

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Remirta 15 mg tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletka powlekana zawiera 15 mg mirtazapiny (*Mirtazapinum*).

Substancje pomocnicze:

Każda tabletka powlekana zawiera 101,8 mg laktozy (jednowodnej).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana.

Żółte, z rowkiem dzielącym po obu stronach, owalne, obustronnie wypukłe, tabletki powlekane. Z oznaczeniem „I” po jednej stronie.

Tabletki można podzielić na połowy.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie epizodów dużej depresji.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dorośli

Skuteczna dawka dobową 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 przerwać leczenie.

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 poniżej 18 roku życia

Nie należy stosować produktu Remirta u dzieci i młodzieży poniżej 18 roku życia (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia czynności nerek

Klirens mirtazapiny może być zmniejszony u pacjentów z umiarkowanymi do ciężkich zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny <40 ml/min). Należy to uwzględnić w przypadku przepisywania produktu Remirta pacjentom z takimi zaburzeniami (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia czynności wątroby

Klirens mirtazapiny może być zmniejszony u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Należy to uwzględnić przy przepisywaniu produktu Remirta pacjentom z takimi zaburzeniami, w szczególności z ciężkimi zaburzeniami wątroby, gdyż nie badano pacjentów z ciężkimi zaburzeniami wątroby (patrz punkt 4.4).

Okres półtrwania w fazie eliminacji mirtazapiny wynosi 20-40 godzin, dlatego produkt Remirta można podawać w jednorazowej dawce dobowej. Lek najlepiej stosować wieczorem, przed udaniem się na spoczynek.

Lek Remirta można również podawać w dwóch dawkach podzielonych (jedna dawka rano i druga, większa dawka wieczorem).

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

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 zaleca się stopniowe zakończenie leczenia mirtazapiną (patrz punkt 4.4).

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną (mirtazapinę) lub którąkolwiek substancję pomocniczą leku. Jednoczesne stosowanie mirtazapiny z inhibitorami monoaminoooksydazy (IMAO) (patrz punkt 4.5).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Stosowanie u dzieci i młodzieży poniżej 18 roku życia

Produkt Remirta 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 (zachowania samobójcze). 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 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, zachowania lub myśli samobójcze 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 leczniczego Remirta.

Zahamowanie czynności szpiku kostnego

Podczas leczenia mirtazapiną obserwuje się przypadki zahamowania czynności szpiku, występujące zwykle w postaci granulocytopenii lub agranulocytozy. Odwracalna agranulocytoza była opisywana jako rzadko występująca w badaniach klinicznych z mirtazapiną. W okresie po wprowadzeniu mirtazapiny 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 jeśli wystąpi żółtaczka.

Stany, które wymagają 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, produkt Remirta należy stosować ostrożnie u pacjentów, u których występowały napady padaczkowe w przeszłości. W przypadku pojawienia się napadów padaczkowych lub zwiększenia ich częstości 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 kreatyniny <80 ml/min) w porównaniu do grupy kontrolnej.
- Chorobami serca tj. zaburzenia przewodzenia, dławica piersiowa czy przebyty ostatnio zawał mięśnia sercowego, gdzie 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. Zaleca się stały nadzór lekarza.

Podobnie też, jak w przypadku innych leków przeciwdepresyjnych, należy zwrócić uwagę na:

- Pogorszenie stanu pacjentów ze schizofrenią lub innymi zaburzeniami psychicznymi, którzy stosują leki przeciwdepresyjne; 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 mirtazapina 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 objawów abstynencji po odstawieniu leku jest łagodna i samoistnie ustępuje. 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 być też związane z samą chorobą. Jak zalecono w punkcie 4.2, wskazane jest stopniowe kończenie 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 przesączenia oraz podwyższonym ciśnieniem wewnątrzgałkowym, (choć w tym przypadku produkt Remirta nie będzie miał większego wpływu ze względu na bardzo słabe działanie przeciwcholinergiczne).

