

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Mirtazapin Grindeks 15 mg orodisperzibilne tablete
Mirtazapin Grindeks 30 mg orodisperzibilne tablete
Mirtazapin Grindeks 45 mg orodisperzibilne tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Mirtazapin Grindeks 15 mg orodisperzibilne tablete
Ena orodisperzibilna tableta vsebuje 15 mg mirtazapina.
Pomožna snov z znanim učinkom:
Ena orodisperzibilna tableta vsebuje 1,5 mg aspartama.

Mirtazapin Grindeks 30 mg orodisperzibilne tablete
Ena orodisperzibilna tableta vsebuje 30 mg mirtazapina.
Pomožna snov z znanim učinkom:
Ena orodisperzibilna tableta vsebuje 3 mg aspartama.

Mirtazapin Grindeks 45 mg orodisperzibilne tablete
Ena orodisperzibilna tableta vsebuje 45 mg mirtazapina.
Pomožna snov z znanim učinkom:
Ena orodisperzibilna tableta vsebuje 4,5 mg aspartama.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

orodisperzibilna tableta

Mirtazapin Grindeks 15 mg orodisperzibilne tablete
Okrogla, bela do skoraj bela tableta s poševnim robom, z vtisnjeno oznako »15« na eni strani. Premer tablete je 7,5 mm.

Mirtazapin Grindeks 30 mg orodisperzibilne tablete
Okrogla, bela do skoraj bela tableta s poševnim robom, z vtisnjeno oznako »30« na eni strani. Premer tablete je 9 mm.

Mirtazapin Grindeks 45 mg orodisperzibilne tablete
Okrogla, bela do skoraj bela tableta s poševnim robom, z vtisnjeno oznako »45« na eni strani. Premer tablete je 11 mm.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Mirtazapin Grindeks je indicirano 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 pa je 15 ali 30 mg. Mirtazapin običajno začne delovati po 1 do 2 tednih zdravljenja. Do pozitivnega odziva bi moralo priti v 2 do 4 tednih zdravljenja z ustreznim odmerkom. Če ne pride do zadostnega odziva, je mogoče odmerek zvečati do največjega odmerka. Če v nadaljnjih 2 do 4 tednih ne pride do kliničnega učinka, je treba zdravljenje prekiniti.

Da bodo simptomi depresije zagotovo minili, se morajo bolniki z depresijo zdraviti dovolj dolgo, vsaj 6 mesecev.

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

Starejši

Priporočeni odmerek je enak kot za odrasle. Povečevanje odmerka pri starejših 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 (očistek kreatinina < 40 ml/min). To je treba 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, zlasti tistim s hudo jetrno okvaro, saj bolnikov s hudo jetrno okvaro niso proučevali (glejte poglavje 4.4).

Pediatrična populacija

Mirtazapina ne smete uporabljati pri otrocih in mladostnikih, mlajših 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

Mirtazapin ima razpolovno dobo od 20 do 40 ur, zato je primeren za jemanje enkrat na dan. Najbolje, da ga bolnik jemlje v enkratnem odmerku zvečer pred spanjem. Mirtazapin lahko bolnik jemlje tudi v dveh deljenih odmerkih (enkrat zjutraj in enkrat zvečer, večji odmerek naj bolnik vzame zvečer). Tablete je treba jemati peroralno. Tableta v ustih hitro razpade, mogoče jo je zaužiti tudi brez vode.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.
Sočasna uporaba z zaviralci monoaminooksidaze (MAO) (glejte poglavje 4.5).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Pediatrična populacija

Mirtazapina ne smete uporabljati za zdravljenje otrok in mladostnikov, mlajših od 18 let. V kliničnih preskušanjih so pri otrocih in mladostnikih, zdravljenih z antidepressivi, pogosteje opazili samomorilno vedenje (poskus samomora in samomorilne misli) ter sovražno vedenje (predvsem nasilnost, nasprotno vedenje in jezo) kot pri tistih, ki so prejeli placebo. Če se zdravnik, glede na klinične potrebe, kljub temu odloči za zdravljenje bolnika, mlajšega od 18 let, mora bolnika skrbno nadzirati zaradi morebitnega pojava samomorilnih simptomov. Poleg tega pri otrocih in mladostnikih ni na voljo dolgoročnih podatkov o varnosti zdravljenja glede rasti in dozorevanja ter kognitivnega in vedenjskega razvoja.

