

1.3.1	Mirtazapine
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

1. IME ZDRAVILA

Mirzaten 15 mg orodisperzibilne tablete
 Mirzaten 30 mg orodisperzibilne tablete
 Mirzaten 45 mg orodisperzibilne tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena orodisperzibilna tableta vsebuje 15 mg, 30 mg ali 45 mg mirtazapina.

Pomožne snovi z znanim učinkom: laktoza monohidrat, sorbitol (E420), aspartam (E951).

	15 mg tablete	30 mg tablete	45 mg tablete
laktoza	35,63 mg	71,25 mg	106,88 mg
sorbitol	4,9 mg – 13,83 mg	9,88 mg – 27,66 mg	14,82 mg – 41,49 mg
aspartam	1,60 mg	3,20 mg	4,80 mg

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

orodisperzibilna tableta

Orodisperzibilne tablete po 15 mg, 30 mg in 45 mg so bele barve, okrogle, rahlo izbočene, s posnetimi robovi.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Mirzaten se uporablja za zdravljenje epizod velike depresije pri odraslih.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Odrasli

Učinkovit dnevni odmerek je običajno med 15 in 45 mg. Začetni odmerek je 15 ali 30 mg. Učinek mirtazapina se običajno pokaže po 1 do 2 tednih zdravljenja. Pri uporabi ustreznega odmerka naj bi pozitiven odziv dosegli v 2 do 4 tednih, pri nezadostnem odzivu pa lahko odmerek povečate do največjega odmerka. Če v naslednjih 2 do 4 tednih zdravljenja ni nobenega odziva, zdravljenje prekinite.

Da bodo simptomi depresije zagotovo minili, se morajo bolniki zdraviti zadosti dolgo, najmanj pa 6 mesecev.

Priporočamo, da zdravljenje z mirtazapinom ukinete postopoma, da bi preprečili odtegnitvene simptome (glejte poglavje 4.4).

Starejši bolniki

PI_Text013311_1	- Updated:	Page 1 of 12
-----------------	------------	--------------

1.3.1	Mirtazapine
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Priporočeni dnevni odmerek je enak kot pri odraslih. Povečevanje odmerka naj poteka pod strogim nadzorom, da boste lahko dosegli zadovoljiv in varen odziv.

Ledvična okvara

Očistek mirtazapina je lahko zmanjšan pri bolnikih z zmerno do hudo ledvično okvaro (kreatininski očistek < 40 ml/min). To morate upoštevati pri predpisovanju zdravila Mirzaten tej skupini bolnikov (glejte poglavje 4.4).

Jetrna okvara

Očistek mirtazapina je lahko zmanjšan tudi pri bolnikih z jetrno okvaro. To je treba upoštevati pri predpisovanju zdravila Mirzaten tej skupini bolnikov, še posebej pri hudi jetrni okvari, ker niso proučevali bolnikov s hudo jetrno okvaro (glejte poglavje 4.4).

Pediatrična populacija

Zdravila Mirzaten ne smete uporabljati pri otrocih in mladostnikih, ki so mlajši od 18 let, ker v dveh kratkotrajnih kliničnih preskušanjih učinkovitost ni bila dokazana (glejte poglavje 5.1) in iz varnostnih razlogov (glejte poglavja 4.4, 4.8 in 5.1).

Način uporabe

Razpolovna doba mirtazapina je od 20 do 40 ur, zato je zdravilo Mirzaten primerno jemati enkrat na dan. Najbolje je, da ga bolnik jemlje v enkratnem odmerku zvečer pred spanjem. Zdravilo Mirzaten lahko bolnik jemlje tudi v dveh deljenih odmerkih (enega zjutraj in enega zvečer, pri čemer naj večji odmerek vzame zvečer).

Orodisperezibilna tableta Mirzaten je krhka in je ne smemo potisniti skozi pretisni omot, ker se lahko poškoduje. Pretisni omot odpremo tako, da na označenem mestu privzdignemo folijo, jo previdno odluščimo in tableto zvrnemo iz pretisnega omota.

Orodisperezibilno tableto Mirzaten položimo na jezik takoj, ko smo jo odstranili iz pretisnega omota. V stiku s slino v ustih se hitro razpusti, zato jo lahko pogoltnemo z vodo ali brez nje. Ko jo položimo na jezik, v ustih ne sme biti hrane. Orodisperezibilne tablete ne smemo lomiti, prijemati z mokrimi rokami ali žvečiti.