- Akatyza/niepokój psychoruchowy: stosowaniu leków przeciwdepresyjnych towarzyszy akatyza, charakteryzująca 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 antidiuretic hormone secretion – SIADH). Należy zachować ostrożność u pacjentów z grupy ryzyka takich jak pacjenci w podeszłym wieku lub u pacjentów stosujących równocześnie leki znane jako wywołujące hiponatremię.

Zespół serotoninowy

Interakcje z substancjami czynnymi serotoninergicznymi: zespół serotoninowy może wystąpić podczas skojarzonego podawania leków selektywnie hamujących wychwyt zwrotny serotoniny (SSRI) i innych leków serotoninergicznych (patrz punkt 4.5). Objawami zespołu serotoninowego mogą być: hipertermia, sztywność mięśni, mioklonie, zaburzenia funkcji wegetatywnych z możliwymi szybkimi zmianami czynności życiowych, zaburzenia świadomości w tym dezorientacja, pobudliwość i narastająca agitacja prowadząca do delirium i śpiączki. Z doświadczeń po wprowadzeniu produktu do obrotu wynika, że u pacjentów przyjmujących tylko mirtazapinę 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 mirtazapiną wynika, iż działania niepożądane u osób w podeszłym wieku nie występują częściej niż w innych grupach wiekowych.

Laktoza

Ten produkt leczniczy zawiera laktozę. Lek nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

4.5 Interakcje z innymi lekami oraz 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 leczenie inhibitorami MAO (patrz punkt 4.3).
- Dodatkowo, tak jak w przypadku leków SSRI, skojarzone podawanie mirtazapiny z innymi substancjami czynnymi leków serotoninergicznych (L-tryptofan, tryptany, tramadol, linezolid, SSRI, wenlafaksyna, lit 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 czynnymi.
- Mirtazapina może nasilać uspokajające działanie benzodiazepin i innych leków uspokajających (w szczególności najbardziej leków przeciwpachotycznych, antagonistów H1 przeciwhistaminowych, opioidów). Należy zachować ostrożność w przypadku zalecenia tych leków równocześnie z mirtazapiną.
- Mirtazapina może wzmacniać hamujące działanie alkoholu na ośrodkowy układ nerwowy (OUN). Pacjentom należy zalecić, 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. 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 więcej niż 50%. Należy zachować ostrożność i zmniejszyć dawkę w sytuacji równoczesnego podawania mirtazapiny z silnymi inhibitorami CYP3A4, inhibitorami proteazy HIV, azolowymi środkami przeciwgrzybicznymi, erytromycyną, cymetydyną lub nefazodonem.
- Badania interakcji nie wykazały żadnych istotnych efektów farmakokinetycznych w przypadku równoczesnego podawania pacjentom mirtazapiny i paroksetyny, amitryptyliny, rysperydonu 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, jednakże zaobserwowano zwiększenie toksyczności rozwojowej (patrz punkt 5.3). Należy zachować ostrożność w przypadku przepisywania leku kobietom w ciąży. Jeżeli produkt Remirta 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, czy też zaprzestać karmienia piersią lub kontynuować, czy zaprzestać leczenia produktem Remirta powinna być podjęta uwzględniając korzyści karmienia piersią dla dziecka i korzyści terapii produktem Remirta dla kobiety.

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

Produkt Remirta ma niewielki lub umiarkowany wpływ na zdolność do prowadzenia pojazdów i obsługi maszyn. Produkt Remirta może zaburzać koncentrację i czujność (zwłaszcza w początkowej fazie leczenia). Pacjenci nie powinni podejmować się wykonywania potencjalnie niebezpiecznych czynności, które wymagają czujności i dobrej koncentracji, np. prowadzenia pojazdów mechanicznych czy obsługi maszyn, podczas przyjmowania leku.

