

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Mirtazapin Aurobindo 15 mg orodisperzibilne tablete
Mirtazapin Aurobindo 30 mg orodisperzibilne tablete
Mirtazapin Aurobindo 45 mg orodisperzibilne tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena Mirtazapin Aurobindo 15 mg orodisperzibilna tableta vsebuje 15 mg mirtazapina.
Ena Mirtazapin Aurobindo 30 mg orodisperzibilna tableta vsebuje 30 mg mirtazapina.
Ena Mirtazapin Aurobindo 45 mg orodisperzibilna tableta vsebuje 45 mg mirtazapina.

Pomožne snovi:

Ena Mirtazapin Aurobindo 15 mg orodisperzibilna tableta vsebuje 3 mg aspartama.
Ena Mirtazapin Aurobindo 30 mg orodisperzibilna tableta vsebuje 6 mg aspartama.
Ena Mirtazapin Aurobindo 45 mg orodisperzibilna tableta vsebuje 9 mg aspartama.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Orodisperzibilna tableta

Mirtazapin Aurobindo 15 mg orodisperzibilne tablete:

Bele, okrogle orodisperzibilne tablete označene s „36“ na eni in „A“ na drugi strani z izbočenim zaokroženim robom.

Mirtazapin Aurobindo 30 mg orodisperzibilne tablete:

Bele, okrogle orodisperzibilne tablete označene s „37“ na eni in „A“ na drugi strani z izbočenim zaokroženim robom.

Mirtazapin Aurobindo 45 mg orodisperzibilne tablete:

Bele, okrogle orodisperzibilne tablete označene s „38“ na eni in „A“ na drugi strani z izbočenim zaokroženim robom.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravljenje epizod velike depresije.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odrasli

Učinkovit dnevni odmerek je običajno med 15 in 45 mg; začetni odmerek pa je 15 ali 30 mg. Običajno se učinek mirtazapina pokaže po 1 do 2 tednih zdravljenja. Pri uporabi ustreznega odmerka naj bi dosegli pozitiven odziv 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, z zdravljenjem prekinite.

Starostniki

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

Otroci in mladostniki, mlajši od 18 let

Zdravila Mirtazapin Aurobindo 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 poglavje 4.4, 4.8 in 5.1).

Ledvična okvara

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

Jetna okvara

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

Mirtazapin ima razpolovno dobo od 20 do 40 ur, zato je zdravilo Mirtazapin Aurobindo primerno za jemanje enkrat na dan. Najbolje je, da ga bolnik jemlje v enkratnem odmerku zvečer pred spanjem. Zdravilo Mirtazapin Aurobindo lahko bolnik jemlje tudi v dveh deljenih odmerkih (en odmerek zjutraj in en odmerek zvečer, pri čemer naj višji odmerek vzame zvečer).

Tablete naj bolniki jemljejo peroralno. Tableta bo hitro razpadla in jo lahko bolnik pogoltne brez vode.

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

Priporočljivo je, da zdravljenje z mirtazapinom prekinete postopoma, s čimer boste preprečili pojav odtegnitvenih simptomov (glejte poglavje 4.4).

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost za zdravilno učinkovino ali katerokoli pomožno snov.

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

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Uporaba zdravila pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let

Zdravila Mirtazapin Aurobindo ne smete uporabljati za zdravljenje otrok in mladostnikov, ki so mlajši od 18 let, ker so v kliničnih preskušanjih pri otrocih in mladostnikih, zdravljenih z antidepresivi, pogosteje opazali 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 Mirtazapin Aurobindo, 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 s večjim tveganjem za pojav samomorilnih misli, samopoškodovanja in samomorilnosti (s samomorom povezanimi 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 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 kakršnokoli klinično poslabšanje, pojav samomorilnega vedenja, misli na samomor in pojav neobičajnih vedenjskih sprememb, ter da se morajo v primeru, da takšni simptomi ne minejo, nemudoma posvetovati z zdravnikom.