Samomor/samomorilne misli ali klinično poslabšanje

Depresija je povezana z večjim tveganjem za pojav samomorilnih misli, samopoškodovanja in samomora. Takšno tveganje obstaja, vse dokler ne pride do znatnega izboljšanja zdravstvenega stanja.

Ker se prvih nekaj tednih zdravljenja ali dlje zdravstveno stanje morda še ne bo izboljšalo, je treba bolnike skrbno nadzirati vse dokler ne pride do izboljšanja. Splošne klinične izkušnje kažejo, da se tveganje za samomor v zgodnji fazi izboljšanja lahko poveča.

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

V začetnih fazah zdravljenja in pri vsaki spremembi odmerka, je treba bolnike, ki se zdravijo z antidepresivi, skrbno nadzirati. Še posebej skrbno je treba nadzirati bolnike z velikim tveganjem za samomorilno vedenje. Bolnike (in skrbnike bolnikov) je treba opozoriti, da morajo biti pozorni na kakršno koli klinično poslabšanje, pojav samomorilnega vedenja, misli na samomor in pojav neobičajnih vedenjskih sprememb, ter da se morajo v primeru takšnih simptomov nemudoma posvetovati z zdravnikom.

Glede na tveganje samomora, še zlasti na začetku zdravljenja, se bolniku naenkrat predpiše najmanjše možno število tablet zdravila Mirtazapin Grindeks, skladno z dobro prakso obravnave bolnika, kar zmanjša tveganje za prekomerno odmerjanje.

Depresija kostnega mozga

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

Hudi kožni neželeni učinki

V povezavi z zdravljenjem z mirtazapinom so poročali o hudih kožnih neželenih učinkih (SCAR - Severe Cutaneous Adverse Reactions), kot so Stevens-Johnsonov sindrom (SJS), toksična epidermalna nekroliza (TEN), reakcija na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (DRESS), bulozni dermatitis in multiformni eritem, ki so lahko življenjsko nevarni ali smrtni.

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

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

Zlatenica

Če se pojavi zlatenica, je treba zdravljenje prekiniti.

Stanja, pri katerih je potreben zdravniški nadzor

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

- z epilepsijo ali psihoorganskim sindromom: Čeprav klinične izkušnje kažejo, da so epileptični napadi redki med zdravljenjem z mirtazapinom, pa je kot pri drugih antidepresivih potrebno tudi mirtazapin uvesti previdno pri bolnikih, ki imajo konvulzije v anamnezi. Pri bolniku, ki se jim pojavijo konvulzije ali pri katerem se poveča pogostnost konvulzivnih napadov, je treba zdravljenje prekiniti.
- z jetrno okvaro: Pri bolnikih z blago do zmerno okvaro jeter je bil po enkratnem 15 mg odmerku mirtazapina očistek mirtazapina za približno 35 % manjši kot pri ljudeh z normalnim delovanjem jeter. Povprečna koncentracija mirtazapina v plazmi pa je bila višja za približno 55 %.