4.8 Działania niepożądane

Pacjenci z depresją wykazują liczne objawy wiążące się z samą chorobą. Dlatego trudno jest niekiedy ustalić, czy występujące objawy spowodowane są samą chorobą, czy też podawaniem mirtazapiny.

Najczęściej raportowane działania niepożądane występujące u więcej niż 5% pacjentów przyjmujących mirtazapinę w randomizowanych kontrolowanych placebo badaniach (patrz poniżej) to senność, uspokojenie, suchość w jamie ustnej, 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 osobolat) przyjmujących mirtazapinę w dawce do 60 mg i 850 pacjentów (79 osobolat) przyjmujących placebo. Fazy przedłużenia tych badań zostały wyłączone, aby zachować porównanie z podawaniem placebo.

Tabela 1 pokazuje dane dotyczące kategorii częstości działań niepożądanych, które wystąpiły znamienne statystycznie częściej podczas leczenia mirtazapiną w porównaniu do placebo, dodano również działania niepożądane raportowane spontanicznie. Częstość działań niepożądanych raportowanych spontanicznie oparto o częstość ich występowania w badaniach klinicznych. Częstość działań niepożądanych raportowanych 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 diagnostyczne	Zwiększenie masy ciała ¹				
Zaburzenia krwi i układu chłonnego					Zahamowanie czynności 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
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		Obrzęki obwodowe ¹ Zmęczenie			
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych				Zwiększenie aktywności aminotransferaz w surowicy	
Zaburzenia psychiczne		Nietypowe sny Dezorientacja Lęk ^{2,5} Bezsenna ^{3,5}	Koszmary senne ² Mania Agitacja ² Halucynacje 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 te działania występowały częściej podczas stosowania placebo niż mirtazapiny jakkolwiek nie było to częściej znamienne statystycznie.

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, 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 znamienne 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 nad- lub niedociśnieniem. Jednak istnieje możliwość bardziej ciężkich zdarzeń (w tym śmiertelnych) w dawkach dużo większych niż dawka terapeutyczna, szczególnie w mieszanych przedawkowaniach.

W razie przedawkowania należy zastosować odpowiednie leczenie objawowe i podtrzymujące czynności życiowe. Należy 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 α_2 -antagonistą, który wzmacnia ośrodkowe neuroprzewodnictwo noradrenergiczne i serotonergiczne. W pobudzaniu serotonergicznego układu neuroprzewodnikowego 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 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. Nie ma praktycznie działania przeciwocholinergicznego, dlatego też, w dawkach leczniczych nie wywiera żadnego działania na układ sercowo-naczyniowy.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Po podaniu doustnym mirtazapiny, jest ona dobrze i szybko wchłaniana (biodostępność $\approx$ 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 pokarmu 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 teratogenne. Przy dwukrotnie większej ekspozycji ogólnoustrojowej w porównaniu do maksymalnej ekspozycji terapeutycznej u ludzi wystąpił wzrost utraty poimplantacyjnej, zmniejszenie masy 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

Rdzeń tabletki:

Laktoza jednowodna
Skrobia żelowana kukurydziana
Krzemionka koloidalna bezwodna
Kroskarmeloza sodowa
Magnezu stearynian

Otoczka tabletki:

Opadry 03F22322 Yellow:
Hypromeloza
Makrogol 8000
Tytanu dwutlenek (E171)
Żelaza tlenek żółty (E172)
Żelaza tlenek czerwony (E172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Wielkości opakowań

10, 14, 20, 28, 30, 50, 56 i 100 tabletek w przezroczystym blistrze PVC/Aluminium.
30, 100 i 500 tabletek w białym polipropylenowym pojemniku z PP z wieczkiem LDPE/HDPE.

Wielkość opakowania 500 tabletek jest przeznaczona do użytku szpitalnego.

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania

Brak szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Actavis Group PTC ehf.
Reykjavíkurvegi 76-78
220 Hafnarfjörður
Islandia

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

Pozwolenia nr: 14555

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

01.04.2008

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO