

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

ESPRITAL 30, 30 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletka powlekana zawiera 30 mg mirtazapiny (*Mirtazapinum*).

Każda tabletka powlekana zawiera 88,800 mg laktozy (jednowodnej).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane.

Esprital 30: czerwonobrazowe, owalne tabletki powlekane z rowkiem dzielącym po jednej stronie.

Tabletkę można podzielić na połowy.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie epizodów dużej depresji.

4.2 Dawkowanie i sposób podania

Dorośli

Skuteczna dawka dobową wynosi zazwyczaj od 15 do 45 mg; dawka początkowa wynosi 15 lub 30 mg.

Efekt działania mirtazapiny zwykle zaczyna być widoczny po 1-2 tygodniach leczenia. W przypadku odpowiednio dobranej dawki korzystna odpowiedź na leczenie powinna wystąpić w ciągu 2-4 tygodni. Jeśli odpowiedź jest niewystarczająca, dawkę można zwiększyć do maksymalnej zalecanej dawki. Jeśli w ciągu następnych 2 do 4 tygodni nie wystąpi pozytywna odpowiedź kliniczna, lek należy odstawić.

Osoby w podeszłym wieku

Zalecana jest taka sama dawka jak u pacjentów dorosłych. U pacjentów w podeszłym wieku zwiększenie dawki należy przeprowadzać pod ścisłą kontrolą, aby uzyskać zadowalającą i bezpieczną odpowiedź kliniczną.

Dzieci i młodzież w wieku poniżej 18 lat

Esprital nie powinien być stosowany u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia czynności nerek

U pacjentów z umiarkowanymi do ciężkich zaburzeniami czynności nerek klirens mirtazapiny może być zmniejszony (klirens kreatyniny <40 ml/min). Należy o tym pamiętać, zalecając stosowanie produktu Esprital w tej grupie pacjentów (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia czynności wątroby

U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby klirens mirtazapiny może być zmniejszony. Należy o tym pamiętać, zalecając stosowanie produktu Esprital w tej grupie pacjentów, szczególnie osobom z

ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby, ponieważ nie prowadzono badań z udziałem takich pacjentów (patrz punkt 4.4).

Okres półtrwania eliminacji mirtazapiny wynosi 20-40 godzin, dlatego Esprital można stosować raz na dobę. Produkt należy przyjmować w pojedynczej dawce wieczornej, tuż przed snem. Esprital można również przyjmować w dwóch dawkach podzielonych (jedna dawka rano i jedna wieczorem, większą dawkę należy przyjmować wieczorem).

Tabletki należy przyjmować doustnie, popijając płynem, połykać bez rozgryzania.

Leczenie pacjentów z depresją należy kontynuować, aż do całkowitego ustąpienia objawów, co trwa zazwyczaj co najmniej 6 miesięcy.

Zaleca się stopniowe odstawianie mirtazapiny, aby zapobiec wystąpieniu objawów odstawienia (patrz punkt 4.4).

Esprital jest dostępny w dawce 30 mg z rowkiem dzielącym, co umożliwia dokładne dawkowanie.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą.

Równoczesne stosowanie mirtazapiny z inhibitorami monoaminooksydazy (MAO) (patrz punkt 4.5).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Stosowanie u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat

Produktu Esprital nie należy stosować u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat.

W przeprowadzonych badaniach klinicznych zachowania samobójcze (próby samobójcze oraz myśli samobójcze) oraz wrogość (szczególnie agresję, zachowania buntownicze i przejawy gniewu) obserwowano częściej u dzieci i młodzieży leczonych lekami przeciwdepresyjnymi niż w grupie pacjentów otrzymujących placebo. Jeśli jednak, w oparciu o potrzebę kliniczną, zostanie podjęta decyzja o leczeniu, należy uważnie obserwować, czy u pacjenta nie wystąpią objawy samobójcze. Ponadto brak długoterminowych danych o bezpieczeństwie stosowania u dzieci i młodzieży, dotyczących wpływu produktu na wzrost, dojrzewanie oraz rozwój poznawczy i rozwój zachowania.

