

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Remirta 15 mg orodisperzibilne tablete
Remirta 30 mg orodisperzibilne tablete
Remirta 45 mg orodisperzibilne tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena orodisperzibilna tableta zdravila Remirta 15 mg vsebuje 15 mg mirtazapina.
Ena orodisperzibilna tableta zdravila Remirta 30 mg vsebuje 30 mg mirtazapina.
Ena orodisperzibilna tableta zdravila Remirta 45 mg vsebuje 45 mg mirtazapina.

Pomožne snovi z znanim učinkom:

Ena orodisperzibilna tableta zdravila Remirta 15 mg vsebuje 6 mg aspartama.
Ena orodisperzibilna tableta zdravila Remirta 30 mg vsebuje 12 mg aspartama.
Ena orodisperzibilna tableta zdravila Remirta 45 mg vsebuje 18 mg aspartama.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

orodisperzibilna tableta

15-mg tablete: okrogle, bikonveksne, neobložene tablete bele ali skoraj bele barve s premerom 8 mm in oznako M1.

30-mg tablete: okrogle, bikonveksne, neobložene tablete bele ali skoraj bele barve s premerom 10 mm in oznako M2.

45-mg tablete: okrogle, bikonveksne, neobložene tablete bele ali skoraj bele barve s premerom 12 mm in oznako M4.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravljenje obdobjih hude depresije.

Zdravilo Remirta je indicirano pri odraslih.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Odrasli

Učinkoviti dnevni odmerek je po navadi med 15 mg in 45 mg; začetni odmerek je 15 ali 30 mg. Na splošno začne mirtazapin učinkovati po 1 do 2 tednih zdravljenja. Zdravljenje z ustreznim odmerkom mora povzročiti pozitiven odziv v 2 do 4 tednih. Če odziv ni zadosten, je odmerek mogoče povečati do največjega odmerka. Če v nadaljnjih 2 do 4 tednih ni odziva, je treba zdravljenje končati.

Starejši

Priporočeni odmerek je enak kot za odrasle. Starejšim bolnikom je treba odmerek povečati pod natančnim nadzorom, da bi dosegli zadovoljiv in varen odziv.

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila Remirta pri otrocih starih 0 do 18 let še nista bili dokazani.

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), se zdravila Remirta ne sme uporabljati pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let.

Okvara ledvic

Pri bolnikih z zmerno do hudo okvaro ledvic (očistek kreatinina < 40 ml/min) je očistek mirtazapina lahko zmanjšan. To je treba upoštevati pri predpisovanju zdravila Remirta v tej skupini bolnikov (glejte poglavje 4.4).

Okvara jeter

Pri bolnikih z okvaro jeter je očistek mirtazapina lahko zmanjšan. To je treba upoštevati pri predpisovanju zdravila Remirta v tej skupini bolnikov, zlasti v primeru hude okvare jeter, kajti bolniki s hudo okvaro niso bili raziskani (glejte poglavje 4.4).

Eliminacijski razpolovni čas mirtazapina je od 20 do 40 ur, zato je zdravilo Remirta primeren za jemanje enkrat na dan. Po možnosti ga je treba zaužiti kot enkratni odmerek zvečer pred spanjem. Zdravilo Remirta je mogoče jemati tudi v dveh deljenih odmerkih (enkrat na dan zjutraj in enkrat na dan zvečer; večji odmerek je treba vzeti zvečer).

Bolnike z depresijo je treba zdraviti dovolj dolgo, vsaj 6 mesecev, da so zanesljivo brez simptomov.

Za preprečitev odtegnitvenih simptomov je zdravljenje z mirtazapinom priporočljivo opustiti postopoma (glejte poglavje 4.4).

Način uporabe

Tablete je treba zaužiti peroralno. Tableta se hitro razpusti in jo je mogoče pogoltniti brez vode.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost za zdravilno učinkovino ali katerokoli 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 Remirta se ne sme uporabljati za zdravljenje otrok in mladostnikov, mlajših od 18 let. S samomorom povezana vedenja (poskus samomora in samomorilne misli) ter sovražnost (večinoma nasilno vedenje, nasprotovno vedenje in jeza) so bila v kliničnih preskušanjih pogostejša pri otrocih in mladostnikih, zdravljenih z antidepressivi, kot med tistimi, ki so jemali placebo. Če se zdravnik zaradi klinične potrebe kljub temu odloči za takšno zdravljenje, mora bolnika natančno nadzorovati glede samomorilnih simptomov. Poleg tega pri otrocih in mladostnikih ni podatkov o dolgoročni varnosti, kar zadeva rast, dozorevanje ter kognitivni in vedenjski razvoj.