4.3 Kontraindikacije

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

Sočasna uporaba mirtazapina in zaviralcev monoaminooksidaze (MAO) (glej poglavje 4.5).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Pediatrična populacija

Zdravila Mirzaten ne smete uporabljati za zdravljenje otrok in mladostnikov, ki so mlajši od 18 let, ker so v kliničnih preizkušanjih pri otrocih in mladostnikih, zdravljenih z antidepressivi, pogosteje opažali samomorilno vedenje (poskus samomora in samomorilne misli) ter sovražnost (predvsem agresivnost, nasprotovalno vedenje in jezo) kot pri tistih, ki so prejeli placebo. Če pa se na podlagi kliničnih potreb kljub temu odločite, da boste takega bolnika zdravili z zdravilom Mirzaten, ga morate pozorno spremljati, da boste lahko ugotovili morebiten pojav samomorilnih simptomov. Poleg tega tudi ni dolgoročnih podatkov o varnosti zdravila za otroke in mladostnike kar zadeva rast, zorenje ter kognitivni in vedenjski razvoj.

Samomor, samomorilne misli in poslabšanje kliničnega stanja

Depresija je povezana z večjim tveganjem za pojav samomorilnih misli, samopoškodovanja in samomorilnosti (s samomorom povezanimi dogodki). Takšno tveganje obstaja, vse dokler ne pride do

1.3.1	Mirtazapine
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

znatnega izboljšanja zdravstvenega stanja. Ker se zdravstveno stanje prvih nekaj tednov zdravljenja ali dlje 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, ki imajo v anamnezi s samomorom povezane dogodke, ali bolnikih, ki pred uvedbo zdravljenja kažejo znatno stopnjo samomorilne miselnosti, obstaja večje tveganje za pojav samomorilnih misli ali poskusov samomora in jih je treba med zdravljenjem skrbno spremljati. Metaanaliza s placebom nadzorovanih kliničnih preizkušanj zdravljenja z antidepressivi pri odraslih bolnikih s psihiatričnimi motnjami je pokazala, da pri bolnikih, mlajših od 25 let, pri uporabi antidepressivov 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 njihove skrbnike) je treba opozoriti, da morajo biti pozorni na kakršnokoli klinično poslabšanje, pojav samomorilnega vedenja, misli na samomor in pojav neobičajnih vedenjskih sprememb, ter da se morajo, če ti simptomi ne minejo, nemudoma posvetovati z zdravnikom. Glede na nevarnost samomora, še posebej na začetku zdravljenja, smete bolniku naenkrat predpisati le omejeno število orodisperzibilnih tablet zdravila Mirzaten, da zmanjšamo tveganje za preveliko odmerjanje.

Depresija kostnega mozga

Med zdravljenjem z mirtazapinom so poročali o depresiji kostnega mozga, običajno v obliki granulocitopenije ali agranulocitoze. O reverzibilni agranulocitozi kot o redkem pojavu so poročali tudi v kliničnih študijah z mirtazapinom, medtem ko so bili v okviru izkušenj po trženju z mirtazapinom prijavljeni zelo redki primeri večinoma reverzibilne agranulocitoze, ki pa je bila v nekaterih primerih smrtna. Pri smrtnih primerih je šlo večinoma za bolnike, stare več kot 65 let. Zdravnik mora biti pozoren na simptome, kot so zvišana telesna temperatura, vnetje žrela, stomatitis ali drugi znaki okužbe. Če se ti simptomi pojavijo, mora ustaviti zdravljenje in naročiti preiskavo krvne slike.

Zlatenica

Če se pri bolniku pojavi zlatenica, je treba zdravljenje prekiniti.

Bolezni in stanja, pri katerih je potreben nadzor

Bolezni in stanja, pri katerih je potrebno natančno odmerjanje zdravila ter redno in skrbno spremljanje bolnika:

- Epilepsija in sindrom organske prizadetosti možganov. Klinične izkušnje sicer kažejo, da so epileptični napadi med zdravljenjem z mirtazapinom in tudi pri jemanju drugih antidepressivov redki. Zdravilo Mirzaten morate uvesti previdno pri bolnikih, ki imajo v pretekli anamnezi epileptične napade. Pri vseh bolnikih, pri katerih se pojavijo epileptični napadi ali pa se poveča njihova pogostost, je treba zdravilo ukiniti.
- Jetna okvara. Pri jemanju enkratnega 15-miligramskega peroralnega odmerka mirtazapina se je očistek pri bolnikih z blago do zmerno jetrno okvaro zmanjšal za približno 35 % v primerjavi s preiskovanci z normalnim jetrnim delovanjem, povprečna plazemska koncentracija mirtazapina pa se je povečala za približno 55 %.
- Ledvična okvara. Pri jemanju enkratnega 15-mg peroralnega odmerka mirtazapina se je očistek mirtazapina pri bolnikih z zmerno ledvično okvaro (kreatininski očistek < 40 ml/min) in s hudo ledvično okvaro (kreatininski očistek \leq 10 ml/min) v primerjavi s preiskovanci z normalnim ledvičnim delovanjem zmanjšal za približno 30 do 50 %. Povprečna plazemska koncentracija mirtazapina se je povečala za približno 55 oziroma 115 %. Pri bolnikih z blago ledvično okvaro (kreatininski očistek < 80 ml/min) pa ni bilo bistvenih razlik v primerjavi s kontrolno skupino.
- Srčne bolezni. Pri motnjah prevajanja, angini pectoris in nedavnem miokardnem infarktu je treba upoštevati običajne previdnostne ukrepe in previdno predpisati druga sočasna zdravila.
- Nizek krvni tlak.
- Sladkorna bolezen. Jemanje antidepressivov lahko vpliva na urejenost krvnega sladkorja, zato je morda treba prilagoditi odmerek insulina in/ali peroralnih hipoglikemikov. Te bolnike je

1.3.1	Mirtazapine
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

priporočljivo natančno spremljati.

Kot pri drugih antidepresivih je treba upoštevati naslednje:

- Pri predpisovanju antidepresivov bolnikom s shizofrenijo ali z drugimi psihotičnimi motnjami se lahko poslabšajo psihotični simptomi in okrepijo paranoidne misli.
- Pri zdravljenju depresivne faze bipolarni motnje lahko ta preide v manično fazo. Bolnike z manijo ali hipomanijo v pretekli anamnezi morate zato natančno spremljati in zdravljenje z mirtazapinom ukiniti pri vsakem bolniku, ki preide v manično fazo.
- Čeprav mirtazapin ne povzroča zasvojenosti, pa izkušnje po trženju kažejo, da lahko nagla prekinitev zdravljenja po dolgotrajnem jemanju zdravila včasih povzroči odtegnitvene simptome. Odtegnitvene reakcije so večinoma blage in minejo same. Med različnimi prijavljenimi odtegnitvenimi simptomi so bili najpogostejši omotica, vznemirjenost, tesnoba, glavobol in slabost. Četudi so o teh učinkih poročali med odtegnitvenimi simptomi, pa ne smete pozabiti, da so takšni simptomi lahko povezani tudi z bolnikovo osnovno boleznijo. Kot svetujemo v poglavju 4.2, je priporočljivo, da zdravljenje z mirtazapinom prekinete postopoma.
- Pri bolnikih z motnjami uriniranja, kot je hipertrofija prostate, pa tudi pri tistih z glavkomom ozkega zakotja in zvišanim očesnim tlakom, je potrebna previdnost (čeprav je malo možnosti, da se bodo pri jemanju zdravila Mirzaten pojavile težave, saj je njegovo antiholinergično delovanje zelo šibko).
- Akatizija ali psihomotorični nemir. Jemanje antidepresivov je povezano z razvojem akatizije, označene s subjektivno neprijetnim ali mučnim nemirom in potrebo po gibanju, ki jo pogosto spremlja nezmožnost sedenja ali mirnega stanja. To se najverjetneje pojavi v prvih dveh tednih zdravljenja. Pri bolnikih, pri katerih se razvijejo ti simptomi, bi bilo povečanje odmerka lahko škodljivo.
- Pri uporabi mirtazapina po prihodu zdravila na trg so poročali o podaljšanju intervala QT, torsades de pointes, ventrikularni tahikardiji in nenadni smrti. Večina primerov je bila povezana s prevelikim odmerjanjem ali pa se je pojavila pri bolnikih z drugimi dejavniki tveganja za podaljšanje intervala QT, vključno s sočasno uporabo zdravil, ki podaljšajo interval QTc (glejte poglavji 4.5 in 4.9). Previdnost je potrebna pri predpisovanju zdravila Mirzaten bolnikom z znanimi srčno-žilnimi boleznimi ali z družinsko anamnezo podaljšanja intervala QT ter pri sočasni uporabi z drugimi zdravili, ki naj bi podaljšala interval QTc.

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 multifornim 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.