Samobójstwo, myśli samobójcze lub kliniczne nasilenie choroby

Depresja związana jest ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia myśli samobójczych, samookaleczenia oraz samobójstwa (zachowań samobójczych). Ryzyko to utrzymuje się do czasu uzyskania pełnej remisji. Ponieważ poprawa może nie nastąpić w ciągu kilku pierwszych tygodni leczenia lub dłużej, pacjentów należy poddać ścisłej obserwacji do czasu wystąpienia poprawy. Z doświadczeń klinicznych wynika, że ryzyko samobójstwa może zwiększyć się we wczesnym etapie powrotu do zdrowia.

Pacjenci z zachowaniami samobójczymi w wywiadzie lub pacjenci przejawiający przed rozpoczęciem leczenia znacznego stopnia skłonności samobójcze, należą do grupy zwiększonego ryzyka wystąpienia myśli samobójczych lub prób samobójczych i należy ich poddać ścisłej obserwacji w trakcie leczenia. Metaanaliza kontrolowanych placebo badań klinicznych nad lekami przeciwdepresyjnymi, stosowanymi u dorosłych pacjentów z zaburzeniami psychicznymi, wykazała zwiększone (w porównaniu z placebo) ryzyko zachowań samobójczych u pacjentów w wieku poniżej 25 lat, stosujących leki przeciwdepresyjne.

W trakcie leczenia, zwłaszcza na początku terapii i po zmianie dawki, należy ściśle obserwować pacjentów, szczególnie z grupy podwyższonego ryzyka. Pacjentów (oraz ich opiekunów) należy uprzedzić o konieczności zwrócenia uwagi na każdy objaw klinicznego nasilenia choroby, zachowań lub myśli samobójczych oraz nietypowe zmiany w zachowaniu, a w razie ich wystąpienia, o konieczności niezwłocznego zwrócenia się do lekarza.

Ze względu na możliwość samobójstwa, szczególnie na początku leczenia, pacjent powinien otrzymać tylko ograniczoną liczbę tabletek produktu Esprital.

Zahamowanie czynności szpiku kostnego

Podczas leczenia produktem Esprital obserwuje się przypadki zahamowania czynności szpiku, zwykle w postaci granulocytopenii lub agranulocytozy. Odwracalną agranulocytozę opisywano jako rzadko występującą w badaniach klinicznych z produktem Esprital. Po wprowadzeniu produktu Esprital do obrotu opisano bardzo rzadkie przypadki agranulocytozy, najczęściej odwracalne, ale w niektórych przypadkach śmiertelne. Wszystkie śmiertelne przypadki dotyczyły pacjentów w wieku powyżej 65 lat. Lekarz powinien zwrócić uwagę na takie objawy jak gorączka, ból gardła, zapalenie jamy ustnej bądź inne objawy infekcji; w razie wystąpienia takich objawów, należy zaprzestać leczenia i wykonać badanie krwi.

Żółtaczka

Leczenie należy przerwać w razie wystąpienia żółtaczki.

Stany wymagające kontroli

Ostrożne dawkowanie, jak również systematyczna i ścisła kontrola są konieczne w przypadku pacjentów z:

- padaczką i organicznym uszkodzeniem mózgu: choć doświadczenia kliniczne wskazują, że, tak jak w przypadku innych leków przeciwdepresyjnych, podczas stosowania mirtazapiny napady padaczkowe występują rzadko, Esprital należy stosować ostrożnie u pacjentów, u których występowały napady padaczkowe w przeszłości. Jeśli w trakcie leczenia pojawią się napady padaczkowe lub zwiększy się ich częstość, lek należy odstawić.
- zaburzeniami czynności wątroby: po podaniu doustnym 15 mg mirtazapiny w dawce pojedynczej u pacjentów z zaburzeniami wątroby łagodnymi do umiarkowanych, klirens mirtazapiny może być w przybliżeniu 35 % zmniejszony (w porównaniu do pacjentów z prawidłową czynnością wątroby). Średnie stężenie mirtazapiny w osoczu było zwiększone o około 55 %.
- zaburzeniami czynności nerek: po podaniu doustnym 15 mg mirtazapiny w dawce pojedynczej u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny <40 ml/min) i ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny ≤ 10 ml/min) klirens mirtazapiny był zmniejszony odpowiednio o 30 % i 50 % (w porównaniu do pacjentów z prawidłową czynnością nerek). Średnie stężenie mirtazapiny w osoczu było zwiększone odpowiednio o około 55 % i 115 %. Nie było znaczących różnic u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek (klirens mirtazapiny <80 ml/min) w porównaniu do grupy kontrolnej.
- chorobami serca, takimi jak zaburzenia przewodzenia, dławica piersiowa czy przebyty ostatnio zawał mięśnia sercowego; należy podjąć zwykle środki ostrożności i starannie dobrać dawki stosowanych jednocześnie leków.
- niskim ciśnieniem krwi.
- cukrzycą: u pacjentów z cukrzycą leki przeciwdepresyjne mogą zmienić kontrolę glikemiczną. Może być konieczna zmiana dawki insuliny i (lub) doustnych leków hipoglikemizujących. Zalecana jest stała kontrola lekarska.