Glede na nevarnost samomora, še posebej na začetku zdravljenja, smete bolniku vedno predpisovati omejeno število orodisperzibilnih tablet zdravila Mirtazapin Aurobindo naenkrat.

Depresija kostnega mozga

Med zdravljenjem z zdravilom Mirtazapin Aurobindo so poročali o pojavu depresije kostnega mozga, običajno v obliki granulocitopenije ali agranulocitoze. O reverzibilni agranulocitozi so poročali tudi kot o redkem pojavu v kliničnih študijah z zdravilom Mirtazapin Aurobindo, medtem ko so bili v okviru postmarketinških izkušenj z zdravilom Mirtazapin Aurobindo prijavljeni zelo redki primeri večinoma reverzibilne agranulocitoze, ki pa je bila v nekaterih primerih smrtna. Pri smrtnih primerih je šlo večinoma za bolnike, stare nad 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, mora ustaviti zdravljenje in opraviti preiskavo krvne slike.

Zlatenica

Če se pri bolniku pojavi zlatenica, je treba z zdravljenjem prekiniti.

Bolezni in stanja, pri katerih je potreben nadzor

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

- epilepsijo in sindromom organske prizadetosti možganov; čeprav klinične izkušnje kažejo, da so epileptični napadi redki med zdravljenjem z mirtazapinom in tudi pri jemanju drugih antidepresivov. Zdravilo Mirtazapin Aurobindo morate uvesti previdno pri bolnikih, ki imajo v pretekli anamnezi epileptične napade. Pri vseh bolnikih, pri katerih se pojavijo epileptični napadi ali se jim poveča pogostnost epileptičnih napadov, pa je treba zdravilo ukiniti;
- jetrno okvaro: pri jemanju enkratnega 15 mg peroralnega odmerka mirtazapina je bil pri bolnikih z blago do zmerno jetrno okvaro njihov očistek zmanjšan za približno 35 % v primerjavi s preiskovanci, ki so imeli normalno delovanje jeter, povprečna plazemska koncentracija mirtazapina pa se je povečala za približno 55 %;
- ledvično okvaro: pri jemanju enkratnega 15 mg peroralnega odmerka mirtazapina je bil pri bolnikih z zmerno ledvično okvaro (očistek kreatinina < 40 ml/min) in s hudo ledvično okvaro (očistek kreatinina \leq 10 ml/min) očistek mirtazapina zmanjšan za približno 30 % do 50 % v primerjavi z normalnimi preiskovanci. Povprečna plazemska koncentracija mirtazapina se je povečala za približno 55 % oziroma za 115 %. Pri bolnikih z blago ledvično okvaro (očistek kreatinina < 80 ml/min) pa ni bilo bistvenih razlik v primerjavi s kontrolno skupino;
- srčnimi boleznimi, kot so motnje prevajanja po srcu, angina pectoris in nedavni miokardni infarkt, pri katerih je treba upoštevati običajne previdnostne ukrepe in previdno uporabljati sočasna zdravila;
- nizkim krvnim tlakom;
- sladkorno boleznijo: pri bolnikih s sladkorno boleznijo lahko jemanje antidepresivov spremeni urejenost krvnega sladkorja, zato bo lahko potrebna prilagoditev odmerka insulina in/ali peroralnih hipoglikemikov in je pri tovrstnih bolnikih priporočljivo natančno spremljanje.

Kot pri drugih antidepresivih je treba upoštevati naslednje:

- Pri predpisovanju antidepresivov bolnikom s shizofrenijo ali drugimi psihotičnimi motnjami lahko nastopi poslabšanje psihotičnih simptomov in okrepijo se jim lahko paranoidne misli.
- Pri zdravljenju depresivne faze bipolarnе 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 Aurobindo ne povzroča zasvojenosti, pa postmarketinške izkušnje kažejo, da lahko nagla prekinitev zdravljenja po dolgotrajnem jemanju zdravila včasih povzroči pojav odtegnitvenih simptomov. Odtegnitvene reakcije so večinoma blage in omejene. Med različnimi prijavljenimi odtegnitvenimi simptomi so bili najpogostejši omotica, vznemirjenost, tesnoba, glavobol in slabost. Četudi so poročali o teh učinkih 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 torej priporočljivo, da zdravljenje z mirtazapinom prekinete postopoma.
- Pri bolnikih z motnjami uriniranja kot hipertrofija prostate, pa tudi pri tistih, ki imajo glavkom ozkega zakotja in povišan očesni tlak, je potrebna previdnost (čeprav je malo možnosti, da se bodo pojavile težave pri jemanju zdravila Mirtazapin Aurobindo, ker je njegovo antiholinergično delovanje zelo šibko).
- Akatizija/psihomotorični nemir: Jemanje antidepresivov je povezano z razvojem akatizije, označene s subjektivno neprijetnim ali mučnim nemirom in potrebo po gibanju, pogosto spremljano z nezmožnostjo 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.

Hiponatriemija

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

Serotoninski sindrom

Medsebojno delovanje zdravila s serotoninergičnimi zdravilnimi učinkovinami: pri sočasnem jemanju selektivnih zaviralcev ponovnega privzema serotonina (SSRI) 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 zmedo, razdražljivost in skrajno agitacijo, ki se stopnjuje do delirija in kome. Na podlagi postmarketinških izkušenj pa je videti, da se serotoninski sindrom zelo redko pojavlja pri bolnikih, ki jemljejo samo zdravilo Mirtazapin Aurobindo (glejte poglavje 4.8).

Starostniki

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

Aspartam

Zdravilo Mirtazapin Aurobindo vsebuje aspartam, ki je vir fenilalanina. Ena tableta s 15 mg, 30 mg, 45 mg mirtazapina vsebuje po 3 mg, 6 mg in 9 mg fenilalanina. Zdravilo je torej lahko škodljivo za bolnike s fenilketonurijo.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Farmakodinamične interakcije

- Mirtazapina ne smete uporabljati sočasno z zaviralci MAO ali v času dveh tednov po prekinitvi zdravljenja z zaviralcem MAO. Velja pa tudi obratno, namreč da morata preteči približno dva tedna, preden lahko bolnike, ki so se zdravili z mirtazapinom, začnete zdraviti z zaviralci MAO (glej poglavje 4.3).
Poleg tega in tako kot pri selektivnih zaviralcih ponovnega privzema serotonina (SSRI), lahko sočasno jemanje serotoninergičnih zdravilnih učinkovin (l-triptofan, triptani, tramadol, linezolid, SSRI, venlafaksin, litij in šentjanževka-Hypericum perforatum vodi do nastanka s serotoninom povezanih učinkov (serotoniniski sindrom: glejte poglavje 4.4). Če bolnik sočasno z mirtazapinom prejema tudi te zdravilne učinkovine, se svetuje previdnost in skrbno klinično nadziranje.
- Mirtazapin lahko okrepi sedativno delovanje benzodiazepinov in drugih sedativov (predvsem večine antipsihotikov, H1antihistaminikov in opioidov). Pri predpisovanju teh zdravil skupaj z mirtazapinom je torej potrebna previdnost.
- Mirtazapin lahko okrepi delovanje alkohola na osrednje živčevje. Bolnikom morate torej svetovati, naj se izogibajo pitju alkoholnih pijač med jemanjem mirtazapina.
- Mirtazapin v odmerku 30 mg enkrat na dan je povzročil majhno, a statistično značilno povečanje vrednosti mednarodnega normaliziranega količnika (INR) pri preiskovancih, zdravljenih z varfarinom. Pri višjih odmerkih mirtazapina ni mogoče izključiti bolj izraženega učinka zdravila, zato je priporočljivo, da v primeru sočasnega zdravljenja z varfarinom in mirtazapinom redno spremljate vrednost INR pri bolniku.

Farmakokinetične interakcije

- Karbamazepin in fenitoin, ki sta oba induktorja encima CYP3A4, sta povečala očistek mirtazapina za približno dvakrat in tako povzročila zmanjšanje plazemske koncentracije mirtazapina, pri karbamazepinu za 60 % in pri fenitoinu za 45 %. Ob sočasnem jemanju mirtazapina s karbamazepinom ali katerim drugim induktorjem jetrne presnove (na primer rifampicin), bo morda potrebno zvišanje odmerka mirtazapina, če pa prenehate zdravljenje s takšnim zdravilom, boste morda morali znižati odmerek mirtazapina.
- Sočasna uporaba močnega zaviralca encima CYP3A4 ketokonazola je povečala največje plazemske koncentracije mirtazapina in vrednost AUC mirtazapina za približno 40 % oziroma 50 %.
- Pri sočasnem dajanju cimetidina (šibkega zaviralca CYP1A2, CYP2D6 in CYP3A4) se lahko povprečna vrednost plazemske koncentracije mirtazapina zviša za več kot 50 %. Potrebna je previdnost in morda znižanje odmerka mirtazapina pri sočasni uporabi mirtazapina z močnimi zaviralci encima CYP3A4, zaviralci HIV proteaze, azolskimi antimikotiki, eritromicinom, cimetidinom ali nefazodonom.
- Študije interakcij z drugimi zdravili niso pokazale pomembnih farmakokinetičnih učinkov pri sočasnem zdravljenju z mirtazapinom in paroksetinom, amitriptilinom, risperidonom ali litijem.

4.6 Nosečnost in dojenje

Majhno število podatkov o uporabi mirtazapina pri nosečnicah ne kaže povečanega tveganja za kongenitalne malformacije. Študije pri živalih niso pokazale nikakršnih klinično pomembnih teratogenih učinkov, vendar so opazili posledično toksičnost (glejte poglavje 5.3). Pri predpisovanju zdravila Mirtazapin Aurobindo nosečnicam ženskam je potrebna previdnost. Če bolnica jemlje zdravilo Mirtazapin Aurobindo do poroda ali skoraj do poroda, je priporočljivo spremljati novorojenčka, da bi ugotovili morebitne odtegnitvene učinke.

Epidemiološki podatki kažejo, da lahko uporaba selektivnih zaviralcev prevzema serotonina med nosečnostjo, še posebej v pozni nosečnosti, poveča tveganje za persistentno pulmonarno hipertenzijo novorojenčka (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.

Študije pri 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 prenehati z dojenjem

ali ukiniti zdravljenje z zdravilom Mirtazapin Aurobindo, sprejmite po skrbnem razmisleku koristi dojenja za otroka in koristi zdravljenja za mater z zdravilom Mirtazapin Aurobindo.

4.7 Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Zdravilo Mirtazapin Aurobindo ima majhen do zmeren vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji. Lahko namreč zmanjša zbranost in pozornost bolnika, še posebej na začetku zdravljenja. Kadarkoli bolnik opazi, da zdravilo vpliva nanj, se mora torej izogibati opravljanju potencialno nevarnem delu, pri katerem je potrebna pozornost in dobra koncentracija, na primer vožnji motornega vozila ali upravljanju s stroji.

4.8 Neželeni učinki

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

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

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

V preglednici 1 je prikazana pojavnost neželenih učinkov, ki so se v kliničnih preskušanjih pojavljali statistično značilno pogosteje med zdravljenjem z zdravilom Mirtazapin Aurobindo kot pri placebo, razdeljena po organskih sistemih. Dodani so še neželeni učinki iz spontanega prijavljanja. Podane pogostnosti neželenih učinkov iz spontanega poročanja temeljijo na pogostnosti njihovega poročanja v kliničnih preskušanjih. Za neželene učinke iz spontanega poročanja, pri katerih ni bilo primerov v randomiziranih in s placebom nadzorovanih preskušanjih pri bolnikih, ki so jemali mirtazapin, je pogostnost opisana kot 'pogostnost neznana'.