Hiponatriemija

Pri jemanju mirtazapina so zelo redko poročali o hiponatriemiji, najverjetneje zaradi neustreznega izločanja antidiuretičnega hormona (ADH). Pri bolnikih s povečanim tveganjem, npr. pri starejših bolnikih ali pri bolnikih, ki sočasno jemljejo zdravila, za katera je znano, da povzročajo hiponatriemijo, je potrebna previdnost.

Serotoninski sindrom

Medsebojno delovanje zdravila s serotonergičnimi zdravilnimi učinkovinami. Pri sočasnem jemanju selektivnih zaviralcev ponovnega privzema serotonina (SSRI - selective serotonin reuptake inhibitor) in drugih serotoninskih zdravilnih učinkovin lahko nastopi serotoninski sindrom (glejte poglavje 4.5). Znaki serotoninskega sindroma so lahko hipertermija, rigidnost, mioklonus, avtonomna nestabilnost z možnimi zelo hitrimi spremembami vitalnih znakov, spremembami psihičnega stanja, ki vključujejo

1.3.1	Mirtazapine
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

zmedo, razdražljivost in skrajno agitacijo, ki se stopnjuje do delirija in kome. Pri sočasnem jemanju teh učinkovin z mirtazapinom je potrebna previdnost in skrben zdravniški nadzor bolnika. Če se pojavijo takšni znaki, je treba zdravljenje z mirtazapinom prekiniti in uvesti podporno simptomatsko zdravljenje. Na podlagi izkušenj po trženju pa je videti, da se serotoninški sindrom zelo redko pojavlja pri bolnikih, ki jemljejo samo mirtazapin (glejte poglavje 4.8).

Starejši bolniki

Starejši bolniki so pogosto bolj občutljivi, še posebej kar zadeva neželene učinke antidepressivov, vendar pa med kliničnimi raziskavami z mirtazapinom niso pogosteje poročali o neželenih učinkih pri starejših bolnikih kot pri bolnikih iz drugih starostnih skupin.

Posebne informacije o nekaterih sestavinah zdravila

Zdravilo Mirzaten vsebuje laktozo, sorbitol (E420) in aspartam (E951).

Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, odsotnostjo encima laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

Upoštevati je treba aditivni učinek sočasnega jemanja zdravil, ki vsebujejo sorbitol (ali fruktozo), in sorbitola (ali fruktoze), ki ga vnesemo s hrano. Količina sorbitola v zdravilih za peroralno uporabo lahko vpliva na biološko uporabnost drugih zdravil za peroralno uporabo, ki se jemljejo sočasno. Aspartam je vir fenilalanina. Lahko škoduje bolnikom s fenilketonurijo.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Farmakodinamične interakcije

- Mirtazapina ne smete uporabljati sočasno z zaviralci MAO ali dva tedna po prekinitvi zdravljenja z zaviralci MAO. Velja pa tudi obratno, namreč da morata miniti približno dva tedna, preden lahko bolnike, ki so se zdravili z mirtazapinom, začnete zdraviti z zaviralci MAO (glejte poglavje 4.3).
- Poleg tega in tako kot pri SSRI lahko sočasno jemanje serotoninergičnih zdravilnih učinkovin (1-triptofana, triptanov, buprenorfina, tramadola, metilen modrega, linezolida, SSRI, venlafaksina, litija in šentjanževke – *Hypericum perforatum*) pripelje do s serotoninom povezanih učinkov (serotoninški sindrom; glejte poglavje 4.4). Če bolnik sočasno z mirtazapinom jemlje tudi omenjene zdravilne učinkovine, sta priporočljiva previdnost in skrben klinični nadzor.
- Mirtazapin lahko okrepi sedativno delovanje benzodiazepinov in drugih sedativov (predvsem večine antipsihotikov, H₁-antihistaminikov in opioidov). Pri predpisovanju teh zdravil skupaj z mirtazapinom je torej potrebna previdnost.
- Mirtazapin lahko okrepi delovanje alkohola na osrednje živčevje. Bolnikom svetujte, naj med jemanjem mirtazapina ne pijejo alkoholnih pijač.
- Mirtazapin v odmerku po 30 mg enkrat na dan je povzročil majhno, a statistično značilno povečanje vrednosti mednarodnega normaliziranega količnika (INR) pri preiskovancih, zdravljenih z varfarinom. Pri večjih odmerkih mirtazapina ni mogoče izključiti bolj izraženega učinka zdravila, zato je priporočljivo, da med sočasnim zdravljenjem z varfarinom in mirtazapinom pri bolniku redno spremljate vrednost INR.
- Tveganje za podaljšanje intervala QT in/ali ventrikularne aritmije (npr. torsades de pointes) se lahko poveča s sočasno uporabo zdravil, ki podaljšajo interval QTc (npr. nekateri antipsihotiki in antibiotiki).

