

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

Mirzaten 30 mg filmom obložene tablete
Mirzaten 45 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Mirzaten 30 mg filmom obložene tablete
Jedna filmom obložena tableta sadrži 30 mg mirtazapina (u obliku hemihidrata).

Mirzaten 45 mg filmom obložene tablete
Jedna filmom obložena tableta sadrži 45 mg mirtazapina (u obliku hemihidrata).

Pomoćna tvar s poznatim učinkom

Mirzaten 30 mg filmom obložene tablete: Jedna filmom obložena tableta sadrži 120,56 mg laktoze.
Mirzaten 45 mg filmom obložene tablete: Jedna filmom obložena tableta sadrži 180,84 mg laktoze.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta.

30 mg: narančasto smeđe, ovalne, bikonveksne filmom obložene tablete s urezom na jednoj strani.
Tableta se može razdijeliti na jednake doze.
45 mg: bijele, ovalne, bikonveksne filmom obložene tablete.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Mirtazapin je indiciran za liječenje epizoda teške depresije u odraslih osoba.

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

Odrasle osobe

Učinkovita dnevna doza obično je između 15 i 45 mg; početna doza je 15 ili 30 mg.

Mirtazapin općenito pokazuje svoje djelovanje nakon 1-2 tjedna liječenja. Liječenje odgovarajućom dozom treba rezultirati terapijskim odgovorom unutar 2-4 tjedna.

Kod nedovoljnog terapijskog odgovora, doza se može povećati do maksimalne. Ako nema odgovora unutar sljedeća 2-4 tjedna, liječenje se mora prekinuti.

Bolesnici s depresijom moraju se liječiti dovoljno dugo, najmanje 6 mjeseci, kako bi se osiguralo da više nemaju simptome bolesti.

Kako bi se izbjegli simptomi ustezanja, preporučuje se postupan prekid liječenja mirtazapinom (vidjeti dio 4.4.).

Starije osobe

Preporučena doza ista je kao za odrasle osobe. U starijih bolesnika povećanje doze se mora obaviti pod pažljivim nadzorom kako bi se postigao zadovoljavajući i sigurni terapijski odgovor.

Oštećenje funkcije bubrega

Klirens mirtazapina može se smanjiti u bolesnika s umjerenim do teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina <40 ml/min). To treba uzeti u obzir pri propisivanju lijeka Mirzaten ovoj kategoriji bolesnika (vidjeti dio 4.4.).

Oštećenje funkcije jetre

Klirens mirtazapina može se smanjiti u bolesnika s oštećenom funkcijom jetre. To treba uzeti u obzir pri propisivanju lijeka Mirzaten ovoj kategoriji bolesnika, posebno u bolesnika s teškim poremećajem funkcije jetre, jer u njih lijek još nije ispitan (vidjeti dio 4.4.).

Pedijatrijska populacija

Mirzaten se ne smije primjenjivati u djece i adolescenata mlađih od 18 godina (vidjeti dio 4.4.), jer djelotvornost nije bila dokazana u dva kratkotrajna klinička ispitivanja (vidjeti 5.1.) te zbog sigurnosnih razloga (vidjeti dijelove 4.4., 4.8. i 5.1.).

Način primjene

Mirtazapin ima poluvrijeme eliminacije 20-40 sati te je stoga prikladan za primjenu jedanput dnevno. Lijek treba po mogućnosti uzeti kao pojedinačnu dozu, uvečer prije odlaska na spavanje.

Mirzaten se također može davati u dvije zasebne doze (jedanput ujutro i jednom navečer, s tim da se viša doza uzima navečer).

Tablete treba uzimati oralno s tekućinom te ih progutati bez žvakanja.

4.3. Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Istodobna primjena mirtazapina s inhibitorima monoaminoooksidaze (MAO), vidjeti dio 4.5.

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Pedijatrijska populacija

Mirzaten se ne smije primjenjivati za liječenje djece i adolescenata mlađih od 18 godina. Suicidalno ponašanje (pokušaj suicida i suicidalne misli) i neprijateljsko ponašanje (predominantno agresija, otpor i gnjev) češće su se javljali u kliničkim ispitivanjima u djece i adolescenata liječenih s antidepresivima u usporedbi s onima koji su dobivali placebo. Ako se i pored toga, na temelju kliničke potrebe, donese odluka o liječenju; bolesnika se mora pažljivo nadzirati radi pojave suicidalnih simptoma. Nadalje, nedostatni su podaci o sigurnosti dugotrajne primjene u djece i adolescenata u vezi rasta, sazrijevanja, kognitivnog i bihevioralnog razvoja.

Suicid/suicidalne misli ili klinička pogoršanja

Depresija je povezana s povećanim rizikom pojave suicidalnih misli, samoozljeđivanjem i suicidom (događaji povezani sa suicidom). Ovaj rizik postoji do pojave znatne remisije bolesti. S obzirom da se poboljšanje možda neće pojaviti tijekom prvih nekoliko tjedana liječenja ili duže, bolesnike se mora pažljivo nadzirati do pojave remisije. Opće je kliničko iskustvo da rizik suicida raste u ranim fazama oporavka.