- z ledvično okvaro: Pri bolnikih z zmerno okvaro ledvic (z očistkom kreatinina < 40 ml/min) je bil po enkratnem 15 mg odmerku mirtazapina očistek mirtazapina za približno 30 % manjši kot pri ljudeh z normalnim delovanjem ledvic, povprečna koncentracija v plazmi pa je bila večja za približno 55 %, pri bolnikih s hudo okvaro ledvic (z očistkom kreatinina ≤ 10 ml/min) pa je bil očistek mirtazapina za približno 50 % manjši, povprečna koncentracija v plazmi pa je bila večja za približno 115 %. Pri bolnikih z blago okvaro ledvic (z očistkom kreatinina < 80 ml/min) niso opazali pomembnih razlik v primerjavi s kontrolno skupino.
- s srčno boleznijo, kot so motnje prevajanja, angina pectoris ali nedavni miokardni infarkt. Pri takšnih bolnikih moramo upoštevati običajne previdnostne ukrepe in jim previdno predpisovati druga sočasno dana zdravila;
- z nizkim krvnim tlakom;
- s sladkorno boleznijo: Pri bolnikih s sladkorno boleznijo lahko antidepresivi vplivajo na urejenost glikemije. V nekaterih primerih je treba prilagoditi odmerke insulina in/ali peroralnih hipoglikemikov in bolnika skrbno spremljati.

Kot pri drugih antidepresivih je treba upoštevati naslednje:

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

Hiponatriemija

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

Serotoninski sindrom

Interakcije s serotoninergičnimi učinkovinami: pri sočasni uporabi selektivnih zaviralcev ponovnega privzema serotonina (SSRI) z drugimi serotoninergičnimi učinkovinami lahko pride do pojava serotoninskega sindroma (glejte poglavje 4.5). Simptomi serotoninskega sindroma so lahko hipertermija, rigidnost, mioklonus, avtonomna labilnost z mogočim hitrim spreminjanjem vitalnih znakov, spremembe mentalnega statusa z zmedenostjo, razdražljivostjo, ekstremno agitacijo, ki napreduje v delirij in komo. Pri uporabi kombinacije mirtazapina in teh učinkovin je potrebna

previdnost in natančnejše klinično spremljanje. V primeru pojava opisanih sindromov je potrebno zdravljenje z mirtazapinom ukiniti in uvesti podporno simptomatsko zdravljenje. Izkušnje v obdobju trženja zdravila kažejo, da se serotoniniski sindrom redko pojavlja pri bolnikih, ki se zdravijo samo z mirtazapinom (glejte poglavje 4.8).

Starejši

Starejši bolniki so pogosto bolj občutljivi, še posebej kar zadeva neželene učinke antidepressivov. V kliničnih preskušanjih z mirtazapinom pa neželenih učinkov pri starejših bolnikih niso opisovali pogosteje kot pri drugih starostnih skupinah.

Aspartam

Ena 15 mg orodisperzibilna tableta vsebuje 1,5 mg aspartama.

Ena 30 mg orodisperzibilna tableta vsebuje 3 mg aspartama.

Ena 45 mg orodisperzibilna tableta vsebuje 4,5 mg aspartama.

Aspartam je vir fenilalanina. Lahko vam škoduje, če imate fenilketonurijo, redko genetsko bolezen pri kateri pride do kopičenja fenilalanina, ker se ne more ustrezno odstranjevati iz telesa.

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 ukinitvi zdravljenja z zaviralci MAO. Velja tudi obratno: preteči morata približno dva tedna, preden bolnik, ki je prejemal mirtazapin, lahko začne zdravljenje z zaviralci MAO (glejte poglavje 4.3).
- Kot pri uporabi selektivnih zaviralcev ponovnega privzema serotonina (SSRI), pri sočasni uporabi drugih serotoninergičnih učinkovin (L- triptofana, triptanov, tramadola, linezolda, metilenskega modrega, selektivnih zaviralcev ponovnega privzema serotonina, venlafaksina, litija in sredstev, ki vsebujejo šentjanževko – *Hypericum perforatum*) lahko pride do s serotoninom povezanih učinkov (do serotoninškega sindroma, glejte poglavje 4.4). Pri sočasni uporabi navedenih učinkovin z mirtazapinom je priporočena previdnost in skrbno klinično spremljanje bolnika.
- Mirtazapin lahko okrepi sedativno delovanje benzodiazepinov in drugih sedativov (večine antipsihotikov, antagonistov histaminskih receptorjev H1, opioidov). Pri predpisovanju teh zdravil skupaj z mirtazapinom je potrebna previdnost.
- Mirtazapin lahko okrepi zaviralni učinek alkohola na osrednje živčevje. Zato je treba bolnikom svetovati, naj se v času jemanja mirtazapina izogibajo pitju alkoholnih pijač.
- Mirtazapin je v odmerku 30 mg enkrat dnevno povzročil majhno, a statistično značilno povečanje vrednosti internacionalnega normaliziranega razmerja (INR) pri bolnikih, zdravljenih z varfarinom. Ker pri večjih odmerkih ni mogoče izključiti bolj izraženih učinkov mirtazapina, je priporočljivo spremljanje INR vrednosti v primeru sočasnega zdravljenja z varfarinom in mirtazapinom.
- Pri sočasni uporabi zdravil, ki podaljšujejo interval QTc (npr. nekateri antipshotiki in antibiotiki), pride lahko do povečanega tveganja za pojav podaljšanega intervala QT in/ali ventrikularne aritmije (npr. *torsade de pointes*).

Farmakokinetične interakcije

- Karbamazepin in fenitoin, ki inducirata CYP3A4, sta povečala očistek mirtazapina za dvakrat ter tako zmanjšala plazemsko koncentracijo mirtazapina v povprečju za 60 % oziroma za 45 %. Če k zdravljenju z mirtazapinom dodamo karbamazepin ali kateri drug induktor jetrne presnove (npr. rifampicin), bo lahko potrebno povečati odmerek mirtazapina. Če ukinete zdravljenje s temi zdravili, bo odmerek mirtazapina lahko potrebno zmanjšati.
- Sočasna uporaba močnega zaviralca CYP3A4 ketokonazola je povečala največje plazemske koncentracije mirtazapina za približno 40 %, njegovo vrednost AUC pa za približno 50 %.
- Pri sočasni uporabi cimetidina (ki je šibek zaviralec CYP1A2, CYP2D6 in CYP3A4) in mirtazapina, se lahko povprečna koncentracija mirtazapina v plazmi poveča za več kot 50 %. Pri sočasni uporabi mirtazapina z močnimi zaviralci CYP3A4, zaviralci proteaze HIV, azolnimi

- antimikotiki, eritromicinom, cimetidinom ali nefazodonom 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

Maloštevilni podatki o zdravljenju nosečnic z mirtazapinom ne kažejo povečanega tveganja za kongenitalne malformacije. Študije na živalih niso pokazale klinično pomembnih teratogenih učinkov, vendar so opazili toksične učinke na razvoj (glejte poglavje 5.3).

Pri predpisovanju zdravila nosečnicam je potrebna previdnost. Če nosečnica jemlje mirtazapin do poroda ali skoraj do poroda, je priporočljivo spremljanje novorojenčka po rojstvu, da bi opazili morebitne odtegnitvene simptome.

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).

Dojenje

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

Plodnost

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

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

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

4.8 Neželeni učinki

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

Povzetek varnostnega profila

Neželeni učinki, o katerih so najbolj pogosto poročali in do katerih je prišlo pri več kot 5 % bolnikov, ki so prejeli mirtazapin v randomiziranih, s placebom nadzorovanih preskušanjih (glejte spodaj), so: somnolenca, sedacija, suha usta, povečanje telesne mase, povečan apetit, omotičnost in utrujenost. V povezavi z zdravljenjem z mirtazapinom so poročali o hudih kožnih neželenih učinkih (SCAR), kot so Stevens-Johnsonov sindrom (SJS), toksična epidermalna nekroliza (TEN), reakcija na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (DRESS), bulozni dermatitis in multiformni eritem (glejte poglavje 4.4).

