

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Azatrim ORO, 15 mg, tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletka produktu Azatrim ORO zawiera 15 mg mirtazapiny (*Mirtazapinum*).

Substancje pomocnicze:

Każda tabletka produktu Azatrim ORO zawiera 3 mg aspartamu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka ulegająca rozpadowi w jamie ustnej.

Okrągła, biała tabletka, ze standardowo ściętymi brzegami, z oznaczeniem „36” po jednej stronie i „A” po drugiej stronie oraz wytoczoną okrągłą krawędzią.

### 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. Gdy brak odpowiedniej odpowiedzi klinicznej dawkę można zwiększyć do dawki maksymalnej. Jeśli w ciągu następnych 2-4 tygodni nie nastąpi poprawa kliniczna, leczenie należy przerwać.

##### Osoby 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 Azatrim 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 Azatrim 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 Azatrim ORO pacjentom z takimi zaburzeniami, w szczególności z ciężkimi zaburzeniami wątroby, u których nie badano reakcji na lek (patrz punkt 4.4).

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

Tabletki należy przyjmować doustnie, jeżeli zachodzi taka potrzeba 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 produktu, doradza się stopniowane kończenie leczenia mirtazapiną (patrz punkt 4.4).

#### **4.3 Przeciwwskazania**

Nadwrażliwość na mirtazapinę lub którąkolwiek substancję pomocniczą produktu Azatrim ORO. 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 Azatrim 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 Azatrim ORO.

#### Zahamowanie czynności szpiku kostnego

Podczas leczenia produktem Azatrim ORO obserwuje się zahamowanie czynności szpiku, występujące zwykle w postaci granulocytopenii lub agranulocytozy. Odwracalna agranulocytoza była opisywana jako rzadko występująca w badaniach klinicznych z produktem Azatrim ORO. W okresie po wprowadzeniu produktu Azatrim 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; jeśli wystąpią, należy zaprzestać leczenia i wykonać badanie krwi.

#### Żółtaczka

Leczenie należy przerwać w razie 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 są rzadkie, to jednak Azatrim ORO należy stosować ostrożnie u pacjentów, u których występowały napady padaczkowe w przeszłości. W razie pojawienia się napadów padaczkowych lub zwiększenia się ich częstości w trakcie leczenia, leczenie należy przerwać;
- zaburzeniami czynności wątroby: po podaniu doustnym 15 mg mirtazapiny w dawce pojedynczej u pacjentów z zaburzeniami wątroby łagodnymi do umiarkowanych, klirens mirtazapiny był w przybliżeniu o 35 % mniejszy niż u 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 glikemii. 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 psychicznymi (może pogorszyć ich się ich stan; objawy paranoidealne mogą się nasilić).
- Podczas leczenia fazy depresji w przypadku zaburzeń afektywnych dwubiegunowych, może nastąpić przejście w fazę maniakalną; Pacjenci z historią manii/hipomanii powinni być uważnie obserwowani. Należy zaprzestać podawania mirtazapiny u każdego pacjenta wchodzącego w fazę maniakalną
- Choć Azatrim ORO nie powoduje uzależnienia, doświadczenia po wprowadzeniu produktu do obrotu wykazują, że nagle zakończenie podawania leku po dłuższym okresie jego stosowania może czasem powodować objawy abstynencji. Większość objawów abstynencji po odstawieniu leku jest łagodna i samoistnie ustępuje. Najczęściej opisywano zawroty głowy, pobudzenie, niepokój, bóle głowy i nudności. Choć uznano je za objawy abstynencji po odstawieniu leku, mogą być związane

z samą chorobą. Jak zalecono w punkcie 4.2, wskazane jest stopniowane zakańczanie 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 z podwyższonym ciśnieniem wewnątrzgałkowym, (choć w tym przypadku Azatrim ORO nie będzie miał większego wpływu ze względu na bardzo słabe działanie przeciwocholinergiczne).
- 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 występowała hiponatremia wywołana 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, pobudzenie prowadzące do majaczenia i śpiączki. Z doświadczeń po wprowadzeniu produktu do obrotu wynika, że u pacjentów przyjmujących sam tylko Azatrim 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 Azatrim ORO wynika, iż działania niepożądane u osób w podeszłym wieku nie występują częściej, niż w innych grupach wiekowych.

#### Aspartam

Azatrim ORO zawiera aspartam - pochodną fenyloalaniny. Każda tabletkę zawierająca 15 mg mirtazapiny zawiera do 1,7 mg fenyloalaniny, która może mieć szkodliwe działanie u pacjentów z fenyloketonurią.

