prihajalo statistično značilno bolj pogosto pri uporabi placeba kot pri uporabi mirtazapina.

⁴ Opozorilo: zniževanje odmerka večinoma ne povzroča somnolence/sedacije, lahko pa zmanjša učinkovitost antidepressivnega zdravljenja.

⁵ Pri zdravljenju z antidepressivi na splošno se lahko pojavita ali poslabšata tesnoba in nespečnost (ki sta lahko simptoma depresije). Med zdravljenjem z mirtazapinom so v zelo redkih primerih poročali o pojavu ali poslabšanju tesnobe in nespečnosti.

⁶ Med zdravljenjem ali kmalu po prenehanju zdravljenja z mirtazapinom so bili opaženi primeri samomorilnih misli in samomorilnega vedenja (glejte poglavje 4.4).

⁷ V večini primerov so bolniki okrevali po prekinitvi uporabe zdravila.

Pri laboratorijskih preiskavah v kliničnih preskušanjih so opažali prehodno zvišanje vrednosti transaminaze in gama-glutamilttransferaze (vendar s tem povezanih neželenih dogodkov niso opisovali statistično značilno bolj pogosto pri uporabi mirtazapina kot pri uporabi placeba).

Pediatrična populacija:

V kliničnih preskušanjih pri otrocih so opazili naslednje pogoste neželene učinke: povečanje telesne mase, urtikarijo in hipertrigliceridemijo (glejte poglavje 5.1).

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke
Sektor za farmakovigilanco
Nacionalni center za farmakovigilanco
Slovenčeva ulica 22
SI-1000 Ljubljana
Tel: +386 (0)8 2000 500
Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.sispletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Dosedanje izkušnje s prevelikim odmerjanjem samega mirtazapina kažejo, da so simptomi običajno blagi. Poročali so o depresiji osrednjega živčevja z dezorientacijo in podaljšano sedacijo v povezavi s tahikardijo in blago hipertenzijo ali hipotenzijo. Vendar pa obstaja tudi možnost resnejših posledic (vključno s smrtnim izidom) pri odmerkih, ki so veliko večji od terapevtskega odmerka, še zlasti pri prevelikem odmerjanju več različnih zdravil. V teh primerih so poročali tudi o podaljšanju intervala QT in torsade de pointes.

V primeru prevelikega odmerjanja dajte bolniku ustrezno simptomatsko in podporno zdravljenje za podporo vitalnim funkcijam. Potrebno je izvesti EKG. Po potrebi lahko uporabite tudi aktivno oglje ali opravite izpiranje želodca.

Pediatrična populacija

V primeru prevelikega odmerjanja pri otrocih in mladostnikih je potrebno izvesti ustrezne ukrepe, kot veljajo za odrasle bolnike.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: drugi antidepresivi, oznaka ATC: NO6AX11

Mehanizem delovanja/farmakodinamični učinki

Mirtazapin je antagonist presinaptičnih receptorjev α_2 s centralnim delovanjem, ki okrepi prenos noradrenergičnih in serotoninergičnih živčnih impulzov v osrednjem živčevju. Okrepljen prenos serotoninergičnih živčnih impulzov je specifično posredovan prek receptorjev 5-HT₁, ker so receptorji 5-HT₂ in 5-HT₃ blokirani z mirtazapinom. Predpostavljajo, da oba enantiomera mirtazapina prispevata k njegovemu antidepresivnemu delovanju, in sicer S(+) enantiomer z blokado receptorjev α_2 in 5-HT₂ ter R(-) enantiomer z blokado receptorjev 5-HT₃.

Klinična učinkovitost in varnost

Antagonistično delovanje mirtazapina na histaminske receptorje H₁ je povezano z njegovim sedativnim delovanjem. Antiholinergičnega delovanja mirtazapin skoraj nima, v terapevtskih odmerkih pa ima le omejeno delovanje (npr. ortostatska hipotenzija) na srce in ožilje.

Učinek mirtazapina na QTc interval je bil ocenjen v randomiziranem, s placebom in moksifloksacinom nadzorovanem kliničnem preskušanju, ki je vključevalo 54 zdravih prostovoljcev. Uporabljali so redni odmerek 45 mg in odmerek, večji od terapevtskega, 75 mg. Linearno e-max modeliranje je pokazalo, da je podaljšanje QTc intervala ostalo pod mejo za klinično pomembno podaljšanje (glejte poglavje 4.4).

