

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Mirtazapin Bluefish 15 mg orodisperzibilne tablete
Mirtazapin Bluefish 30 mg orodisperzibilne tablete
Mirtazapin Bluefish 45 mg orodisperzibilne tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena Mirtazapin Bluefish 15 mg orodisperzibilna tableta vsebuje 15 mg mirtazapina.
Pomožna snov: 3 mg aspartama

Ena Mirtazapin Bluefish 30 mg orodisperzibilna tableta vsebuje 30 mg mirtazapina.
Pomožna snov: 6 mg aspartama

Ena Mirtazapin Bluefish 45 mg orodisperzibilna tableta vsebuje 45 mg mirtazapina.
Pomožna snov: 9 mg aspartama

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

orodisperzibilna tableta

Mirtazapin Bluefish 15 mg orodisperzibilne tablete:

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

Mirtazapin Bluefish 30 mg orodisperzibilne tablete:

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

Mirtazapin Bluefish 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 hude 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

Mirtazapina ne smete uporabljati pri otrocih in mladostnikih, ki so mlajši od 18 let (glejte poglavje 4.4).

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 mirtazapina tej skupini bolnikov (glejte poglavje 4.4).

Jetrna okvara

Očistek mirtazapina je lahko zmanjšan pri bolnikih z jetrno okvaro. To je treba upoštevati pri predpisovanju mirtazapina 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 mirtazapin primeren za jemanje enkrat na dan. Najbolje je, da ga bolnik jemlje v enkratnem odmerku zvečer pred spanjem. Zdravilo Mirtazapin Bluefish 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 mirtazapin ali katerokoli pomožno snov.

Sočasna uporaba mirtazapina in zaviralcev monoaminoooksidaze (MAO) (glejte poglavje 4.5).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Uporaba zdravila pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let

Mirtazapin ne smete uporabljati za zdravljenje otrok in mladostnikov, ki so mlajši od 18 let. V kliničnih preskušanjih so pri otrocih in mladostnikih, zdravljenih z antidepressivi, pogosteje opazili 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 mirtazapinom, 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 pojava takšnih simptomov nemudoma posvetovati z zdravnikom.

Glede na nevarnost samomora, še posebej na začetku zdravljenja, smete bolniku predpisati le omejeno število orodisperzibilnih tablet zdravila Mirtazapin Bluefish.

Depresija kostnega mozga

Med zdravljenjem z mirtazapinom 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 mirtazapinom, medtem ko so bili v okviru postmarketinških izkušenj z mirtazapinom prijavljeni zelo redki primeri večinoma reverzibilne agranulocitoze, ki pa je bila v nekaterih primerih smrtna. Pri smrtnih primerih je šlo za bolnike, stare nad 65 let. Zdravnik mora biti pozoren na simptome, kot so povišana 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, pri katerih je potreben zdravniški nadzor

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

- epilepsijo in organskim možganskim sindromom: Čeprav klinične izkušnje kažejo, da so epileptični napadi med zdravljenjem z mirtazapinom in tudi pri jemanju drugih antidepresivov redki, morate mirtazapin uvesti previdno pri bolnikih, ki imajo v anamnezi epileptične napade. Pri vseh bolnikih, pri katerih se pojavijo epileptični napadi ali se jim poveča pogostnost epileptičnih napadov, pa je treba zdravlilo 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 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 ≤ 10 ml/min) očistek mirtazapina zmanjšan za približno 30 % pri prvih in 50 % pri drugih v primerjavi z normalnimi preiskovanci. Povprečna plazemska koncentracija mirtazapina se je povečala za približno 55 % pri bolnikih z zmerno ledvično okvaro oziroma za 115 % pri bolnikih s hudo ledvično okvaro. Pri bolnikih z blago ledvično okvaro (očistek kreatinina < 80 ml/min) ni bilo bistvenih razlik v primerjavi s kontrolno skupino.
- srčnimi boleznimi, kot so motnje prevajanja, angina pectoris in nedavni miokardni infarkt, pri katerih je treba upoštevati običajne previdnostne ukrepe in previdno uporabljati sočasno dana zdravila.
- nizkim krvnim tlakom.
- sladkorno boleznijo: Pri bolnikih s sladkorno boleznijo lahko jemanje antidepresivov spremeni urejenost glikemije, zato bo lahko potrebna prilagoditev odmerka insulina in/ali peroralnih hipoglikemikov. Priporoča se tudi skrbno spremljanje tovrstnih bolnikov.