Tabela neželenih učinkov

V vseh randomiziranih, s placebom nadzorovanih preskušanjih, so pri bolnikih (tudi pri tistih, ki niso imeli epizode velike depresije, ampak druge indikacije) spremljali neželene učinke mirtazapina. Meta-analiza je vključevala podatke iz 20 preskušanj z načrtovanim trajanjem zdravljenja do 12 tednov, v katerih je 1501 bolnikov (134 oseb letno) prejelo odmerke mirtazapina do 60 mg, 850 bolnikov (79 oseb letno) pa je prejelo placebo. Da bi ohranili možnost primerjave s placebom, v analizo niso vključili podatkov iz podaljšanj teh preskušanj.

V preglednici 1 so po kategorijah prikazane pogostnosti neželenih učinkov, do katerih je v kliničnih preskušanjih prihajalo statistično značilno bolj pogosto pri uporabi mirtazapina kot pri uporabi placeba, poleg tega pa so navedeni še neželeni učinki, o katerih so poročali spontano. Pogostnost neželenih učinkov iz spontanega poročanja temelji na pogostnosti njihovega poročanja v kliničnih preskušanjih. Pogostnost neželenih učinkov iz spontanega poročanja, ki jih v randomiziranih, s placebom nadzorovanih, kliničnih preskušanjih, pri uporabi mirtazapina niso opažali, je razvrščena v kategorijo »neznana pogostnost«.

Preglednica 1: Neželeni učinki mirtazapina

Razvrstitev po organskih sistemih	Zelo pogosti ($\geq 1/10$)	Pogosti (od $\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Občasni (od $\geq 1/1000$ do $< 1/100$)	Redki ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$)	Neznana pogostnost (pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče opredeliti)
Bolezni krvi in limfatičnega sistema					- depresija kostnega mozga (granulocitopenija, agranulocitoza, aplastična anemija in trombocitopenija) - eozinofilija
Bolezni endokrinega sistema					- neustrezno izločanje antidiuretskega hormona - hiperprolaktinemija (in povezana simptoma galaktoreja in ginekomastija)
Presnovne in prehranske motnje	- povečanje telesne mase¹ - povečan apetit¹				hiponatriemija
Psihiatrične motnje		- nenormalne sanje - zmedenost - tesnoba^{2, 5} - nespečnost^{3, 5}	- nočne more² - manija - agitacija² - halucinacije - psihomotorični nemir (vključno z akatazijo in s hiperkinezijo)	agresivnost	- samomorilne misli⁶ - samomorilno vedenje⁶ - somnambulizem
Bolezni živčevja	- somnolenca^{1,4} - sedacija^{1, 4} - glavobol²	- letargija¹ - omotica - tremor - amnezija	- parestezija² - nemirne noge - sinkopa	mioklonus	- konvulzije (konvulzivni napadi) - serotoninski sindrom - parestezije okoli ust - dizartrija
Žilne bolezni		ortostatska hipotenzija	hipotenzija²		

Razvrstitev po organskih sistemih	Zelo pogosti ($\geq 1/10$)	Pogosti (od $\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Občasni (od $\geq 1/1000$ do $< 1/100$)	Redki ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$)	Neznana pogostnost (pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče opredeliti)
Bolezni prebavil	▪ suha usta	▪ navzea ³ ▪ driska ² ▪ bruhanje ² ▪ zaprtje ¹	▪ hipestezija okoli ust	▪ pankreatitis	▪ edem ust ▪ povečano slinjenje
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov				▪ povečana aktivnost serumske transaminaze	
Bolezni kože in podkožja		▪ eksantem ²			▪ Stevens-Johnsonov sindrom ▪ bulozni dermatitis ▪ multiformni eritem ▪ toksična epidermalna nekroliza ▪ reakcija na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (DRESS)
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva		▪ artralgiya ▪ mialgiya ▪ bolečina v hrbtu ¹			▪ rabdomioliza
Bolezni sečil					▪ retencija urina
Motnje reprodukcije in dojk					▪ priapizem
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije		▪ periferni edem ¹ ▪ utrujenost			▪ generalizirani edem ▪ lokalizirani edem
Preiskave					▪ povečane vrednosti kreatinin kinaze

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

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.