Pediatrična populacija:

V dveh randomiziranih, dvojno slepih, s placebom nadzorovanih preskušanjih pri otrocih, starih med 7 in 18 let z veliko depresivno motnjo (n = 259), ki so prve 4 tedne prejeli različne odmerke (15 – 45 mg mirtazapina) in nato 4 tedne točno določene odmerke (15, 30 ali 45 mg mirtazapina), glede na primarne in vse sekundarne cilje, niso uspeli dokazati pomembne razlike med mirtazapinom in placebom. Pomembno povečanje telesne mase ($\geq 7\%$) so opazili pri 48,8 % preiskovancev, ki so prejeli mirtazapin, v primerjavi s 5,7 % preiskovancev, ki so prejeli placebo. Pogosto so opazili tudi urtikarijo (11,8 % proti 6,8 %) in hipertrigliceridemijo (2,9 % proti 0 %).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Po peroralni uporabi zdravila z mirtazapinom se učinkovina mirtazapin hitro in dobro absorbira iz prebavil (njegova biološka uporabnost znaša približno 50 %). Največjo koncentracijo v plazmi doseže po približno dveh urah.

Uživanje hrane ne vpliva na farmakokinetiko mirtazapina.

Porazdelitev

Na plazemske beljakovine se veže približno 85 % mirtazapina.

Biotransformacija

Glavni poti biotransformacije sta demetilacija in oksidacija ter kasnejša konjugacija. Študije *in vitro* s človeškimi jetrnimi mikrosomi so pokazale, da pri nastanku 8-hidroksi presnovka mirtazapina sodelujeta encima citokroma P450, CYP2D6 in CYP1A2, medtem ko naj bi bil encim CYP3A4 odgovoren za tvorbo njegovega N-demetiliranega in N-oksidgega presnovka. Demetiliran presnovek mirtazapina je farmakološko aktiven in ima enak farmakokinetični profil kot matična učinkovina.

Izločanje

Mirtazapin se v veliki meri presnovi in se iz telesa izloči v nekaj dneh s sečem in blatom.

Srednja razpolovna doba izločanja zdravila je od 20 do 40 ur, občasno pa so zabeležili tudi večje vrednosti, do 65 ur, medtem ko so bile razpolovne dobe pri mlajših moških krajše. Razpolovna doba izločanja zdravila je dovolj dolga, da opravičuje jemanje zdravila enkrat dnevno. Stanje dinamičnega ravnovesja doseže po 3 – 4 dneh, nato pa ne prihaja do nadaljnjega kopičenja.

Linearnost/nelinearnost

V okvirih priporočenega odmerjanja je farmakokinetika mirtazapina linerana.

Druge posebne populacije

Očistek mirtazapina je lahko zmanjšan pri bolnikih z ledvično ali jetrno okvaro.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Neklinični podatki na osnovi običajnih preskušanj farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih, genotoksičnosti, kancerogenega potenciala, reproduktivne in razvojne toksičnosti ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

V preskušanjih vpliva na sposobnost razmnoževanja pri podganah in kuncih niso opazili nikakršnih teratogenih učinkov. Pri podganah so pri izpostavljenosti zdravilu, ki je bila dvakrat večja kot pri ljudeh, opazili več smrti zarodkov po implantaciji, znižanje porodne teže mladičev in zmanjšanje stopnje preživetja mladičev v prvih treh dneh laktacije.

Mirtazapin ni bil genotoksičen v vrsti poskusov, v katerih so proučevali genske mutacije ter kromosomske in DNA poškodbe. V preskušanjih kancerogenosti zdravila pri podganah so ugotovili tumorje žleze ščitnice, pri miših pa hepatocelularne neoplazme, vendar so njihov pojav šteli za vrstno specifičen odziv, ki ni genotoksičnega izvora, ampak je povezan z dolgotrajnim zdravljenjem z velikimi odmerki učinkovin, ki inducirajo jetrne encime.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

krospovidon
manitol
celuloza, mikrokristalna
aspartam (E951)
aroma jagode in guarane
aroma peperminta
silicijev dioksid, koloidni, brezvodni
magnezijev stearat

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Pretisni omot iz PVC/poliamida/aluminija/poliestra.

Na voljo so naslednja pakiranja:

6, 12, 18, 30, 48, 60, 90, 96 in 100 tablet.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Mylan Ireland Limited, 35/36 Grange Parade, Baldoyle Industrial Estate, Dublin 13, Irska

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Mirtazapin Mylan 30 mg orodisperzibilne tablete: H/07/01033/001-009

Mirtazapin Mylan 45 mg orodisperzibilne tablete: H/07/01033/010-018

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 16.10.2007

Datum zadnjega podaljšanja: 20.01.2012

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

31.07.2020