Kot pri drugih antidepresivih je treba upoštevati naslednje:

- Pri predpisovanju antidepresivov bolnikom s shizofrenijo ali drugimi psihotičnimi motnjami lahko nastopi poslabšanje psihotičnih simptomov in okrepitev paranoidnih misli.
- Pri zdravljenju depresivne faze bipolarni motnje lahko ta preide v manično fazo. Bolnike z manijo ali hipomanijo v anamnezi morate zato natančno spremljati in zdravljenje z mirtazapinom ukiniti pri vsakem bolniku, ki preide v manično fazo.
- Čeprav mirtazapin 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 mineje same. Med različnimi prijavljenimi odtegnitvenimi simptomi so bili najpogostejši omotica, vznemirjenost, tesnoba, glavobol in slabost. Četudi so poročali o teh učinkih kot odtegnitvenimi simptomi, pa ne smete pozabiti, da so takšni simptomi lahko povezani z osnovno boleznijo. Kot svetujemo v poglavju 4.2, je torej priporočljivo, da zdravljenje z mirtazapinom prekinete postopoma.
- Pri bolnikih z motnjami uriniranja kot je hipertrofija prostate, pa tudi pri tistih, ki imajo glavkom ozkega zakotja in povišan očesni tlak, je potrebna previdnost (čeprav je malo verjetno, da se bodo pojavile težave pri jemanju mirtazapina, ker je njegovo antiholinergično delovanje zelo šibko).
- Akatizija/psihomotorični nemir: Jemanje antidepresivov je povezano z razvojem akatizije, za katero je značilen subjektivni občutek neprijetnega ali motečega nemira in potreba po gibanju, pogosto spremljano z nezmožnostjo sedenja ali mirnega stanja. To se najpogosteje pojavi v prvih nekaj 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 (SIADH - sindrom neustreznega izločanja antidiuretskega sindroma). 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). Simptomi 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 se zdravijo samo z mirtazapinom (glejte poglavje 4.8).

Starostniki

Starejši bolniki so pogosto bolj občutljivi, še posebej kar zadeva neželene učinke antidepresivov. V kliničnih raziskavah z mirtazapinom niso pogosteje poročali o neželenih učinkih pri starejših bolnikih, kot pri bolnikih iz drugih starostnih skupin.

Aspartam

Zdravilo Mirtazapin Bluefish vsebuje aspartam, ki je vir fenilalanina. Ena tableta s 15 mg, 30 mg in 45 mg mirtazapina vsebuje po 3 mg, 6 mg in 9 mg fenilalanina. Zdravilo 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 v času dveh tednov po prekinitvi zdravljenja z zaviralci MAO. Velja tudi obratno, da morata preteči 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 (L-triptofan, triptani, tramadol, linezolid, SSRI, venlafaksin, litij in pripravki na osnovi šentjanževke -*Hypericum perforatum* vodi do nastanka s serotoninom povezanih učinkov (serotoninski 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 depresivno 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, 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 prenehate zdravljenje s takšnim zdravilom, boste morda morali znižati odmerek mirtazapina.

Sočasna uporaba močnega zaviralca encima CYP3A4 ketokonazola je povečala največje plazemske koncentracije mirtazapina za približno 40 % in vrednost AUC mirtazapina za približno 50 %.

Pri dajanju cimetidina (šibkega zaviralca CYP1A2, CYP2D6 in CYP3A4) z mirtazapinom 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 niso pokazale pomembnih farmakokinetičnih učinkov pri sočasnem zdravljenju z mirtazapinom in paroksetinom, amitriptilinom, risperidonom ali litijem.

4.6 Nosečnost in dojenje

Omejeni podatki o uporabi mirtazapina pri nosečnicah ne kažejo povečanega tveganja za kongenitalne malformacije. Študije pri živalih niso pokazale nikakršnih klinično pomembnih teratogenih učinkov, vendar so opazili toksične učinke na razvoj (glejte poglavje 5.3). Pri predpisovanju zdravila nosečnicam je potrebna previdnost. Če bolnica jemlje mirtazapin do poroda ali skoraj do poroda, je priporočljivo spremljati novorojenčka, da bi ugotovili morebitne odtegnitvene učinke.