### **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 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,

opiodów). Należy zachować ostrożność w przypadku zalecenia tych leków równocześnie z produktem Azatrim ORO.

- Mirtazapina może wzmacniać 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. Po zastosowaniu większej dawki mirtazapiny nie można wykluczyć bardziej wyraźnego wpływu, toteż zaleca się 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, 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, jakkolwiek zaobserwowano zwiększenie toksyczności rozwojowej (patrz punkt 5.3). Należy zachować ostrożność w przypadku przepisywania produktu Azatrim ORO kobietom w ciąży. Jeżeli Azatrim ORO jest przyjmowany w czasie ciąży lub krótko przed porodem, zaleca się obserwację noworodka ze względu na możliwość wystąpienia u niego 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 Azatrim ORO, powinna być podjęta uwzględniając korzyści karmienia piersią dla dziecka i korzyści terapii produktem Azatrim ORO dla kobiety.

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

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

#### **4.8 Działania niepożądane**

Pacjenci z depresją wykazują liczne objawy wynikające z samej choroby. Dlatego trudno jest nieraz rozstrzygnąć, co jest objawem choroby, a co rezultatem podawania mirtazapiny.

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi występującymi u więcej niż 5 % pacjentów przyjmujących mirtazapinę w randomizowanych kontrolowanych placebo badaniach (patrz poniżej) była: senność, uspokojenie, suchość w ustach, zwiększenie masy ciała, zwiększenie apetytu, zawroty głowy i zmęczenie.

We wszystkich randomizowanych kontrolowanych placebo badaniach u pacjentów (włączając wskazania inne niż depresja) oceniano działania niepożądane 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 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)                                               | Niezbyst często (≥1/1,000 do ≤1/100))                           | Rzadko (≥1/10,000 do ≤1/1,000)                    | Częstość nieznana                                                                                             |
|----------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <i>Badania diagnostyczne</i>                             | Zwiększenie masy ciała <sup>1</sup>                                            |                                                                        |                                                                 |                                                   |                                                                                                               |
| <i>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</i>                |                                                                                |                                                                        |                                                                 |                                                   | Depresja szpiku kostnego (granulocytopenia, agranulocytoza, anemia aplastyczna, trombocytopenia) Eozynofilia. |
| <i>Zaburzenia układu nerwowego</i>                       | Senność <sup>1,4</sup><br>Uspokojenie <sup>1,4</sup><br>Ból głowy <sup>2</sup> | Letarg <sup>1</sup><br>Zawroty głowy<br>Drżenie                        | Parestezja <sup>2</sup><br>Zespół niespokojnych nóg<br>Omdlenie | Mioklonie                                         | Drgawki (napady padaczki)<br>Zespół serotoninowy,<br>Parestezja jamy ustnej.                                  |
| <i>Zaburzenia żołądka i jelit</i>                        | Suchość w jamie ustnej                                                         | Nudności <sup>3</sup><br>Biegunka <sup>2</sup><br>Wymioty <sup>2</sup> | Niedoczulica jamy ustnej                                        |                                                   | Obrzęk jamy ustnej                                                                                            |
| <i>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</i>              |                                                                                | Wysypka <sup>2</sup>                                                   |                                                                 |                                                   |                                                                                                               |
| <i>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</i> |                                                                                | Ból stawów<br>Ból mięśni<br>Ból pleców <sup>1</sup>                    |                                                                 |                                                   |                                                                                                               |
| <i>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</i>               | Zwiększony apetyt <sup>1</sup>                                                 |                                                                        |                                                                 |                                                   | Hiponatremia                                                                                                  |
| <i>Zaburzenia naczyniowe</i>                             |                                                                                | Hipotonia ortostatyczna                                                | Niedociśnienie <sup>2</sup>                                     |                                                   |                                                                                                               |
| <i>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</i>       |                                                                                | Obrzęki obwodowe <sup>1</sup><br>Zmęczenie                             |                                                                 |                                                   |                                                                                                               |
| <i>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</i>              |                                                                                |                                                                        |                                                                 | Zwiększenie aktywności aminotransferaz w surowicy |                                                                                                               |
| <i>Zaburzenia psychiczne</i>                             |                                                                                | Nietypowe sny<br>Dezorientacja                                         | Koszmary senne <sup>2</sup>                                     |                                                   | Myśli samobójcze <sup>6</sup><br>Zachowania                                                                   |

|                                         |  |                                               |                                                                                                                 |  |                                                         |
|-----------------------------------------|--|-----------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|---------------------------------------------------------|
|                                         |  | Lęk <sup>2,5</sup><br>Bezsenna <sup>3,5</sup> | Mania<br>Agitacja <sup>2</sup><br>Halucynacje<br>Niepokój<br>psychoruchowy<br>(w tym aktywność,<br>hiperkineza) |  | suwobójcze <sup>6</sup>                                 |
| <b>Zaburzenia<br/>endokrynologiczne</b> |  |                                               |                                                                                                                 |  | Niewłaściwe<br>wydzielanie hormonu<br>antydiuretycznego |

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

<sup>2</sup> W badaniach klinicznych te działania występowały częściej podczas stosowania placebo niż mirtazapiny, choć nie było to znamienne statystycznie.