Preglednica 1. Neželeni učinki pri uporabi zdravila Mirtazapin Aurobindo

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>Preiskave</i>	-povečanje telesne mase ¹				
<i>Bolezni krvi in limfatičnega sistema</i>					-depresija kostnega mozga (granulocitopenija, agranulocitoza, aplastična anemija, trombocitopenija) -eozinofilija

Bolezni živčevja	-somniačenca ^{1, 4} -sedacija ^{1, 4} -glavobol ²	-letargija ¹ -omotica -tremor	-parestezija ² -nemirne noge -sinkopa	-mioklonus	-konvulzije (inzulti) -serotoninski sindrom -parestezije v ustih
Bolezni prebavil	-suha usta	-slabost ³ -driska ² -bruhanje ²	-hipoestezija v ustih		-edem ust
Bolezni kože in podkožja		-eksantem ²			
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva		-artralgija -mialgija -bolečine v hrbtu ¹			
Presnovne in prehranske motnje	-povečan tek ¹				-hiponatriemija
Žilne bolezni		-ortostatska hipotenzija	-hipotenzija ²		
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije		-periferni edem ¹ -utrujenost			
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov				-zvišane aktivnosti serumskih transaminaz	
Psihiatrične motnje		-nenormalne sanje -zmedenost -tesnoba ^{2, 5} -nespečnost ^{3, 5}	-nočne more ² -manija -vznemirjenost ² -halucinacije -psihomotorični nemir (vključno akatizija, hiperkinezija)		-samomorilne misli ⁶ -samomorilno obnašanje in razmišljanje o samomoru ⁶
Bolezni endokrinega sistema					-neustrezno izločanje antidiuretičnega hormona

¹ V kliničnih preskušanjih so se ti učinki pojavljali statistično značilno pogosteje med zdravljenjem z zdravilom Mirtazapin Aurobindo kot pri placebo.

² V kliničnih preskušanjih so se ti učinki pojavljali pogosteje med jemanjem placebo kot med zdravljenjem z zdravilom Mirtazapin Aurobindo, vendar niso bili statistično značilno pogostejši.

³ V kliničnih preskušanjih so se ti učinki pojavljali statistično značilno pogosteje med jemanjem placebo kot med zdravljenjem z zdravilom Mirtazapin Aurobindo.

⁴Opomba: Zmanjšanje odmerka zdravila običajno ne vodi do zmanjšanja somnolence ali sedacije, lahko pa ogrozi učinkovitost antidepressiva.

⁵ Med zdravljenjem z antidepressivi na splošno se lahko pri bolnikih 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).

Pri laboratorijskih preiskavah v kliničnih preskušanjih so opažali prehodno povečanje vrednosti transaminaz in gama-glutamyltransferaze (vendar s tem povezanih neželenih učinkov niso poročali s statistično značilno večjo pogostnostjo pri zdravilu Mirtazapin Aurobindo kot pri placebo).

Pediatrična populacija:

Med kliničnimi preskušnji pri otrocih so ugotovili naslednje neželene učinke : povečanje telesne teže, koprivnica in hipertrigliceridemija (glejte tudi poglavje 5.1).

4.9 Preveliko odmerjanje

Dosedanje izkušnje s prevelikim odmerjanjem zdravila Mirtazapin Aurobindo 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, mogoči pa so tudi resnejši izidi (vključno s smrtjo) pri odmerkkih, ki so veliko večji od terapevtskega odmerka, še posebej pri prevelikem odmerjanju več zdravil hkrati.

V primeru prevelikega odmerjanja morate bolniku dati ustrezno simptomatsko zdravljenje in podporno zdravljenje vitalnih funkcij. Presodite, ali je smiselna uporaba aktivnega oglja in izpiranje želodca.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Drugi antidepressivi, Oznaka ATC: N06AX11

Mirtazapin je presinaptični antagonist receptorjev α_2 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 antidepressivnemu delovanju, in sicer S(+) enantiomer z blokado receptorjev α_2 in 5-HT₂, R(-) enantiomer pa z blokado receptorjev 5-HT₃.

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

Pediatrična populacija:

Dve naključni, dvojno slepi, s placebo nadzorovani študiji pri otrocih, starih od 7 do 18 let, s hudo depresijo (n = 259), ki so prve štiri tedne prejeli spremenljive odmerke (15-45 mg mirtazapina), naslednje štiri tedne pa stalni odmerek (15, 30 ali 45 mg mirtazapina), nista pokazali pomembnejših razlik med mirtazapinom in placebo pri primarnih in vseh sekundarnih ciljnih študije. Pomembnejše povečane telesne teže ($\geq 7\%$) so opazili pri 48,8 % bolnikih, ki so se zdravili z zdravilom Mirtazapine v primerjavi s 5,7 % v skupini s placebo. Pogosto sta bili opaženi tudi koprivnica (11,8 % vs 6,8 %) in hipergliceridemija (2,9 % vs 0 %).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Po peroralni uporabi zdravila Mirtazapin Aurobindo se njegova zdravilna učinkovina mirtazapin hitro in dobro absorbira (biološka uporabnost $\approx 50\%$) in doseže največjo plazemsko koncentracijo po približno dveh urah. Vezava mirtazapina na plazemske beljakovine je približno 85-%. Srednja vrednost razpolovne dobe izločanja zdravila je od 20 do 40 ur. Občasno so beležili tudi daljše razpolovne dobe, do 65 ur, in pri mladih moških so opazili tudi krajše razpolovne dobe. 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 več ni nadaljnjega kopičenja zdravila. Mirtazapin ima linearno farmakokinetiko v okviru razpona priporočenih odmerkov. Uživanje hrane ne vpliva na farmakokinetiko mirtazapina.

Mirtazapin se obsežno presnovi in se v nekaj dneh izloči s sečem in z blatom. Njegova biotransformacija poteka predvsem z demetilacijo in oksidacijo, ki jima sledi konjugacija. *In vitro* podatki za človeške jetrne mikrosome kažejo, da sta pri tvorbi 8-hidroksi presnovka 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.

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, kancerogenega potenciala ali genotoksičnosti ne kažejo posebnega tveganja za človeka. V študijah reprodukcijske toksičnosti pri podganah in kuncih niso opazili 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 teže mladičev in slabše preživetje mladičev v prvih treh dneh laktacije.

Mirtazapin ni bil genotoksičen v vrsti testov na genske mutacije in kromosomske in DNA poškodbe. 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

krospovidon (vrste B)

manitol (E421)

mikrokristalna celuloza

aspartam (E951)

brezvodni koloidni silicijev dioksid,

magnezijev stearat

aroma jagode in gvarane [maltodekstrin, propilenglikol, umetne arome, očetna kislina (<1 %)]

aroma poprove mete [umetne arome, koruzni škrob]

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 poliamida/ aluminija/ PVC/ poliestra/ aluminija s perforiranimi enotami.
Velikosti pakiranja:

6, 18, 30, 48, 90 in 96 tablet

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

Aurobindo Pharma Limited
Ares, Odyssey Business Park
West End Road
South Ruislip HA4 6QD
Velika Britanija
Tel: ++ 44 20 8845 8811
Fax: ++ 44 20 8845 8795

8. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET

Mirtazapin Aurobindo 15 mg orodisperzibilne tablete
5363-I-1674/10 (6 tablet)
5363-I-1675/10 (18 tablet)
5363-I-1707/10 (30 tablet)
5363-I-1676/10 (48 tablet)
5363-I-1677/10 (90 tablet)
5363-I-1678/10 (96 tablet)

Mirtazapin Aurobindo 30 mg orodisperzibilne tablete
5363-I-1679/10 (6 tablet)
5363-I-1680/10 (18 tablet)
5363-I-1708/10 (30 tablet)
5363-I-1681/10 (48 tablet)
5363-I-1682/10 (90 tablet)
5363-I-1683/10 (96 tablet)

Mirtazapin Aurobindo 45 mg orodisperzibilne tablete
5363-I-1684/10 (6 tablet)
5363-I-1685/10 (18 tablet)
5363-I-1709/10 (30 tablet)
5363-I-1686/10 (48 tablet)
5363-I-1687/10 (90 tablet)
5363-I-1688/10 (96 tablet)

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

30.8.2010

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

11.02.2011