⁴ Opomba: Zmanjšanje odmerka običajno ne vodi v zmanjšanje somnolence ali sedacije, lahko pa ogrozi učinkovitost antidepresiva.

⁵ Med zdravljenjem z antidepresivi 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 poročali o primerih razmišljanja o samomoru in samomorilnega obnašanja (glejte poglavje 4.4).

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

Pri laboratorijskih preiskavah v kliničnih preskušanjih so opazili prehodno zvišanje vrednosti transaminaz in gama-glutamyltransferaze (vendar o s tem povezanih neželenih učinkih pri mirtazapinu niso poročali statistično značilno pogosteje kot pri placebo).

Pediatrična populacija

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

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

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

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

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

V primeru prevelikega odmerjanja dajte bolniku ustrezno simptomatsko in podporno zdravljenje za podporo vitalnim funkcijam. Potrebno je izvesti EKG. V poštev pride tudi aktivno oglje ali izpiranje želodca.

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: NO6AX11

Mehanizem delovanja/farmakodinamični učinki

Mirtazapin je antagonist presinaptičnih receptorjev α_2 s centralnim delovanjem, ki okrepi noradrenergično in serotoninergično posredovan prenos živčnih impulzov v osrednjem živčevju. Okrepitev serotoninergičnega prenosa živčnih impulzov je specifično posredovana prek receptorjev 5-HT₁, ker mirtazapin zavre receptorje 5-HT₂ in 5-HT₃. Predpostavljajo, da oba enantiomera mirtazapina prispevata k njegovemu antidepresivnemu delovanju, in sicer S(+) enantiomer z zaviranjem receptorjev α_2 in 5-HT₂ ter R(-) enantiomer z zaviranjem receptorjev 5-HT₃.

Klinična učinkovitost in varnost

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

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

Pediatrična populacija:

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

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Po peroralni uporabi tablet z mirtazapinom se učinkovina mirtazapin hitro in dobro absorbira (biološka uporabnost $\approx 50\%$), največjo koncentracijo v plazmi doseže po približno dveh urah. Uživanje hrane ne vpliva na farmakokinetiko mirtazapina.

Porazdelitev

Na plazemske beljakovine se veže približno 85 % mirtazapina.

Biotransformacija

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

Izločanje

Mirtazapin se v veliki meri presnovi in se iz telesa izloči v nekaj dneh s sečem in blatom. Povprečna razpolovna doba izločanja zdravila je od 20 do 40 ur. Občasno so beležili tudi daljše razpolovne dobe, do 65 ur, pri mladih moških pa so bile razpolovne dobe krajše. Razpolovna doba izločanja je dovolj dolga, da opravičuje jemanje zdravila enkrat dnevno. Stanje dinamičnega ravnovesja je doseženo po 3–4 dneh, po tem času ne prihaja do dodatnega kopičenja.

Linearnost/nelinearnost

V okvirih priporočenega odmerjanja je farmakokinetika mirtazapina linerana.

Posebne populacije

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

5.3 Predklinični podatki o varnosti

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

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

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

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

manitol (E421)
mikrokristalna celuloza
krospovidon
brezvodni koloidni silicijev dioksid
malo substituirana hidroksipropilceluloza
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

Za shranjevanje zdravila ni posebnih temperaturnih omejitev. Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Mirtazapin Grindeks 15 mg in 30 mg orodisperzibilne tablete

- Pretisni omoti iz oPA/Alu/PVC//Alu, ki vsebujejo 28, 30, 50, 56, 60 ali 100 tablet.

Mirtazapin Grindeks 45 mg orodisperzibilne tablete

- Pretisni omoti iz oPA/Alu/PVC//Alu, ki vsebujejo 30 ali 100 tablet.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

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

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

AS GRINDEKS
Krustpils iela 53,
Rīga, LV-1057,
Latvija

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

H/26/03331/001-014

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 3. 7. 2026

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

9. 7. 2025