Podobnie też, jak w przypadku innych leków przeciwdepresyjnych, należy uwzględnić że:

- stosowanie leków przeciwdepresyjnych u pacjentów ze schizofrenią lub innymi zaburzeniami psychiatrycznymi może pogorszyć ich stan; mogą się nasilić objawy paranoidalne;
- podczas leczenia fazy depresji w przypadku zaburzeń afektywnych dwubiegunowych, może nastąpić przejście w fazę maniakalną. Pacjentów z historią manii/hipomanii należy uważnie obserwować. Należy zaprzestać podawania mirtazapiny u każdego pacjenta wchodzącego w fazę maniakalną.
- choć Esprital nie powoduje uzależnienia, doświadczenia po wprowadzeniu produktu do obrotu wykazują, że nagłe zakończenie podawania leku po dłuższym okresie jego stosowania może czasem powodować objawy odstawienia. Większość reakcji odstawienia jest łagodna i ustępuje samoistnie. Wśród różnych objawów najczęściej opisywano zawroty głowy, pobudzenie, niepokój, bóle głowy i nudności. Choć zgłaszano je jako objawy odstawienia leku, mogą one być związane z samą chorobą. Jak zalecono w punkcie 4.2, wskazane jest stopniowe kończenie leczenia mirtazapiną.
- należy zachować ostrożność u pacjentów z zaburzeniami oddawania moczu, jak w przypadku przerostu gruczołu krokowego, oraz u pacjentów z ostrą jaskrą z wąskim kątem przesączania i podwyższonym ciśnieniem wewnątrzgałkowym (choć w tym przypadku produkt Esprital nie będzie miał większego wpływu ze względu na bardzo słabe działanie przeciwocholinergiczne).

- akatyzja/niepokój psychoruchowy: stosowanie leków przeciwdepresyjnych związane jest z rozwojem akatyzji, charakteryzującej się nieprzyjemnym lub wyczerpującym niepokojem oraz potrzebą ruchu często związaną z niemożnością utrzymania jednej pozycji, siedzącej lub stojącej. Zwykle występuje ona w pierwszych tygodniach leczenia. U pacjentów, u których występują takie objawy, zwiększenie dawki może być szkodliwe.

Hiponatremia

Bardzo rzadko podczas stosowania mirtazapiny zgłaszano występowanie hiponatremii wywołanej prawdopodobnie niewłaściwym wydzielaniem hormonu antydiuretycznego (zespół nieadekwatnego wydzielania ADH – ang. Syndrome of inappropriate ADH secretion – SIADH). Należy zachować ostrożność u pacjentów z grupy ryzyka, takich jak w podeszłym wieku lub u pacjentów stosujących równocześnie leki, o których wiadomo, że wywołują hiponatremię.

Zespół serotoninowy

Interakcje z lekami serotoninergicznymi: podczas skojarzonego podawania leków selektywnie hamujących wychwyt zwrotny serotoniny i innych leków serotoninergicznych może wystąpić zespół serotoninowy (patrz punkt 4.5). Objawy zespołu serotoninowego to: hipertermia, sztywność mięśni, mioklonie, zaburzenia funkcji wegetatywnych z możliwymi szybkimi zmianami czynności życiowych, zaburzenia świadomości w tym dezorientacja, rozdrażnienie, narastające pobudzenie prowadzące do majaczenia i śpiączki. Z doświadczeń po wprowadzeniu produktu do obrotu wynika, że u pacjentów przyjmujących sam tylko Esprital zespół serotoninowy występuje bardzo rzadko (patrz punkt 4.8).