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 tednov 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 je tveganje za samomorilne misli oz. poskus samomora večje pri bolnikih z anamnezo dogodkov, povezanih s samomorom, in bolnikih, pri katerih je pred začetkom zdravljenja v veliki meri

prisotno samomorilno razmišljanje. Takšne bolnike je treba med zdravljenjem natančno spremljati. Metaanaliza s placebom kontroliranih kliničnih preskušanj antidepresivnih zdravil pri odraslih bolnikih s psihiatričnimi motnjami je pokazala, da je pri mlajših od 25 let tveganje samomorilnega vedenja med uporabo antidepresivov večje kot med uporabo placeba.

Med zdravljenjem z antidepresivi je treba bolnike natančno spremljati. To še posebej velja za bolnike z velikim tveganjem in zlasti zgodaj med zdravljenjem ali po spremembi odmerka. Bolnike (in skrbnike bolnikov) je treba opozoriti, da morajo biti pozorni na kakršnokoli klinično poslabšanje, samomorilno vedenje ali razmišljanje in na neobičajne vedenjske spremembe. Če se pojavijo takšni simptomi, se morajo nemudoma posvetovati z zdravnikom.

Glede na možnost samomora – zlasti na začetku zdravljenja – je treba bolniku predpisati le majhno število orodisperzibilnih tablet zdravila Remirta.

Depresija kostnega mozga

Med zdravljenjem z mirtazapinom je bila opisana depresija kostnega mozga, ki se je po navadi pokazala kot granulocitopenija ali agranulocitoza. V kliničnih študijah mirtazapina so v redkih primerih poročali o reverzibilni agranulocitozi. V postmarketinškem obdobju so bili z mirtazapinom opisani zelo redki primeri agranulocitoze, ki so bili večinoma reverzibilni, v nekaterih primerih pa tudi s smrtnim izidom. Večina smrtnih izidov je bila med bolniki, starejšimi od 65 let. Zdravnik mora biti pozoren na simptome, kot so zvišana telesna temperatura, vnetje žrela, stomatitis ali drugi znaki okužbe. Če se pojavijo takšni simptomi, je treba zdravljenje končati in pregledati krvno sliko.

Zlatenica

Če se pojavi zlatenica, je treba zdravljenje prekiniti.

Stanja, ki zahtevajo nadzor

Natančno odmerjanje ter redno in natančno spremljanje je potrebno pri bolnikih z:

- epilepsijo ali psihoorganskim sindromom: Čeprav so po kliničnih izkušnjah epileptični napadi med zdravljenjem z mirtazapinom redki, je treba zdravilo Remirta pri bolnikih z anamnezo takšnih napadov vpeljati previdno, tako kot velja tudi za druge antidepresive. Pri bolnikih, ki se jim pojavijo konvulzije ali se jim pogostnost konvulzivnih napadov poveča, je treba zdravljenje treba opustiti.
- okvaro jeter: Po enem peroralnem odmerku 15 mg mirtazapina je bil očistek mirtazapina pri bolnikih z blago do zmerno okvaro jeter približno 35 % manjši kot pri osebah z normalnim delovanjem jeter. Povprečna koncentracija mirtazapina v plazmi je bila okoli 55 % večja.
- okvaro ledvic: Po enem peroralnem odmerku 15 mg mirtazapina je bil očistek mirtazapina pri bolnikih z zmerno okvaro ledvic (očistek kreatinina < 40 ml/min) okoli 30 % manjši in pri bolnikih s hudo okvaro ledvic (očistek kreatinina ≤ 10 ml/min) okoli 50 % manjši kot pri zdravih osebah. Povprečna koncentracija mirtazapina v plazmi je bila pri prvih okoli 55 % večja in pri drugih okoli 115 % večja. Pri bolnikih z blago okvaro ledvic (očistek kreatinina < 80 ml/min) v primerjavi s kontrolno skupino niso ugotovili značilnih razlik.
- srčnimi boleznimi, npr. prevodnimi motnjami, angino pectoris ali nedavnim miokardnim infarktom, pri katerih je treba upoštevati običajne previdnostne ukrepe in sočasna zdravila uporabljati previdno.
- nizkim krvnim tlakom.
- sladkorno boleznijo: Bolnikom s sladkorno boleznijo lahko antidepresivi spremenijo urejenost glikemije. Potrebna je lahko prilagoditev odmerka insulina in/ali peroralnih antidiabetikov in priporočljivo je natančno nadziranje.

Tako kot pri vseh antidepresivih je treba upoštevati naslednje:

- Če so antidepresivi uporabljeni pri bolnikih s shizofrenijo ali drugimi psihotičnimi motnjami, se lahko simptomi psihoze poslabšajo; paranoidne misli se lahko stopnjujejo.
- Med zdravljenjem depresivne faze bipolarni motnje lahko ta preide v manično fazo. Bolnike z anamnezo manije/hipomanije je treba natančno kontrolirati. Če bolnik prehaja v manično fazo, je treba uporabo mirtazapina prekiniti.
- Mirtazapin sicer ne zasvaja, a postmarketinške izkušnje kažejo, da lahko nenadna prekinitve zdravljenja po dolgotrajni uporabi včasih povzroči odtegnitvene simptome. Večina odtegnitvenih reakcij je blagih in minejo same. Med različnimi opisanimi odtegnitvenimi simptomi so najpogosteje poročali o omotici, agitiranosti, anksioznosti, glavobolu in navzei. Čeprav so bili opisani kot

odtegnitveni simptomi, se je treba zavedati, da so lahko povezani z osnovno boleznijo. Kot je priporočeno v poglavju 4.2, je treba zdravljenje z mirtazapinom prenehati postopoma.

- Previdnost je potrebna pri bolnikih z mikcijskimi motnjami, npr. hipertrofijo prostate, in bolnikih, ki imajo akutni glavkom z ozkim zakotjem ter zvišan očesni tlak (čeprav je verjetnost težav z zdravilom Remirta majhna, ker je njegovo antiholinergično delovanje zelo šibko).
- Akatizija/psihomotorični nemir: Uporabo antidepressivov je spremljal nastanek akatizije, za katero sta značilna subjektivno neprijeten ali zoprni nemir ter potreba po gibanju, pogosto hkrati z bolnikovo nezmožnostjo, da bi stal ali sedel pri miru. Pojav tega je najverjetnejši v prvih tednih zdravljenja. Bolnikom, ki se jim pojavijo ti simptomi, lahko povečanje odmerka škoduje.

Hiponatriemija

Zelo redko so med uporabo mirtazapina poročali o hiponatriemiji, ki se verjetno pojavi zaradi neustreznega izločanja antidiuretičnega hormona (SIADH). Previdnost je potrebna pri bolnikih s tveganjem, npr. pri starejših bolnikih in bolnikih, zdravljenih z zdravili, ki povzročajo hiponatriemijo.

Serotoninski sindrom

Medsebojno delovanje s serotoninergično delujočimi učinkovinami: serotoninski sindrom se lahko pojavi, če so selektivni zaviralci prevzema serotonina (SSRI) uporabljeni sočasno z drugimi serotoninergično delujočimi učinkovinami (glejte poglavje 4.5). Simptomi serotoninskega sindroma so lahko hipertermija, rigidnost, mioklonus, avtonomna nestabilnost z možnimi hitrimi nihanjem vitalnih znakov ter spremembe duševnega stanja, vključno z zmedenostjo, razdražljivostjo in izredno agitiranostjo, ki napreduje v delirij in komo. Kadar so takšne zdravilne učinkovine uporabljajo sočasno z mirtazapinom, je potrebna previdnost in natančen klinični nadzor. V primeru pojava opisanih simptomov je potrebno zdravljenje z mirtazapinom prekiniti in pričeti s podpornim simptomatskim zdravljenjem. Postmarketinške izkušnje kažejo, da je serotoninski sindrom zelo redek pri bolnikih, ki dobivajo samo mirtazapin (glejte poglavje 4.8).

Starejši bolniki

Starejši bolniki so pogosto bolj občutljivi, zlasti kar zadeva neželene učinke antidepressivov. V kliničnih raziskavah mirtazapina neželeni učinki pri starejših bolnikih niso bili pogostejši kot v drugih starostnih skupinah.

Aspartam

Zdravilo Remirta vsebuje aspartam, ki je vir fenilalanina. Ta lahko škoduje bolnikom s fenilketonurijo.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Farmakodinamično medsebojno delovanje

- Mirtazapina se ne sme uporabljati sočasno z zaviralci MAO ali prej kot 2 tedna od konca zdravljenja z njimi. V nasprotni smeri morata miniti približno dva tedna, preden lahko bolniki, ki so dobivali mirtazapin, prejmejo zdravljenje z zaviralci MAO (glejte poglavje 4.3). Poleg tega lahko, tako kot velja za druge selektivne zaviralce prevzema serotonina, sočasno dajanje serotoninergičnih snovi (L-triptofana, triptanov, tramadola, linezolda, selektivnih zaviralcev prevzema serotonina, venlafaksina, litija in pripravkov šentjanževke – *Hypericum perforatum*) povzroči s serotoninom povezane učinke (serotoninski sindrom: glejte poglavje 4.4). Previdnost in natančen klinični nadzor sta potrebna, če so te snovi uporabljene v kombinaciji z mirtazapinom.
- Mirtazapin lahko poveča sedativne učinke benzodiazepinov in drugih sedativov (zlasti večine antipsihotikov, antihistaminskih antagonistov H1, opioidov). Če so takšna zdravila predpisana skupaj z mirtazapinom, je potrebna previdnost.
- Mirtazapin lahko poveča depresivne učinke alkohola na osrednje živčevje. Bolnikom je zato treba naročiti, naj med jemanjem mirtazapina ne pijejo alkoholnih pijač.
- Bolnikom, ki so dobivali varfarin, je mirtazapin v odmerku 30 mg enkrat na dan malo, a statistično značilno povečal internacionalno normalizirano razmerje (INR). Ker pri večjem odmerku mirtazapina ni mogoče izključiti izrazitejšega učinke, je med sočasnim zdravljenjem z varfarinom in mirtazapinom priporočljivo kontrolirati INR.

Farmakokinetično medsebojno delovanje

- Karbamazepin in fenitoin, ki inducirata CYP3A4, sta povečala očistek mirtazapina približno dvakrat in sta tako zmanjšala njegovo povprečno koncentracijo v plazmi za 60 % (karbamazepin) in 45 % (fenitoin). Če je zdravljenju z mirtazapinom dodan karbamazepin ali katerikoli drug induktor presnove v jetrih (npr. rifampicin), je lahko potrebno povečanje odmerka mirtazapina. V primeru prenehanja zdravljenja s takšnimi zdravili je lahko potrebno zmanjšanje odmerka mirtazapina.
- Sočasna uporaba ketokonazola, močnega zaviralca CYP3A4, je povečala največjo plazemsko koncentracijo mirtazapina za približno 40 %, njegovo AUC pa za približno 50 %.
- Če je cimetidin (šibek zaviralec CYP1A2, CYP2D6 in CYP3A4) uporabljen z mirtazapinom, se lahko povprečna koncentracija mirtazapina v plazmi poveča za več kot 50 %. Med sočasno uporabo mirtazapina in močnih zaviralcev CYP3A4, zaviralcev proteaz HIV, azolskih antimikotikov, eritromicina, cimetidina ali nefazodona je potrebna previdnost in potrebno je lahko zmanjšanje odmerka mirtazapina.
- Študije medsebojnega delovanja niso pokazale pomembnih farmakokinetičnih učinkov na sočasno zdravljenje z mirtazapinom in paroksetinom, amitriptilinom, risperidonom ali litijem.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Maloštevilni podatki o uporabi mirtazapina pri nosečnicah ne kažejo večjega tveganja prirojenih malformacij. Študije na živalih niso pokazale klinično pomembnih teratogenih učinkov, ugotovili pa so toksične učinke na razvoj (glejte poglavje 5.3).

Epidemiološki podatki so pokazali, da lahko uporaba selektivnih zaviralcev prevzema serotonina med nosečnostjo, še posebej med pozno nosečnostjo, poveča tveganje perzistentne pljučne hipertenzije pri novorojenčkih (PPHN). Študij o povezanosti PPHN in zdravljenja z mirtazapinom sicer ni bilo, toda glede na soroden mehanizem delovanja (povečanje koncentracije serotonina) tega možnega tveganja ni mogoče izključiti.

Pri predpisovanju zdravila nosečnicam je potrebna previdnost. Če bolnica jemlje zdravilo Remirta do poroda ali skoraj do poroda, je priporočljivo spremljati novorojenčka, da bi ugotovili morebitne odtegnitvene učinke.

Dojenje

Študije na živalih in maloštevilni podatki pri človeku kažejo, da se mirtazapin le v zelo majhni količini izloča v mleko. Pri odločitvi za nadaljevanje/prekinitev dojenja oz. za nadaljevanje/prekinitev zdravljenja z zdravilom Remirta je treba upoštevati korist dojenja za otroka in korist zdravljenja z zdravilom Remirta za žensko.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Zdravilo Remirta ima blag ali zmeren vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji. Zdravilo Remirta lahko poslabša koncentracijo in pozornost (zlasti med začetnim obdobjem zdravljenja). Če bolniki imajo takšne težave, se morajo ves čas zdravljenja izogibati izvajanju potencialno nevarnih opravil, ki zahtevajo pozornost in dobro koncentracijo, npr. upravljanju motornih vozil ali strojev.

4.8 Neželene učinki

Depresivni bolniki imajo številne simptome, ki so povezani s samo boleznijo. Zato je včasih težko ugotoviti, kateri simptomi so posledica same bolezni in kateri zdravljenja z mirtazapinom.

Najpogosteje opisani neželeni učinki, ki so se v randomiziranih, s placebom kontroliranih preskušanjih (glejte spodaj) pojavili pri več kot 5 % bolnikov, zdravljenih z mirtazapinom, so zaspanost, sedacija, suha usta, povečanje telesne mase, večji apetit, omotica in utrujenost.

Neželene učinke mirtazapina so ovrednotili v vseh randomiziranih, s placebom kontroliranih preskušanjih bolnikov (vključno z drugimi indikacijami, kot je huda depresivna motnja). Metaanaliza je zajela 20

preskušanj z načrtovanim trajanjem zdravljenja do 12 tednov; preskušanja so vključila 1501 bolnika (134 človek-let), ki so dobivali mirtazapin v odmerkih do 60 mg, in 850 bolnikov (79 človek-let), ki so dobivali placebo.

Podaljšane faze teh preskušanj niso bile zajete, zato da je bila ohranjena primerljivost s placebom.

Preglednica 1 prikazuje kategorizirane incidence neželenih učinkov, ki so se v kliničnih preskušanjih pojavili statistično značilno pogosteje med zdravljenjem z mirtazapinom kot s placebom, in dodatno tudi spontano prijavljene neželene učinke. Pogostnosti spontano prijavljenih neželenih učinkov temeljijo na deležu navajanja teh učinkov v kliničnih preskušanjih. Pogostnost spontano prijavljenih neželenih učinkov, ki se v randomiziranih, s placebom kontroliranih preskušanjih z mirtazapinom niso pojavili, je opredeljena kot "ni znano".

Preglednica 1. Neželeni učinki mirtazapina

Organski sistem	Zelo pogosti (≥ 1/10)	Pogosti (≥ 1/100 do < 1/10)	Občasni (≥ 1/1.000 do < 1/100)	Redki (≥ 1/10.000 do < 1/1.000)	Pogostnost ni znana
<i>Bolezni krvi in limfatičnega sistema</i>					depresija kostnega mozga (granulocitopenija, agranulocitoza, aplastična anemija, trombocitopenija) eozinofilija
<i>Bolezni endokrinega sistema</i>					neustrezno izločanje antidiuretičnega hormona
<i>Presnovne in prehranske motnje</i>	povečanje telesne mase ¹ večji apetit ¹				hiponatriemija
<i>Pshiatrične motnje</i>		nenormalne sanje zmedenost anksioznost ^{2, 5} nespečnost ^{3, 5}	nočne more ² manija agitiranost ² halucinacije psihomotorični nemir (vključno z akatizijo, hiperkinezijo)	agresija	samomorilno razmišljanje ⁶ samomorilno vedenje ⁶
<i>Bolezni živčevja</i>	zaspanost ^{1, 4} sedacija ^{1, 4} glavobol ²	letargija ¹ omotica tremor	parestezije ² nemirne noge sinkopa	mioklonus	konvulzije (inzulti) serotoninski sindrom oralne parestezije dizartrija
<i>Žilne bolezni</i>		ortostatska hipotenzija	hipotenzija ²		

Bolezni prebavil	suha usta	navzea ³ driska ² bruhanje ² zaprtje ¹	oralna hipestezija	pankreatitis	edem ust povečano slinjenje
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov				zvišanje aktivnosti serumskih transaminaz	
Bolezni kože in podkožja		izpuščaj ²			Stevens-Johnsonov sindrom bulozni dermatitis multiformni eritem toksična epidermalna nekroliza
Bolezni mišično- skeletnega sistema in vezivnega tkiva		artralgija mialgija bolečine v hrbtu ¹			rabdomioliza
Bolezni sečil					zastajanje urina
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije		periferni edemi ¹ utrujenost			somnambulizem generalizirani edem lokalizirani edem
Preiskave					povečane vrednosti kreatin-kinaze

¹ V kliničnih preskušanjih so se ti učinki med zdravljenjem z mirtazapinom pojavili statistično značilno pogosteje kot s placebom.

² V kliničnih preskušanjih so se ti učinki med uporabo placeba pojavili pogosteje kot med uporabo mirtazapina, vendar ne statistično značilno pogosteje.

³ V kliničnih preskušanjih so se ti učinki med uporabo placeba pojavili statistično značilno pogosteje kot med uporabo mirtazapina.

⁴ Opomba: zmanjšanje odmerka praviloma ne zmanjša zaspanosti/sedacije, lahko pa poslabša antidepresivno učinkovitost.

⁵ Pri zdravljenju z antidepresivi se na splošno lahko pojavita ali stopnjujeta anksioznost in nespečnost (ki sta lahko simptoma depresije). Med zdravljenjem z mirtazapinom je bil opisan pojav ali stopnjevanje anksioznosti in nespečnosti.

⁶ Med zdravljenjem ali kmalu po prenehanju zdravljenja z mirtazapinom so ugotovili primere razmišljanja o samomoru in samomorilnega vedenja (glejte poglavje 4.4).

V kliničnih preskušanjih so pri laboratorijskih preiskavah opažali prehodno zvišanje transaminaz in gama-glutamilttransferaze (toda spremljajoči neželeni učinki z mirtazapinom niso bili statistično značilno pogostejši kot s placebom).

Pediatrična populacija

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

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omožna namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na Univerzitetni klinični center Ljubljana, Interna klinika, Center za zastrupitve, Zaloška cesta 2, SI-1000 Ljubljana, Faks: + 386 (0)1 434 76 46, e-pošta: farmakovigilanca@kclj.si.

4.9 Preveliko odmerjanje

Trenutne izkušnje s prevelikim odmerjanjem mirtazapina samega kažejo, da so simptomi po navadi blagi. Poročali so o depresiji osrednjega živčevja z dezorientiranostjo in dolgotrajno sedacijo, skupaj s tahikardijo in blago hiper- ali hipotenzijo. Vendar obstaja možnost resnejših izidov (vključno s smrtnimi primeri) ob odmerkih, ki so veliko večji od terapevtskih odmerkov, zlasti če gre za preveliko odmerjanje več substanc. V primerih prevelikega odmerjanja je treba zagotoviti ustrezno simptomatsko in podporno zdravljenje za vitalne funkcije.

V poštev pride uporaba aktivnega oglja ali izpiranje želodca.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: drugi antidepresivi. Oznaka ATC: N06AX11

Mehanizem delovanja

Mirtazapin je centralno delujoč pre-sinaptičen antagonist α_2 , ki poveča centralno noradrenergično in serotonergično nevrottransmisijo. Okrepitev serotonergične nevrottransmisije poteka specifično prek receptorjev 5-HT₁, ker mirtazapin blokira receptorje 5-HT₂ in 5-HT₃. K antidepresivnemu delovanju domnevno pripomoreta oba enantiomera mirtazapina: enantiomer S(+) z blokado receptorjev α_2 in 5-HT₂ ter enantiomer R(-) z blokado receptorjev 5-HT₃.

Antagonistično delovanje mirtazapina na histaminske receptorje H₁ je povezano z njegovimi sedativnimi lastnostmi. Zdravilo nima skoraj nobenega antiholinergičnega delovanja in v terapevtskih odmerkih skoraj ne vpliva na kardiovaskularni sistem.

Pediatrična populacija

Dve randomizirani, dvojno slepi, s placebom kontrolirani preskušnji pri otrocih s hudo depresivno motnjo (n = 259), starih od 7 do 18 let, ki so prve 4 tedne dobivali različne odmerke (od 15 do 45 mg mirtazapina), potem pa še dodatne 4 tedne stalne odmerke (15, 30 ali 45 mg mirtazapina), nista pokazali značilnih razlik med mirtazapinom in placebom glede na primarni in vse sekundarne opazovane dogodke.

Pomembno povečanje telesne mase ($\geq 7\%$) so opazili pri 48,8 % preiskovancev, ki so prejeli mirtazapin v primerjavi z 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

Učinkovina mirtazapin se po peroralni uporabi hitro in dobro absorbira (biološka uporabnost je H 50 %) in doseže največjo koncentracijo v plazmi doseže po približno 2 urah.

Porazdelitev

Vezava mirtazapina na beljakovine v plazmi je približno 85 %.

Biotransformacija

Mirtazapin se izdatno presnovi in se v nekaj dneh izloči v urinu in blatu.

Glavni poti biotransformacije sta demetilacija in oksidacija, ki jima sledi konjugacija. *In vitro* podatki o človeških jetrnih mikrosomih kažejo, da sta v nastanek mirtazapinovega 8-hidroksi-presnovka vključena

encima CYP2D6 in CYP1A2 citokroma P450, encim CYP3A4 pa naj bi bil odgovoren za nastanek N-demetilnega in N-oksidnega presnovka. Demetilni presnovek je farmakološko aktiven in kot kaže, ima enake farmakokinetične značilnosti kot matična spojina.

Očistek mirtazapina je lahko zmanjšan zaradi okvare ledvic ali jeter.

Izločanje

Povprečni eliminacijski razpolovni čas je od 20 do 40 ur. Občasno so zabeležili daljše razpolovne čase (do 65 ur), pri mladih moških pa so bili opaženi krajši razpolovni časi. Eliminacijski razpolovni čas je takšen, da upravičuje odmerjanje enkrat na dan. Stanje dinamičnega ravnovesja je doseženo po 3-4 dneh in po tem času ni dodatnega kopičenja.

Linearnost/Nelinearnost

Farmakokinetika mirtazapina je v priporočenem odmernem območju linearna. Uživanje hrane ne vpliva na farmakokinetiko mirtazapina.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Neklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih, kancerogenosti in genotoksičnosti ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

V študijah toksičnih učinkov na sposobnost razmnoževanja pri podganah in kuncih niso opazili teratogenih učinkov. Pri sistemski izpostavljenosti, ki je bila dvakratnik največje terapevtske izpostavljenosti pri človeku, so pri podganah ugotovili več post-implantacijskih izgub, manjšo porodno maso mladičev in manjše preživetje mladičev v prvih treh dneh dojenja.

V vrsti preizkusov za genske mutacije ter okvaro kromosomov in DNA mirtazapin ni bil genotoksičen. V študiji kancerogenosti pri podganah so ugotovili tumorje ščitnice, v študiji kancerogenosti pri miših pa neoplazme jetrnih celic. Oboje je bilo ocenjeno kot negenotoksičen, za živalsko vrsto specifičen odziv, povezan z dolgotrajno uporabo velikih odmerkov induktorjev jetrnih encimov.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

manitol
mikrokristalna celuloza
težki magnezijev subkarbonat
hidroksipropilceluloza
krospovidon
silicijev dioksid, koloidni, brezvodni
L-metionin

mikrokristalna celuloza in gumi cijamopsisa (Avicel CE-15)
aspartam (E951)
aroma pomaranče
magnezijev stearat

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Pretisni omot: Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago in svetlobo.
Vsebnik za tablete: Shranjujte v originalnem vsebniku za tablete, ki mora biti tesno zaprt za zagotovitev zaščite pred vlago in svetlobo.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Pretisni omot Al/Al:

Velikosti pakiranja: 6, 18, 30, 48, 90, 96, 180 (18 x 10 bolnišnično pakiranje) tablet.

Al/Al perforiran pretisni omot za enkratni odmerek z odlepnim odpiranjem

Velikosti pakiranja: 6, 18, 30, 48, 90, 96, 180 (18 x 10 bolnišnično pakiranje) tablet.

Vsebnik za tablete iz polipropilena ali HDPE z zaporko iz LDPE ali LDPE/HDPE in desikacijskim sredstvom:

Velikost pakiranja: 50 in 100 tablet.

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

Actavis Group PTC ehf.
Reykjavíkurvegur 76-78,
220 Hafnarfjörður
Islandija

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

H/08/01337/001-054

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

Datum prve odobritve: 10.04.2008

Datum zadnjega podaljšanja: 01.02.2012

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

18.06.2015