CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

MIRTASTAD ORO, 30 mg, tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna tabletka ulegająca rozpadowi w jamie ustnej zawiera 30 mg mirtazapiny.

Substancja pomocnicza: aspartam 12,0 mg.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka ulegająca rozpadowi w jamie ustnej.

Tabletki ulegająca rozpadowi w jamie ustnej 30 mg: białe lub prawie białe, okrągłe, o średnicy 10 mm, obustronnie wypukłe, niepowlekane, oznakowane M2.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie epizodów dużej depresji.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dorośli:
Skuteczna dawka dobowa wynosi od 15 do 45 mg; leczenie należy rozpocząć od dawki początkowej wynoszącej 15 mg lub 30 mg. Efekt działania mirtazapiny zwykle zaczyna być widoczny po 1-2 tygodniach stosowania. Leczenie właściwą dawką powinno dawać pozytywną reakcję po 2-4 tygodniach. W przypadku braku odpowiedniej odpowiedzi klinicznej dawkę można zwiększyć do dawki maksymalnej. Jeśli w ciągu następnych 2-4 tygodni nie nastąpi poprawa kliniczna, należy lek odstawić.

Pacjenci w podeszłym wieku:
Zaleca się taką samą dawkę jak u osób dorosłych. U osób w podeszłym wieku zwiększenie dawki należy prowadzić pod ścisłą kontrolą, aby uzyskać zadowalającą i bezpieczną odpowiedź kliniczną.

Dzieci i młodzież (w wielu poniżej 18 lat):
Nie należy stosować produktu MIRTASTAD ORO u dzieci i młodzieży poniżej 18. roku życia (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia czynności nerek:
U osób z umiarkowanymi do ciężkich zaburzeniami czynności nerek klirens mirtazapiny może być zmniejszony (klirens kreatyniny < 40 ml/min). Należy to uwzględnić w przypadku przepisywania produktu MIRTASTAD ORO pacjentom z takimi zaburzeniami (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia czynności wątroby:
U osób z zaburzeniami czynności wątroby klirens mirtazapiny może być zmniejszony. Należy to uwzględnić przy przepisywaniu produktu MIRTASTAD ORO pacjentom z takimi zaburzeniami, w

szczególności z ciężkimi zaburzeniami wątroby, gdyż nie badano pacjentów z ciężkimi zaburzeniami wątroby (patrz punkt 4.4).

Okres półtrwania eliminacji mirtazapiny wynosi 20-40 godzin, dlatego produkt MIRTASTAD ORO można podawać w jednorazowej dawce dobowej, najlepiej wieczorem, przed udaniem się na spoczynek. MIRTASTAD ORO można również podawać w dwóch dawkach podzielonych (jedna dawka rano i druga, większa dawka wieczorem).

Tabletki należy przyjmować doustnie. Tabletka ulegnie szybkiemu rozpadowi i można ją połykać bez popijania.

U pacjentów z depresją leczenie powinno być kontynuowane aż do całkowitego ustąpienia objawów, co trwa zazwyczaj przez okres co najmniej 6 miesięcy.

Aby uniknąć objawów nagłego odstawienia leku doradza się stopniowe zakończenie leczenia mirtazapiną (patrz punkt 4.4).

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na 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 poniżej 18. roku życia
Produkt MIRTASTAD ORO nie powinien być stosowany w leczeniu dzieci i młodzieży poniżej 18. roku życia. W toku prób klinicznych zachowania samobójcze (próby samobójstwa oraz myśli samobójcze) oraz wrogość (szczególnie agresję, zachowania buntownicze i przejawy gniewu) obserwowano częściej u dzieci i młodzieży leczonych lekami przeciwdepresyjnymi niż u grupy, której podawano placebo. Jeśli, w oparciu o istniejącą potrzebę kliniczną podjęta jednak zostanie decyzja o leczeniu, pacjent powinien być uważnie obserwowany pod kątem wystąpienia zachowań samobójczych. Ponadto, nie ma długoterminowych danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania u dzieci i młodzieży dotyczących wzrostu, dojrzewania oraz rozwoju poznawczego i behawioralnego.

Samobójstwo/myśli samobójcze lub pogorszenie stanu klinicznego
Depresja jest związana ze zwiększonym ryzykiem myśli samobójczych, samookaleczenia oraz samobójstwa. 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 czasie 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 w przypadku zmiany 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, wystąpienie zachowań lub myśli samobójczych oraz nietypowych zmian 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 MIRTASTAD ORO.

Zahamowanie czynności szpiku kostnego
Podczas leczenia produktem MIRTASTAD ORO obserwuje się przypadki zahamowania czynności szpiku, występujące zwykle w postaci granulocytopenii lub agranulocytozy. Odwracalna agranulocytoza była opisywana jako rzadko występująca w badaniach klinicznych z produktem MIRTASTAD ORO. W okresie po wprowadzeniu produktu MIRTASTAD ORO 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 być wyczulony 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 przypadku wystąpienia żółtaczki.

Stany wymagające nadzoru
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, MIRTASTAD ORO należy stosować ostrożnie u pacjentów, u których występowały napady padaczkowe w przeszłości. W przypadku pojawienia się napadów padaczkowych lub zwiększenia częstości ich występowania w trakcie leczenia, 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 - zaburzeniami przewodzenia, dławicą piersiową czy przebytym ostatnio zawałem mięśnia sercowego, należy podjąć zwykłe 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. Doradza się stały nadzór lekarza.

Podobnie też, jak w przypadku innych leków przeciwdepresyjnych, należy zwrócić uwagę na:
- Stosowanie leków przeciwdepresyjnych u pacjentów ze schizofrenią lub innymi zaburzeniami psychotycznymi może pogorszyć ich stan; objawy paranoidalne mogą ulec nasileniu.
- Podczas leczenia fazy depresji w przypadku zaburzeń afektywnych dwubiegunowych, może nastąpić przejście w fazę maniakalną; Pacjenci z historią manii/hipomanii powinni być starannie obserwowani. Należy zaprzestać podawania mirtazapiny u każdego pacjenta wchodzącego w fazę maniakalną
- Choć MIRTASTAD ORO nie powoduje uzależnienia, doświadczenia po wprowadzeniu produktu do obrotu wykazują, że nagłe zakończenie podawania leku po dłuższym okresie jego stosowania może czasem powodować objawy abstynencji po odstawieniu leku. Większość objawów abstynencji po odstawieniu leku jest łagodnych i samoistnie ustępujących. Wśród różnych opisywanych objawów abstynencji po odstawieniu leku najczęściej opisywano zawroty głowy, pobudzenie, niepokój, bóle głowy i nudności. Choć były opisane jako objawy abstynencji po odstawieniu leku, mogą one być związane z samą chorobą. Jak zalecono w punkcie 4.2, wskazane jest stopniowe zakończenie leczenia mirtazapiną.
- Ostrożność należy zachować u pacjentów z zaburzeniami oddawania moczu jak w przypadku przerostu gruczołu krokowego oraz u pacjentów z ostrą jaskrą z wąskim kątem przesączania oraz

podwyższonym ciśnieniem wewnątrzgałkowym, (chociaż w tym przypadku MIRTASTAD ORO nie będzie miał większego wpływu ze względu na bardzo słabe działanie przeciwcholinergiczne).
- Akatyzja/niepokój psychoruchowy: Stosowanie leków przeciwdepresyjnych związane jest z występowaniem akatyzji, charakteryzującej się nieprzyjemnym lub wyczerpującym niepokojem oraz potrzebą ruchu często związaną z niemożnością utrzymania jednej pozycji, siedzącej lub stojącej. W większości przypadków występuje ona w pierwszych tygodniach leczenia. U pacjentów, u których występują takie objawy zwiększenie dawki może być szkodliwe.

Hiponatremia
Bardzo rzadko podczas stosowania mirtazapiny raportowano 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 znane jako wywołujące hiponatremię.

Zespół serotoninowy
Interakcje z lekami serotoninergicznymi: zespół serotoninowy może wystąpić podczas skojarzonego podawania leków selektywnie hamujących wychwyt zwrotny serotoniny i innych leków serotoninergicznych (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, pobudliwość, narastająca agitacja prowadząca do majaczenia i śpiączki. Z doświadczeń po wprowadzeniu produktu do obrotu wynika, że u pacjentów przyjmujących tylko MIRTASTAD ORO 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. Z badań klinicznych z produktem MIRTASTAD wynika, iż działania niepożądane u osób w podeszłym wieku nie występują częściej niż w innych grupach wiekowych.

Aspartam
MIRTASTAD ORO zawiera aspartam, który jest źródłem fenyloalaniny. W każdej tabletce 15 mg znajduje się odpowiednik 3,36 mg fenyloalaniny. Produkt leczniczy może być szkodliwy u pacjentów z fenyloketonurią.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Interakcje farmakodynamiczne

- Mirtazapina nie powinna być podawana równocześnie z inhibitorami MAO ani w ciągu dwóch tygodni od zaprzestania ich podawania. W odwrotnej sytuacji powinno również upłynąć około dwóch tygodni zanim pacjenci przyjmujący 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 preparaty zawierające ziele dziurawca zwyczajnego (*Hypericum perforatum*)] może prowadzić do wystąpienia objawów związanych z serotoniną (zespół serotoninowy: patrz punkt 4.4). Należy zachować ostrożność starannie obserwując pacjenta, jeżeli podaje się mirtazapinę w skojarzeniu z tymi substancjami.
- Mirtazapina może nasilać uspokajające działanie benzodiazepin i innych leków uspokajających (szczególnie najbardziej leków przeciwpsychotycznych, antagonistów H1 przeciwhistaminowych, opioidów). Należy zachować ostrożność w przypadku zalecenia tych leków równocześnie z produktem MIRTASTAD ORO.
- Mirtazapina może wzmagać hamujące działanie alkoholu na ośrodkowy układ nerwowy; należy zalecić pacjentom, aby podczas terapii mirtazapiną unikali spożywania alkoholu.

- Mirtazapina w dawce 30 mg na dobę może powodować małe, ale znamienne statystycznie zwiększenie wartości INR u pacjentów leczonych warfaryną. Jako że 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. ryfampicyna), 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 więcej niż 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 nefazodonem.
- Badania interakcji nie wykazały żadnych istotnych efektów farmakokinetycznych w przypadku równoczesnego podawania pacjentom mirtazapiny i paroksetyny, amitryptyliny, rysperidonu czy litu.

4.6 Ciąża i 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).

Dane epidemiologiczne sugerują, że stosowanie SSRI podczas ciąży, zwłaszcza w późnym okresie, może powodować zwiększenie ryzyka przetrwałego nadciśnienia płucnego u noworodka (PPHN, ang. Persistent Pulmonary Hypertension of the Newborn). Chociaż brak badań dotyczących powiązania PPHN z leczeniem mirtazapiną, nie można wykluczyć potencjalnego ryzyka, biorąc pod uwagę mechanizm działania leku (zwiększenie stężenia serotoniny).

Należy zachować ostrożność w przypadku przepisywania produktu MIRTASTAD ORO kobietom w ciąży. Jeżeli MIRTASTAD ORO jest przyjmowany w czasie ciąży lub krótko przed porodem zaleca się obserwację noworodka ze względu na możliwość wystąpienia objawów odstawiennych.
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 MIRTASTAD ORO powinna być podjęta uwzględniając korzyści karmienia piersią dla dziecka i korzyści terapii produktem MIRTASTAD ORO dla kobiety.

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

MIRTASTAD ORO ma niewielki lub umiarkowany wpływ na zdolność do prowadzenia pojazdów i obsługi maszyn. MIRTASTAD ORO może zaburzać koncentrację i czujność (zwłaszcza w początkowej fazie leczenia). Pacjenci leczeni lekami przeciwdepresyjnymi nie powinni podejmować się wykonywania potencjalnie niebezpiecznych czynności, które wymagają czujności i dobrej koncentracji, np. prowadzenia pojazdów mechanicznych czy obsługiwania maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Pacjenci z depresją wykazują liczne objawy wiążące się z samą chorobą. Dlatego trudno jest nieraz ustalić, czy występujące objawy spowodowane są samą chorobą, czy też podawaniem produktu MIRTASTAD ORO.

Najczęściej raportowane 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.

Wszystkie randomizowane kontrolowane placebo badania u pacjentów (włączając wskazania inne niż leczenie depresji) były oceniane w aspekcie 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.

Tabela 1 pokazuje dane dotyczące kategorii częstości występowania działań niepożądanych, które wystąpiły znamiennie statystycznie częściej podczas leczenia mirtazapiną w porównaniu do placebo. Dodano również działania niepożądane raportowane spontanicznie. Częstość występowania działań niepożądanych raportowanych spontanicznie oparto o częstość ich występowania w badaniach klinicznych. Częstość występowania działań niepożądanych raportowanych spontanicznie, których nie obserwowano u pacjentów w randomizowanych kontrolowanych placebo badaniach z mirtazapiną sklasyfikowano jako częstość „nieznana".

Tabela 1. Działania niepożądane produktu MIRTASTAD ORO

Klasyfikacja układów i narządów	**Bardzo często (>1/10)**	**Często (>1/100 do < 1/10)**	**Niezbyt często (>1/1000 do < 1/100)**	**Rzadko (>1/10000 do < 1/1000)**	**Częstość nieznana**
Badania diagnostyczne	Zwiększenie masy ciała[1]				
Zaburzenia krwi i układu chłonnego					Depresja szpiku kostnego (granulocytopenia, agranulocytoza, anemia aplastyczna, trombocytopenia) Eozynofilia
Zaburzenia układu nerwowego	Senność[1,4] Uspokojenie[1,4] Ból głowy[2]	Letarg[1] Zawroty głowy Drżenie	Parestezja[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]	Niedoczulica 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	Zwiększony apetyt[1]				Hiponatremia
Zaburzenia naczyniowe		Hipotonia ortostatyczna	Niedociśnienie[2]		
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		Obrzęki obwodowe[1] Zmęczenie			
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych				Zwiększenie aktywności aminotransferaz w surowicy	
Zaburzenia		Nietypowe sny	Koszmary senne[2]		Myśli

psychiczne		Dezorientacja Lęk[2,5] Bezsenność[3,5]	Mania Agitacja[2] Halucynacje Niepokój psychoruchowy (w tym akatyzja, hiperkinezja)		samobójcze[6] Zachowania samobójcze[6]
Zaburzenia endokrynologiczne					Niewłaściwe wydzielanie hormonu antydiuretycznego

1 w badaniach klinicznych te działania występowały znamiennie statystycznie częściej podczas stosowania mirtazapiny niż placebo
2 w badaniach klinicznych te działania występowały częściej podczas stosowania placebo niż mirtazapiny jakkolwiek nie było to częściej znamienne statystycznie
3 w badaniach klinicznych te działania występowały znamiennie statystycznie częściej podczas stosowania placebo niż mirtazapiny
4 Uwaga: zwykle zmniejszenie dawki nie prowadzi do zmniejszenia senności/uspokojenia, ale 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 pogorszyć. W czasie leczenia mirtazapiną raportowano pojawienie się po raz pierwszy lub pogorszenie niepokoju i bezsenności.
6 Przypadki myśli samobójczych i zachowań samobójczych raportowano podczas stosowania mirtazapiny lub krótko po zakończeniu leczenia (patrz punkt 4.4)

W ocenie laboratoryjnej badań klinicznych obserwowano przemijające zwiększenie aktywności aminotransferaz i gamma-glutamylotransferazy (jakkolwiek związanych z tym zdarzeń niepożądanych nie raportowano znamiennie statystycznie częściej niż w grupie placebo).

Działanie tej grupy leków
Dane epidemiologiczne przeprowadzone głównie u pacjentów w wieku 50 lat i starszych wykazały, że u pacjentów otrzymujących SSRI oraz TCA częściej występuje ryzyko złamań kości. Mechanizm powodujący to ryzyko nie jest znany.

W ocenie laboratoryjnej badań klinicznych obserwowano przemijajace zwiększenie aktywności aminotransferaz i gamma-glutamylotransferazy (jakkolwiek związanych z tym zdarzeń niepożądanych nie raportowano znamiennie statystycznie częściej niż w grupie placebo).

4.9 Przedawkowanie

Dotychczasowe doświadczenia wskazują, że objawy przedawkowania samej mirtazapiny są zwykle łagodne. Odnotowano hamowanie czynności ośrodkowego układu nerwowego z dezorientacją i przedłużonym uspokojeniem polekowym, z tachykardią i łagodnym nadciśnieniem lub niedociśnieniem. Jednak istnieje możliwość bardziej ciężkich zdarzeń (w tym śmiertelnych) w dawkach dużo większych niż dawka terapeutyczna, szczególnie w mieszanych przedawkowaniach. 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: N06AX11

Mirtazapina jest ośrodkowo działającym presynaptycznym α2-antagonistą, który wzmaga ośrodkowe neuroprzekaźnictwo noradrenergiczne i serotonergiczne. W pobudzaniu serotonergicznego układu neuroprzekaźnikowego pośredniczą w szczególności 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 α2 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 przeciwcholinergicznego, dlatego też, w dawkach leczniczych nie wywiera praktycznie żadnego działania na układ sercowo-naczyniowy.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Po podaniu doustnym produktu MIRTASTAD, substancja czynna produktu - mirtazapina jest dobrze i szybko wchłaniana (biodostępność ≈ 50 %), osiągając maksymalne stężenie w osoczu po około 2 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 ludzi młodych. 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 pożywienia nie ma żadnego wpływu na właściwości farmakokinetyczne mirtazapiny.

Mirtazapina ulega szybkiej przemianie i jest wydalana z moczem i kałem w ciągu kilku dni. Główne drogi przemian metabolicznych to demetylacja i utlenianie, a następnie sprzęganie. Wyniki badań in vitro mikrosomów wątroby człowieka wskazują, że enzymy CYP2D6 i CYP1A2 cytochromu P450 uczestniczą w tworzeniu się 8-hydroksymetabolitu mirtazapiny, natomiast enzym CYP3A4 uważa się za odpowiedzialny za tworzenie metabolitów N-demetylowych i N-oksydowych. Metabolit demetylowy jest aktywny farmakologicznie i wydaje się mieć taki sam profil farmakokinetyczny jak substancja czynna.

Zaburzenia czynności wątroby lub nerek mogą powodować zmniejszenie klirensu mirtazapiny.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne nie wykazują specjalnego niebezpieczeństwa dla ludzi w oparciu o konwencjonalne badania farmakologiczne bezpieczeństwa, toksyczności wielokrotnych dawek, rakotwórczości czy genotoksyczności.

W badaniach toksycznego wpływu na reprodukcję na szczurach i królikach nie obserwowano działania teratogennego. Przy dwukrotnie większej ekspozycji ogólnoustrojowej w porównaniu do maksymalnej ekspozycji terapeutycznej u ludzi wystąpił wzrost utraty poimplantacyjnej, zmniejszenie mas ciała miotów i zmniejszenie przeżycia młodych w czasie pierwszych trzech dni laktacji u szczurów.

Nie stwierdzono genotoksyczności mirtazapiny w szeregu badań na mutacje genowe i chromosomalne oraz uszkodzenia DNA. Guzy tarczycy zaobserwowane w trakcie badania rakotwórczości na szczurach, jak również nowotwór wątrobowokomórkowy zaobserwowany w trakcie badania rakotwórczości na myszach, uważa się za specyficzne dla gatunku, a nie genotoksyczne reakcje związane z długotrwałym leczeniem dużymi dawkami substancji indukujących enzymy wątrobowe.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Mannitol
Celuloza, mikrokrystaliczna
Magnezu węglan ciężki
Hydroksypropyloceluloza niskopodstawiona
Krospowidon
Krzemionka, koloidalna bezwodna
L-metionina

Celuloza mikrokrystaliczna i guma guar (Avicel CE-15)
Aspartam (E951)
Aromat pomarańczowy
Magnezu stearynian

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres trwałości

2 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Blister: przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią i światłem.
Pojemnik: przechowywać w oryginalnym, szczelnie zamkniętym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią i światłem.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister Aluminium/Aluminium: 6, 10, 18, 30, 48, 60, 84, 90, 96, 180 (18 x 10 opakowanie szpitalne) tabletek.
Blister Aluminium/Aluminium, perforowany podzielny na dawki pojedyncze: 6, 10, 18, 30, 48, 60, 84, 90, 96, 180 (18 x 10 opakowanie szpitalne) tabletek.
Pojemniki z PP lub HDPE z wieczkiem z LDPE lub LDPE/HDPE i środkiem pochłaniającym wilgoć: 50 lub 100 tabletek.

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Brak szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

STADA Arzneimittel AG, Stadastrasse 2-18, D-61118 Bad Vilbel, Niemcy.

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

MIRTASTAD ORO, 30 mg - Pozwolenie nr: 14185

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

11.05.2007

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

20.08.2010