Pacjenci w podeszłym wieku

Pacjenci w podeszłym wieku są często bardziej wrażliwi, szczególnie na działania niepożądane leków przeciwdepresyjnych. W badaniach klinicznych z produktem Esprital działania niepożądane u osób w podeszłym wieku nie występowały częściej, niż w innych grupach wiekowych.

Laktoza

Produkt leczniczy zawiera laktozę. Pacjenci z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy/fruktozy, niedoborem laktazy typu Lapp oraz zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinni stosować tego produktu.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Interakcje farmakodynamiczne

- Nie należy stosować mirtazapiny jednocześnie z inhibitorami MAO ani w ciągu dwóch tygodni po zaprzestaniu terapii inhibitorami MAO. W odwrotnej sytuacji powinno również upłynąć około dwóch tygodni zanim pacjenci przyjmujący wcześniej mirtazapinę rozpoczną terapię inhibitorami MAO (patrz punkt 4.3).

Dodatkowo, tak jak w przypadku leków selektywnie hamujących wychwyt zwrotny serotoniny (SSRI), skojarzone podawanie mirtazapiny z innymi substancjami czynnymi leków serotoninergicznych [L-tryptofan, tryptany, tramadol, linezolid, SSRI, wenlafaksyna, sole litu i produkty zawierające ziele dziurawca zwyczajnego (*Hypericum perforatum*)] może prowadzić do wystąpienia objawów związanych z serotoniną (zespół serotoninowy: patrz punkt 4.4). Należy zachować ostrożność oraz ściśle obserwować pacjenta, jeżeli podaje się mirtazapinę w skojarzeniu z tymi substancjami.

- Mirtazapina może powodować zwiększenie działania sedatywnego benzodiazepin i innych substancji o działaniu sedatywnym (szczególnie leków przeciwpachotycznych, przeciwhistaminowych, antagonistów H₁, opioidów). Należy zachować ostrożność w przypadku, gdy produkty te są przepisywane jednocześnie z mirtazapiną.

- Mirtazapina może nasilać działanie hamujące alkoholu na ośrodkowy układ nerwowy. Z tego względu należy poinformować pacjentów, aby unikali spożywania alkoholu w czasie leczenia mirtazapiną.

- Mirtazapina w dawce 30 mg na dobę może powodować małe, ale znamienne statystycznie zwiększenie wartości INR u pacjentów leczonych warfaryną. Ponieważ po zastosowaniu większej

dawki mirtazapiny nie można wykluczyć bardziej wyraźnego wpływu, zalecana jest obserwacja INR w skojarzonym leczeniu warfaryną i mirtazapiną.

Interakcje farmakokinetyczne

- Karbamazepina i fenytoina, induktory enzymu CYP3A4, zwiększały prawie dwukrotnie klirens mirtazapiny, co powodowało zmniejszenie jej stężenia w osoczu odpowiednio o 60 % i 45 %. Jeśli mirtazapina podawana jest z karbamazepiną lub innym induktorem metabolizmu leków (np. ryfampicyną), może być konieczne zwiększenie dawki mirtazapiny. Po zaprzestaniu podawania induktora, może być konieczne zmniejszenie dawki mirtazapiny.
- Równoczesne podawanie ketokonazolu, silnego inhibitora CYP3A4, zwiększa stężenie w osoczu i AUC mirtazapiny odpowiednio o około 40 % i 50 %.
- Równoczesne podawanie cymetydyny (słaby inhibitor CYP1A2, CYP2D6 i CYP3A4) z mirtazapiną może zwiększyć średnie stężenie mirtazapiny w osoczu o ponad 50%. Należy zachować ostrożność i zmniejszyć dawkę w sytuacji równoczesnego podawania mirtazapiny z silnymi inhibitorami CYP3A4, inhibitorami proteazy HIV, azolowymi środkami przeciwgrzybiczymi, erytromycyną, cymetydyną lub nefazodone.
- Badania interakcji nie wykazały żadnych istotnych efektów farmakokinetycznych w przypadku równoczesnego podawania pacjentom mirtazapiny i paroksetyny, amitriptyliny, rysperydonu czy litu.

4.6 Ciąża lub laktacja

Ograniczone dane dotyczące stosowania mirtazapiny u kobiet w ciąży nie wykazują zwiększonego ryzyka wad wrodzonych. Badania na zwierzętach nie wykazały działania teratogennego o znaczeniu klinicznym, jakkolwiek zaobserwowano zwiększenie toksyczności rozwojowej (patrz punkt 5.3). Należy zachować ostrożność w przypadku przepisywania produktu Esprital kobietom w ciąży. Dane epidemiologiczne sugerowały, że stosowanie leków z grupy SSRI u pacjentek w ciąży, szczególnie w ostatnim trymestrze, może zwiększać ryzyko przetrwałego nadciśnienia płucnego u noworodka (ang. Persistent Pulmonary Hypertension of the Newborn, PPHN). Choć nie przeprowadzono badań dotyczących związku PPHN z leczeniem mirtazapiną, nie można wykluczyć takiego ryzyka, biorąc pod uwagę mechanizm działania (zwiększenie stężenia serotoniny). Jeżeli Esprital jest przyjmowany w czasie ciąży lub krótko przed porodem zaleca się obserwację noworodka, ze względu na możliwość wystąpienia objawów odstawienia. Badania na zwierzętach oraz ograniczone badania u ludzi wykazują, że mirtazapina jest wydzielana jedynie w bardzo niewielkich ilościach z mlekiem. Decyzja, czy należy kontynuować lub zaprzestać karmienia piersią lub kontynuować czy zaprzestać terapii produktem Esprital, powinna być podjęta uwzględniając korzyści karmienia piersią dla dziecka i korzyści terapii produktem Esprital dla kobiety.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu

Esprital ma niewielki lub umiarkowany wpływ na zdolność do prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Esprital może zaburzać koncentrację i czujność (zwłaszcza w początkowej fazie leczenia). Pacjenci leczeni lekami przeciwdepresyjnymi powinni unikać wykonywania potencjalnie niebezpiecznych czynności, które wymagają czujności i dobrej koncentracji, takich jak prowadzenie pojazdów mechanicznych czy obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

U chorych na depresję stwierdza się wiele objawów związanych z samą chorobą. Z tego względu czasami trudno jest określić, które objawy są wynikiem samej choroby, a które wynikają z leczenia mirtazapiną.

Najczęściej zgłaszane działania niepożądane występujące u więcej niż 5 % pacjentów przyjmujących mirtazapinę w randomizowanych kontrolowanych placebo badaniach (patrz poniżej) to senność, uspokojenie, suchość w ustach, zwiększenie masy ciała, zwiększenie apetytu, zawroty głowy i zmęczenie.

We wszystkich randomizowanych kontrolowanych placebo badaniach (włączając wskazania inne niż leczenie depresji) pacjentów oceniano pod kątem działań niepożądanych mirtazapiny. Metaanaliza dotyczyła 20 badań, w których planowany czas leczenia wynosił do 12 tygodni, z udziałem 1501 pacjentów (134 osobo-lat) przyjmujących mirtazapinę w dawce do 60 mg i 850 pacjentów (79 osobo-lat) przyjmujących placebo.

Fazy przedłużenia tych badań zostały wyłączone, aby zachować porównanie z podawaniem placebo.

W Tabeli 1 przedstawiono podzielone według częstości występowania działania niepożądane, które wystąpiły znamienne statystycznie częściej podczas leczenia mirtazapiną w porównaniu do placebo. Dodano również działania niepożądane zgłaszane spontanicznie. Częstość działań niepożądanych zgłaszanych spontanicznie oparto o częstość ich występowania w badaniach klinicznych. Częstość działań niepożądanych zgłaszanych spontanicznie, których nie obserwowano u pacjentów w randomizowanych kontrolowanych placebo badaniach z mirtazapiną, sklasyfikowano jako częstość „nieznana”.

Tabela 1. Działania niepożądane mirtazapiny

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często (≥1/10)	Często (≥1/100 do <1/10)	Niezbyt często (≥1/1.000 do <1/100)	Rzadko (≥1/10.000 do <1/1.000)	Częstość nieznana
Badania	zwiększenie masy ciała ¹				
Zaburzenia krwi i układu chłonnego				depresja szpiku kostnego (granulocytopenia, agranulocytoza, niedokrwistość aplastyczna, trombocytopenia), eozynofilia	
Zaburzenia układu nerwowego	senność, ^{1,4} uspokojenie, ^{1,4} ból głowy ²	letarg, ¹ zawroty głowy, drżenie	parestezje, ² zespół niespokojnych nóg, omdlenie	mioklonie	drgawki (napady padaczki), zespół serotoninowy, parestezja jamy ustnej
Zaburzenia żołądka i jelit	suchość w jamie ustnej	nudności, ³ biegunka, ² wymioty ²	niedoculica jamy ustnej		obrzęk jamy ustnej
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		wysypka ²			
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		ból stawów, ból mięśni, ból pleców ¹			
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	zwiększenie apetytu ¹				hiponatremia
Zaburzenia naczyniowe		niedociśnienie ortostatyczne	niedociśnienie ²		
Zaburzenia ogólne i stany w		obrzęki obwodowe, ¹			

miejsu podania		zmęczenie			
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych				zwiększenie aktywności aminotransferaz w surowicy	
Zaburzenia psychiczne		nietypowe sny, dezorientacja, lęk, ^{2,5} bezsenność ^{3,5}	koszmary senne, ² mania, pobudzenie, ² omamy, niepokój psychoruchowy (w tym akatyzja, hiperkinezja)		myśli samobójcze, ⁶ zachowania samobójcze ⁶
Zaburzenia endokrynologiczne					niewłaściwe wydzielanie hormonu antydiuretycznego

¹ W badaniach klinicznych działania te występowały znamienne statystycznie częściej podczas stosowania mirtazapiny niż placebo.

² W badaniach klinicznych działania te występowały częściej podczas stosowania placebo niż mirtazapiny, jakkolwiek nie znamienne statystycznie częściej.

³ W badaniach klinicznych działania te występowały znamienne statystycznie częściej podczas stosowania placebo niż mirtazapiny.

⁴ Uwaga: zwykle zmniejszenie dawki nie prowadzi do zmniejszenia senności/uspokojenia, a może wpływać ujemnie na skuteczność działania przeciwdepresyjnego.

⁵ Zwykle podczas stosowania leków przeciwdepresyjnych niepokój i bezsenność (które mogą być objawami depresji) mogą się rozwinąć lub nasilić. W czasie leczenia mirtazapiną zgłaszano pojawienie się po raz pierwszy lub nasilenie niepokoju i bezsenności.

⁶ Przypadki myśli samobójczych i zachowań samobójczych zgłaszano podczas stosowania mirtazapiny lub krótko po zakończeniu leczenia (patrz punkt 4.4).

W ocenach laboratoryjnych w badaniach klinicznych obserwowano przemijające zwiększenie aktywności aminotransferaz i gamma-glutamylotransferazy (jakkolwiek związanych z tym zdarzeń niepożądanych nie zgłaszano znamienne statystycznie częściej niż w grupie placebo).

4.9 Przedawkowanie

Obecne doświadczenie dotyczące przedawkowania samego produktu Esprital wskazuje, że objawy przedawkowania są zwykle łagodne. Odnotowano hamowanie czynności ośrodkowego układu nerwowego z zaburzeniami orientacji i przedłużającym się działaniem nasennym oraz przyspieszenie czynności serca i niewielki wzrost lub spadek ciśnienia tętniczego. Niemniej jednak, prawdopodobne są też dużo groźniejsze objawy (w tym również zakończone zgonem) po przyjęciu dawki dużo większej od dawki terapeutycznej, szczególnie w razie jednoczesnego przedawkowania innych substancji.

W przypadku przedawkowania należy zastosować odpowiednie leczenie objawowe i podtrzymujące czynności życiowe oraz rozważyć podanie węgla aktywowanego lub zastosować płukanie żołądka.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: inne leki przeciwdepresyjne, kod ATC: N 06 AX 11

Mirtazapina jest ośrodkowo działającym presynaptycznym α_2 -antagonistą, nasilającym ośrodkowe neuroprzebieżnictwo noradrenergiczne i serotonergiczne. W pobudzaniu serotonergicznego układu neuroprzebieżnikowego pośredniczą zwłaszcza receptory 5-HT₁, ponieważ receptory 5-HT₂ i 5-HT₃ są blokowane przez mirtazapinę. Uważa się, że działanie przeciwdepresyjne wykazują oba enancjomery mirtazapiny: enancjomer S(+) – poprzez blokowanie receptorów α_2 i 5-HT₂, a enancjomer R(-) – poprzez blokowanie receptorów 5-HT₃.

Właściwości uspokajające mirtazapiny wynikają z jej działania jako antagonisty receptora histaminowego H₁. Mirtazapina nie ma praktycznie działania przeciwocholinergicznego, dlatego w dawkach leczniczych nie wywiera praktycznie żadnego działania na układ sercowo-naczyniowy.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Po podaniu doustnym produktu Esprital, substancja czynna jest szybko i dobrze wchłaniana (biodostępność $\approx 50\%$), osiągając maksymalne stężenie w osoczu po około dwóch godzinach. Stopień wiązania mirtazapiny z białkami osocza wynosi około 85 %. Okres półtrwania eliminacji wynosi 20-40 godzin; sporadycznie obserwowano dłuższe okresy półtrwania - do 65 godzin, a także krótsze – u młodych mężczyzn. Okres półtrwania eliminacji jest dostatecznie długi, aby uzasadnić podawanie leku w jednorazowej dawce dobowej. Stan stacjonarny osiągany jest po 3-4 dniach, po czym nie następuje już dalsza kumulacja leku. Mirtazapina stosowana w zalecanej dawce wykazuje farmakokinetykę liniową. Przyjmowanie pokarmu nie ma wpływu na właściwości farmakokinetyczne mirtazapiny.

Mirtazapina jest intensywnie metabolizowana i wydalana w ciągu kilku dni w moczu i w kale. Głównymi szlakami biotransformacji leku są demetylacja i oksydacja, a następnie koniugacja. Dane z badań *in vitro* na mikrosomach wątrobowych człowieka wskazują, że w tworzeniu 8-hydroksy-metabolitu mirtazapiny uczestniczą enzymy cytochromu P450 CYP2D6 i CYP1A2, natomiast CYP3A4 prawdopodobnie warunkuje tworzenie metabolitów na drodze N-demetylacji i N-oksydacji. Metabolit powstający w wyniku demetylacji jest farmakologicznie aktywny i wydaje się mieć taki sam profil farmakokinetyczny, jak profil związku macierzystego.

Klirens mirtazapiny może się zmniejszyć w wyniku zaburzeń czynności nerek lub wątroby.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane przedkliniczne uzyskane z konwencjonalnych badań farmakologicznych, dotyczących bezpieczeństwa, toksyczności dawek powtarzanych, rakotwórczości lub genotoksyczności nie wykazały szczególnego zagrożenia dla ludzi. W badaniach dotyczących toksycznego wpływu na rozród przeprowadzonych na szczurach i królikach nie zaobserwowano działania teratogennego. Przy dwukrotnie większej ekspozycji ogólnoustrojowej, w porównaniu do maksymalnej ekspozycji terapeutycznej u ludzi, u szczurów wystąpiło zwiększenie utraty poimplantacyjnej, zmniejszenie masy ciała miotów i zmniejszenie przeżycia młodych w czasie pierwszych trzech dni laktacji.

Mirtazapina nie wykazywała działania genotoksycznego w serii testów na mutacje genowe, chromosomalne i uszkodzenia DNA. Guzy tarczycy stwierdzone w badaniach rakotwórczości przeprowadzonych na szczurach i nowotwory wątrobowokomórkowe, wykryte w badaniach rakotwórczości przeprowadzonych na myszach, uważa się za charakterystyczną dla gatunku, niegenotoksyczną odpowiedź związaną z długotrwałym leczeniem dużymi dawkami leków będących induktorami enzymów wątrobowych.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki

Laktoza jednowodna

Hydroksypropyloceluloza LH 21

Skrobia kukurydziana

Celuloza mikrokrystaliczna

Skrobia żelowana
Krzemu dwutlenek koloidalny, bezwodny
Magnezu stearynian
Talk

Otoczka
Hypromeloza
Makrogol 6000
Tytanu dwutlenek
Żelaza tlenek żółty
Żelaza tlenek czerwony
Talk

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Brak specjalnych zaleceń.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister z folii PVC/PVDC/Al w pudełku tekturowym.
Wielkość opakowania: 30 tabletek (3 blistry zawierające po 10 tabletek).

6.6 Instrukcja dotycząca przygotowania produktu leczniczego do stosowania i usuwania jego pozostałości

Bez szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Zentiva k.s., U kabelovny 130, Dolní Měcholupy, 102 37 Praha 10, Republika Czeska.

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr: 11682

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

21.06.2005

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

2010-09-16