Epidemiološki podatki kažejo, da lahko uporaba selektivnih zaviralcev ponovnega privzema serotonina v nosečnosti, še posebej v pozni nosečnosti, poveča tveganje za pojav primarne pljučne hipertenzije pri novorojenčkih (PPHN - persistent pulmonary hypertension in the newborn). Čeprav študije niso preučevale vzročne povezave PPHN in zdravljenja z mirtazapinom, potencialnega tveganja ob upoštevanju sorodnega mehanizma delovanja ni mogoče izključiti (porast koncentracij serotonina).

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 nadaljevati/prenehati z dojenjem ali nadaljevati/ukiniti zdravljenje z mirtazapinom, sprejmite po skrbnem razmisleku koristi dojenja za otroka in koristi zdravljenja za mater.

4.7 Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Mirtazapin ima majhen do zmeren vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev. Mirtazapin lahko zmanjša koncentracijo in pozornost bolnika (še posebej na začetku zdravljenja). V kolikor bolnik opazi, da zdravilo vpliva nanj, se mora izogibati opravljanju potencialno nevarnega dela, pri katerem je potrebna pozornost in dobra koncentracija, na primer pri 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 mirtazapinom.

Najpogostejše so poročali o neželenih učinkih, ki so se pojavili pri več kot 5 % bolnikov, zdravljenih z mirtazapinom 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 (tudi pri tistih, ki niso imeli epizode velike depresije, ampak druge indikacije) so ocenjevali neželene učinke mirtazapina. V metaanalizo so vključili 20 preskušanj z načrtovano dolžino zdravljenja do 12 tednov, pri čemer je 1501 bolnikov (134 oseb-let) prejelo odmerke mirtazapina do 60 mg, 850 bolnikov (79 oseb-let) pa je prejelo placebo. Faze podaljšanja omenjenih preskušanj niso bile vključene, da se lahko ohrani primerljivost z uporabo placeba.

V spodnji preglednici je prikazana pojavnost neželenih učinkov, ki so se v kliničnih preskušanjih pojavljali statistično značilno pogostejše med zdravljenjem z mirtazapinom kot pri placebu. 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'.

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				

Bolezni krvi in limfatičnega sistema					-depresija kostnega mozga (granulocitopenija, agranulocitoza, aplastična anemija, trombocitopenija) -eozinofilija
Bolezni živčevja	-somnolenca ^{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 ⁶
Bolezni endokrinega sistema					-neustrezno izločanje antidiuretičnega hormona

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

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

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

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 pogostostjo pri mirtazapinu kot pri placebu).

4.9 Preveliko odmerjanje

Dosedanje izkušnje s prevelikim odmerjanjem mirtazapina 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 odmerkih, 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 z mirtazapinom. 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 odmerkih praktično nima učinkov na kardiovaskularni sistem.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Po peroralni uporabi zdravila Mirtazapin Bluefish se njegova zdravilna učinkovina mirtazapin hitro in dobro absorbira (biološka uporabnost je približno 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 opažali 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 v veliki meri 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 CYP2D6 in CYP1A2 citokroma P450, 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 izhodna 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, ocetna 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/ aluminijskega PVC/ papirja/ poliestra/ aluminijskega 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

Bluefish Pharmaceuticals AB
Torsgatan 11
SE-11123 Stockholm
Švedska

8. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET

15 mg: 5363-I-1861/10 (pakiranje 6 tablet)
5363-I-1862/10 (pakiranje 18 tablet)
5363-I-1863/10 (pakiranje 30 tablet)
5363-I-1864/10 (pakiranje 48 tablet)
5363-I-1865/10 (pakiranje 90 tablet)
5363-I-1866/10 (pakiranje 96 tablet)

30 mg: 5363-I-1867/10 (pakiranje 6 tablet)
5363-I-1868/10 (pakiranje 18 tablet)
5363-I-1869/10 (pakiranje 30 tablet)
5363-I-1870/10 (pakiranje 48 tablet)
5363-I-1871/10 (pakiranje 90 tablet)
5363-I-1872/10 (pakiranje 96 tablet)

45 mg: 5363-I-1873/10 (pakiranje 6 tablet)
5363-I-1874/10 (pakiranje 18 tablet)
5363-I-1875/10 (pakiranje 30 tablet)
5363-I-1876/10 (pakiranje 48 tablet)
5363-I-1877/10 (pakiranje 90 tablet)
5363-I-1878/10 (pakiranje 96 tablet)

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALŽSANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

Datum pridobitve dovoljenja za promet: 17.09.2010

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

05.08.2010