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

<sup>4</sup> Uwaga: zwykle zmniejszenie dawki nie prowadzi do zmniejszenia senności/uspokożenia, ale może wpływać ujemnie na skuteczność działania przeciwdepresyjnego.

<sup>5</sup> Zwykle podczas stosowania leków przeciwdepresyjnych niepokój i bezsenna (które mogą być objawami depresji) mogą się rozwinąć lub pogorszyć. W czasie leczenia mirtazapiną donoszono o takich przypadkach.

<sup>6</sup> Donoszono o przypadkach myśli samobójczych i zachowań samobójczych 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 w grupie mirtazapiny niż w grupie placebo).

#### 4.9 Przedawkowanie

Dotychczasowe doświadczenia wskazują, że objawy przedawkowania samego produktu Azatrim ORO są zwykle łagodne. Odnotowano hamowanie czynności ośrodkowego układu nerwowego z dezorientacją i przedłużonym uspokożeniem polekowym, tachykardią i łagodnym nadciśnieniem lub niedociśnieniem. Mogą jednak wystąpić cięższe zdarzenia (w tym śmiertelne) po zażyciu dużo większych dawek niż dawka terapeutyczna, szczególnie w mieszanych przedawkowaniach.

W razie 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  $\alpha_2$ -antagonistą, który wzmacnia ośrodkowe neuroprzeżytnictwo noradrenergiczne i serotonergiczne. W pobudzaniu serotonergicznego układu neuroprzeżytnikowego pośredniczą w szczególności receptory 5-HT<sub>1</sub>, ponieważ receptory 5-HT<sub>2</sub> i 5-HT<sub>3</sub> są blokowane przez mirtazapinę. Uważa się, że działanie przeciwdepresyjne wykazują oba enancjomery mirtazapiny: enancjomer S(+) blokuje receptory  $\alpha_2$  i 5-HT<sub>2</sub>, a enancjomer R(-) – receptory 5-HT<sub>3</sub>.

Właściwości uspokożające mirtazapiny wynikają z jej działania jako antagonisty receptora histaminowego H<sub>1</sub>. 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 Azatrim ORO, mirtazapina jest 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 wpływa na właściwości farmakokinetyczne mirtazapiny.

Mirtazapina jest intensywnie metabolizowana i 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 uzyskane w konwencjonalnych badaniach farmakologicznych bezpieczeństwa, toksyczności wielokrotnych dawek, rakotwórczości czy genotoksyczności nie wykazują specjalnego zagrożenia dla ludzi.

W badaniach toksycznego wpływu na rozród szczurów i królików nie obserwowano działania teratogennego. Po 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 licznych badaniach mutacji genowych i chromosomalnych oraz uszkodzeń DNA. Guzy tarczycy zaobserwowane w trakcie badania rakotwórczości na szczurach, jak również nowotwór wątrobowokomórkowy zaobserwowany w trakcie badania rakotwórczości u myszy, uważa się za swoiste dla gatunku, a nie genotoksyczne reakcje związane z długotrwałym leczeniem dużymi dawkami substancji indukujących enzymy wątrobowe.

## 6. DANE FARMACEUTYCZNE

### 6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Krospowidon (typ B)

Mannitol

Celuloza mikrokrystaliczna

Aspartam (E951)

Magnezu stearynian

Krzemionka koloidalna bezwodna

Aromat truskawkowo-guaranowy (maltodekstryna, glikol propylenowy, sztuczne aromaty, kwas octowy [ $<1\%$ ])

Aromat mięty pieprzowej (sztuczny aromat, skrobia kukurydziana)

### 6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

3 lata

### **6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu**

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Blistry jednostkowe PA/Aluminium/PVC/Papier/PE/Aluminium w tekturowym pudełku.

Dostępne opakowania: 6, 18, 30, 48, 90 i 96 tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej.

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**

TABUK POLAND Sp. z o.o., ul. Capri 2, lok. 77, 02-762 Warszawa., Polska

## **8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Pozwolenie Nr:

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

## **10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**