Farmakokinetične interakcije

- Karbamazepin in fenitoin, oba induktorja encima CYP3A4, sta povečala očistek mirtazapina za približno dvakrat in tako povzročila zmanjšanje plazemske koncentracije mirtazapina; pri karbamazepinu za 60 %, pri fenitoinu za 45 %. Ob sočasnem jemanju mirtazapina in karbamazepina ali katerega drugega induktorja jetrne presnove (npr. rifampicina), boste morda morali povečati odmerek mirtazapina, če boste prenehali zdravljenje s takšnim zdravilom, pa boste morda morali zmanjšati odmerek mirtazapina.

1.3.1	Mirtazapine
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

- Sočasno jemanje močnega zaviralca encima CYP3A4 ketokonazola je povečalo največje plazemske koncentracije mirtazapina in vrednost AUC mirtazapina za približno 40 oziroma 50 %.
- Pri sočasnem jemanju cimetidina (šibkega zaviralca CYP1A2, CYP2D6 in CYP3A4) se lahko povprečna vrednost plazemske koncentracije mirtazapina poveča za več kot 50 %. Pri sočasnem jemanju mirtazapina in močnih zaviralcev encima CYP3A4, zaviralcev HIV-proteaze, azolskih antimikotikov, eritromicina, cimetidina ali nefazodona, je potrebna previdnost in morda zmanjšanje odmerka mirtazapina
- Študije o interakcijah z drugimi zdravili niso pokazale pomembnih farmakokinetičnih učinkov pri sočasnem zdravljenju z mirtazapinom in paroksetinom, amitriptilinom, risperidonom ali litijem.

Pediatrična populacija

Študije medsebojnega delovanja so izvedli le pri odraslih.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Majhno število podatkov o zdravljenju nosečnic z mirtazapinom ne kaže povečanega tveganja za kongenitalne malformacije. Študije na živalih niso pokazale klinično pomembnih teratogenih učinkov, vendar so opazili posledično toksičnost (glejte poglavje 5.3).

Epidemiološki podatki kažejo, da lahko uporaba SSRI med nosečnostjo, zlasti v pozni nosečnosti, poveča tveganje za pojav perzistentne pljučne hipertenzije pri novorojenčku (PPHN - persistent pulmonary hypertension in the newborn). Čeprav v nobeni raziskavi niso proučevali povezave med PPHN in zdravljenjem z mirtazapinom, morebitnega tveganja ne moremo izključiti, če upoštevamo sorodni mehanizem delovanja (povečanje koncentracije serotonina).

Pri predpisovanju zdravila Mirzaten nosečnicam je potrebna previdnost. Če bolnica jemlje zdravilo Mirzaten do poroda ali skoraj do poroda, je priporočljivo spremljati novorojenčka, saj se pri njem lahko pojavijo odtegnitveni učinki.

Dojenje

Študije na živalih in omejeni podatki za človeka so pokazali, da se mirtazapin izloča v materino mleko le v zelo majhnih količinah. Odločitev o tem, ali je bolje, da mati preneha dojiti ali da ukinese zdravljenje z zdravilom Mirzaten, sprejmite po skrbnem razmisleku o koristi dojenja za otroka in koristi zdravljenja matere.

Plodnost

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

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Mirzaten ima majhen do zmeren vpliv na sposobnost za vožnjo in upravljanje strojev. Lahko namreč zmanjša zbranost in budnost bolnika, še posebej na začetku zdravljenja. Kadarkoli bolnik opazi, da zdravilo vpliva nanj, se mora izogniti opravljanju potencialno nevarnega dela, pri katerem je potrebna dobra koncentracija, na primer vožnji motornega vozila ali upravljanju strojev.

4.8 Neželeni učinki

Bolniki z depresijo imajo več simptomov, ki so povezani z boleznijo, zato je včasih težko oceniti, kateri simptomi so posledica osnovne bolezni in kateri se pojavljajo zaradi zdravljenja z mirtazapinom.

1.3.1	Mirtazapine
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Povzetek varnostnega profila

Najpogosteje so poročali o neželenih učinkih, ki so se pojavili pri več kot 5 % bolnikov, zdravljenih z mirtazapinom v randomiziranih in s placebom nadzorovanih preizkušanjih (glejte spodaj). Ti učinki so: somnolenca, sedacija, suha usta, povečana telesna masa, povečanje teka, omotica 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).

Tabela neželenih učinkov

V vseh randomiziranih in s placebom nadzorovanih preizkušanjih pri bolnikih (vključno z drugimi indikacijami, ne le za veliko depresijo) so ocenjevali neželene učinke mirtazapina. V metaanalizo so vključili bolnike iz 20 preizkušanj z načrtovano dolžino zdravljenja do 12 tednov, pri čemer je 1501 bolnik (134 oseb x leta) prejemal do 60 mg mirtazapina, 850 bolnikov (79 oseb x leta) pa placebo. Faze podaljšanja omenjenih preizkušanj v to metaanalizo niso bile vključene zato, da bi lahko ohranili primerljivost z uporabo placeba.

V tabeli 1 so neželeni učinki, ki so se v kliničnih preizkušanjih pojavljali statistično značilno pogosteje med zdravljenjem z mirtazapinom kot pri placebo, razdeljeni po organskih sistemih. Dodani so še neželeni učinki iz spontanega prijavljanja. Pogostost neželenih učinkov iz spontanega poročanja temelji na pogostosti njihovega poročanja v kliničnih preizkušanjih. Pogostost neželenih učinkov iz spontanega prijavljanja, za katere v randomiziranih in s placebom nadzorovanih preizkušanjih pri bolnikih, ki so jemali mirtazapin, ni bilo primerov, je opisana kot neznana pogostost.

Tabela 1. Neželeni učinki pri jemanju mirtazapina

Razvrstitev po organskih sistemih	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 neznana
<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, hiperprolaktinemija (in z njo povezani simptomi galaktoreja in ginekomastija)
<i>Presnovne in prehranske motnje</i>	povečanje telesne mase ¹ , povečan tek ¹				hiponatriemija
<i>Psihiatrične motnje</i>		nenormalne sanje, zmedenost,	nočne more, ² manija, vznemirjenost,	agresivnost	samomorilne misli, ⁶ samomorilno

1.3.1	Mirtazapine
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Razvrstitev po organskih sistemih	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 neznana
		tesnoba, ^{2,5} nespečnost ^{3,5}	² halucinacije, psihomotorični nemir (vključno akatizija, hiperkinezija)		obnašanje ⁶ , somnambulizem,
<i>Bolezni živčevja</i>	somnolenca, ^{1,4} sedacija, ^{1,4} glavobol ²	letargija, ¹ omotica, tremor, amnezija ⁷	parestezija, ² nemirne noge, sinkopa	mioklonus	konvulzije (inzulti), serotoninski sindrom, parestezije v ustih, disartrijska
<i>Žilne bolezni</i>		ortostatska hipotenzija	hipotenzija ²		
<i>Bolezni prebavil</i>	suha usta	navzea, ³ driska, ² bruhanje, ² zaprtost ¹	hipoestezijska v ustih	pankreatitis	edem ust, povečano slinjenje
<i>Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov</i>				zvišane aktivnosti serumskih transaminaz	
<i>Bolezni kože in podkožja</i>		eksantem ²			Stevens-Johnsonov sindrom, bulozni dermatitis, multiformni eritem, toksična epidermalna nekroliza, reakcija na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (DRESS)
<i>Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva</i>		artralgija, mialgija, bolečine v hrbtu ¹			rabdomioliza
<i>Bolezni sečil</i>					retenca urina
<i>Motnje reprodukcije in dojk</i>					priapizem
<i>Splošne</i>		periferni			generaliziran

1.3.1	Mirtazapine
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Razvrstitev po organskih sistemih	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 neznana
<i>težave in spremembe na mestu aplikacije</i>		edem, ¹ utrujenost			edem, lokaliziran edem
<i>Preiskave</i>					povečane vrednosti kreatinin kinaze

¹ V kliničnih preizkušanjih so se ti učinki pojavljali statistično značilno pogosteje med zdravljenjem z mirtazapinom kot pri placebu.

² V kliničnih preizkušanjih so se ti učinki pojavljali pogosteje med jemanjem placeba kot med zdravljenjem z mirtazapinom, vendar niso bili statistično značilno pogostejši.

³ V kliničnih preizkušanjih so se ti učinki pojavljali statistično značilno pogosteje med jemanjem placeba kot med zdravljenjem z mirtazapinom.

⁴ Zmanjšanje odmerka zdravila običajno ne vodi v zmanjšanje somnolence ali sedacije, lahko pa ogrozi učinkovitost antidepressiva.

⁵ Med zdravljenjem z antidepressivi se pri bolnikih lahko pojavita ali poslabšata tesnoba in nespečnost (ki sta lahko simptoma depresije). Tudi med zdravljenjem z mirtazapinom so poročali o pojavu ali poslabšanju tesnobe in nespečnosti.

⁶ Med zdravljenjem ali kmalu po prenehanju zdravljenja z mirtazapinom so bili opaženi primeri razmišljanja o samomoru in samomorilno obnašanje (glejte poglavje 4.4).

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

Pri laboratorijskih preiskavah v kliničnih preizkušanjih so opažali prehodno povečanje vrednosti transaminaz in gamaglutamiltransferaze (vendar o s tem povezanih neželenih učinkih niso poročali s statistično značilno večjo pogostostjo tako pri mirtazapinu kot pri placebu).

Pediatrična populacija

V kliničnih preskušanjih pri otrocih so pogosto opazili naslednje neželene učinke: povečanje telesne mase, koprivnico 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. 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.si

spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Simptomi

Dosedanje izkušnje s prevelikim odmerjanjem zdravila Mirtazapine kažejo, da so simptomi običajno blagi. Poročali so o depresiji osrednjega živčevja z dezorientacijo in daljšo sedacijo, skupaj s tahikardijo in blago hipertenzijo ali hipotenzijo. Pri odmerkih, ki so veliko večji od terapevtskega odmerka, še posebej pri prevelikem odmerjanju več zdravil hkrati, so možni tudi resnejši izidi (celo

1.3.1	Mirtazapine
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

smrt). V teh primerih so poročali tudi o podaljšanju intervala QT in torsade de pointes.

Zdravljenje

Pri prevelikem odmerjanju morate bolnika ustrezno simptomatsko zdraviti in poskrbeti za podporno zdravljenje vitalnih funkcij. Potrebno je spremljanje EKG. Presodite, ali sta uporaba aktivnega oglja in izpiranje želodca smiselna.

Pediatrična populacija

V primeru prevelikega odmerjanja pri pediatrični populaciji je treba ukrepati tako, kot je opisano za odrasle.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: psihoanaleptiki, drugi antidepresivi, oznaka ATC: N06AX11.

Mehanizem delovanja/farmakodinamični učinki

Mirtazapin je presinaptični antagonist receptorjev alfa₂ s centralnim delovanjem, ki v osrednjem živčevju okrepi noradrenergični in serotoninergični živčni prenos. Okrepitev serotoninergičnega živčnega prenosa poteka specifično prek delovanja na receptorje 5-HT₁, ker so receptorji 5-HT₂ in 5-HT₃ blokirani pri uporabi mirtazapina. Predpostavljajo, da oba enantiomera mirtazapina prispevata k njegovemu antidepresivnemu delovanju, in sicer S(+) enantiomer z blokado receptorjev alfa₂, 5-HT₂, R(-) enantiomer pa z blokado receptorjev 5-HT₃.

Klinična učinkovitost in varnost

Antagonistično delovanje mirtazapina na histaminske receptorje H₁ je povezano z njegovimi sedativnimi lastnostmi. Mirtazapin nima praktično nikakršnega antiholinergičnega delovanja in v terapevtskih odmerkih praktično nima učinkov na srce in ožilje.

Učinek mirtazapina na interval QTc so ocenjevali v randomizirani študiji, nadzorovani s placebom in moksifloksacinom, v katero je bilo vključenih 54 zdravih prostovoljcev, ki so dobivali običajen odmerek 45 mg in supratrapevtski odmerek 75 mg. Linearno modeliranje najvišje koncentracije (e-max modelling) je pokazalo, da je podaljšanje intervala QTc ostalo pod pragom klinično pomembnega podaljšanja (glejte poglavje 4.4).

Pediatrična populacija

V dveh randomiziranih, dvojno slepih, s placebom nadzorovanih študijah pri otrocih, starih od 7 do 18 let, s hudo depresivno motnjo (n = 259), ki so prve štiri tedne prejeli različne odmerke (15–45 mg mirtazapina), naslednje štiri tedne pa točno določen odmerek (15, 30 ali 45 mg mirtazapina), niso uspeli dokazati pomembnih razlik med mirtazapinom in placebom glede na primarni in vse sekundarne opazovane dogodke. Pomembno povečanje telesne mase (≥ 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 koprivnico (11,8 % v primerjavi s 6,8 %) in hipertrigliceridemijo (2,9 % v primerjavi z 0 %).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Po peroralni uporabi zdravila Mirzaten se njegova zdravilna učinkovina mirtazapin hitro in dobro absorbira (biološka uporabnost je približno ≈ 50-odstotna) in doseže največjo plazemsko koncentracijo po približno dveh urah. Uživanje hrane ne vpliva na farmakokinetiko mirtazapina.

1.3.1	Mirtazapine
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Porazdelitev

Na plazemske beljakovine se veže približno 85 % mirtazapina.

Biotransformacija

Biotransformacija mirtazapina poteka predvsem z demetilacijo in oksidacijo, ki jima sledi konjugacija. *In vitro* podatki za človeške jetrne mikrosome kažejo, da sta pri tvorbi 8-hidroksipresnovka mirtazapina udeležena encima citokroma P450 CYP2D6 in CYP1A2, medtem ko za encim CYP3A4 menijo, da je odgovoren za nastanek N-demetilnih in N-oksidnih presnovkov. Demetilni presnovek je farmakološko aktiven in videti je, da ima enak farmakokinetični profil kot matična spojina.

Izločanje

Mirtazapin se obsežno presnovi in se v nekaj dneh izloči s sečem in z blatom. Srednja vrednost razpolovne dobe izločanja zdravila je od 20 do 40 ur. Občasno so beležili tudi daljše razpolovne dobe, do 65 ur, pri mladih moških pa so opažali tudi krajše. Razpolovna doba izločanja je zadosti dolga, da dovoljuje odmerjanje zdravila enkrat na dan. Stanje dinamičnega ravnovesja je doseženo po 3 do 4 dneh, potem pa se zdravilo ne kopiči več.

Linearnost/nelinearnost

Mirtazapin ima linearno farmakokinetiko v okviru razpona priporočenih odmerkov.

Posebne populacije

Očistek mirtazapina je lahko zmanjšan pri ledvični ali jetrni okvari.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih, genotoksičnosti, kancerogenega potenciala ali reprodukcijske in razvojne toksičnosti ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

V študijah reprodukcijske toksičnosti pri podganah in kuncih niso opažali nobenih teratogenih učinkov. V primerjavi z največjo izpostavljenostjo pri terapevtski uporabi na človeku so pri dvojnem sistemskem izpostavljanju pri podganah opazili povečanje poimplantacijskih izgub zarodkov, zmanjšanje porodne mase mladičev in slabše preživetje mladičev v prvih treh dneh laktacije. Mirtazapin ni bil genotoksičen v vrsti testov na genske mutacije, kromosomske poškodbe in poškodbe DNK. Menijo, da so tumorji žleze ščitnice, ki so jih ugotovili v študiji kancerogenosti zdravila pri podganah, in hepatocelularne neoplazme, ki so jih ugotovili v študiji kancerogenosti zdravila pri miših, značilni izključno za ti dve živalski vrsti in da gre v teh primerih za odziv, ki ni genotoksičen, ampak je povezan z dolgotrajnim prejetjem velikih odmerkov snovi, ki inducirajo jetrne encime.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

laktoza monohidrat
etilceluloza (E462)
manitol (E421)
sorbitol (E420)
krospovidon
hidratiran koloidni silicijev dioksid (E551)
aroma pomaranče
aspartam (E951)
magnezijev stearat (E470b)

6.2 Inkompatibilnosti

PI_Text013311_1	- Updated:	Page 11 of 12
-----------------	------------	---------------

1.3.1	Mirtazapine
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

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 (Al-folija, OPA/Al/PVC film): 30 orodisperzibilnih tablet po 15 mg (3 pretisni omoti po 10 tablet), v škatli.

Pretisni omot (Al-folija, OPA/Al/PVC film): 30 orodisperzibilnih tablet po 30 mg (3 pretisni omoti po 10 tablet), v škatli.

Pretisni omot (Al-folija, OPA/Al/PVC film): 30 orodisperzibilnih tablet po 45 mg (3 pretisni omoti po 10 tablet), v škatli.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

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

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

KRKA, tovarna zdravil, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenija

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

H/03/01034/001-003

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 17. 1. 2008

Datum zadnjega podaljšanja: 28. 11. 2012

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

22. 6. 2022