Poznato je da bolesnici s anamnezom pojave događaja povezanih sa suicidom ili oni koji pokazuju znatan stupanj suicidalnih ideja prije početka liječenja imaju povećan rizik pojave suicidalnih misli ili pokušaja suicida te se oni tijekom liječenja moraju pažljivo nadzirati. Meta-analiza placebom kontroliranih kliničkih ispitivanja primjene antidepresiva u odraslih bolesnika s psihijatrijskim poremećajima pokazala je povećan rizik pojave suicidalnog ponašanja kod primjene antidepresiva u

usporedbi s placebom u bolesnika mlađih od 25 godina.

Pažljivi nadzor bolesnika, posebno visokorizičnih, treba popratiti njihovo liječenje antidepresivima, posebice na početku liječenja i nakon promjena doze. Bolesnike (i njihove njegovatelje) se mora upozoriti da je potrebno promatrati eventualnu pojavu bilo kakvog kliničkog pogoršanja, suicidalnog ponašanja ili misli te neuobičajenih promjena ponašanja, a ako su prisutni takvi simptomi da je potrebno odmah zatražiti medicinski savjet.

S obzirom na mogućnost pojave suicida, osobito na početku liječenja, bolesniku se smije davati samo ograničen broj tableta Mirzaten kako bi se smanjio rizik od predoziranja.

Supresija koštane srži

Supresija koštane srži, obično predstavljena kao granulocitopenija ili agranulocitoza, zabilježena je tijekom liječenja mirtazapinom. U kliničkim ispitivanjima mirtazapina rijetko je zabilježena pojava reverzibilne agranulocitoze. U razdoblju nakon stavljanja mirtazapina u promet vrlo su rijetko zabilježeni slučajevi agranulocitoze, uglavnom reverzibilne, no u nekim slučajevima sa smrtnim ishodom. Smrtni slučajevi su uglavnom zabilježeni u bolesnika starijih od 65 godina. Liječnik mora biti oprezan u slučaju pojave simptoma poput vrućice, grlobolje, stomatitisa ili drugih znakova infekcije. Kada se takvi simptomi pojave, liječenje se mora prekinuti te napraviti kompletna pretraga krvne slike.

Žutica

Liječenje se mora prekinuti ako se pojavi žutica.

Stanja koja zahtijevaju nadziranje

Pažljivo doziranje kao i redovito i detaljno nadziranje potrebno je u bolesnika s:

- epilepsijom i organskim moždanim sindromom; iako kliničko iskustvo navodi da su epileptički napadaji rijetki tijekom terapije mirtazapinom, kao i kod drugih antidepresiva, Mirzaten treba pažljivo uvoditi u bolesnika koji imaju napadaje u anamnezi. Liječenje se mora prekinuti u bolesnika koji imaju napadaje ili gdje postoji povećana učestalost napadaja.
- oštećenjem funkcije jetre; nakon pojedinačne oralne doze od 15 mg mirtazapina, klirens mirtazapina bio je smanjen za približno 35% u bolesnika s malo do umjereno oštećenom funkcijom jetre, u usporedbi sa ispitanicima s normalnom funkcijom jetre. Prosječna koncentracija mirtazapina u plazmi bila je povećana za približno 55%.
- oštećenjem funkcije bubrega; nakon pojedinačne oralne doze od 15 mg mirtazapina u bolesnika s umjerenim (klirens kreatinina <40 ml/min) i teškim (klirens kreatinina ≤ 10 ml/min) oštećenjem funkcije bubrega, klirens mirtazapina bio je smanjen za oko 30% odnosno 50% u usporedbi s ispitanicima koji su imali normalnu funkciju bubrega. Prosječna koncentracija mirtazapina u plazmi bila je povećana za približno 55% odnosno 115%. Nisu uočene značajne razlike u bolesnika s blagim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina <80 ml/min) u usporedbi s kontrolnom skupinom.
- bolestima srca, poput poremećaja provodljivosti, anginom pektoris i nedavnim infarktom miokarda, moraju se poduzeti uobičajene mjere opreza, a lijekove koji se daju istodobno potrebno je pažljivo primjenjivati.
- niskim krvnim tlakom.
- diabetes mellitusom; u bolesnika s dijabetesom, antidepresivi mogu izmijeniti kontrolu glikemije. Inzulin i/ili oralnu dozu za hipoglikemiju možda će biti potrebno podesiti, a preporučuje se i pažljiva kontrola.

Kao i kod drugih antidepresiva, potrebno je uzeti u obzir sljedeće:

- može doći do pogoršanja simptoma psihoze kod primjene antidepresiva u bolesnika sa shizofrenijom ili drugim psihotičnim poremećajima; paranoidne misli mogu biti intenzivnije.
- kada se liječi faza depresije bipolarnog poremećaja, ona može prijeći u maničnu fazu. Bolesnike s anamnezom manije/hipomanije potrebno je pažljivo nadzirati. Mirtazapin se mora prekinuti primjenjivati u bolesnika koji ulaze u fazu manije.
- iako lijek Mirzaten ne stvara ovisnost, iskustvo nakon stavljanja lijeka u promet pokazuje da nagli prekid liječenja nakon dugotrajne primjene može ponekad rezultirati simptomima ustezanja. Većina reakcija ustezanja je blaga i samoograničavajuća. Najčešće zabilježeni

simptomi ustezanja su omaglica, agitacija, anksioznost, glavobolja i mučnina. Iako su zabilježeni kao simptomi ustezanja, potrebno je uzeti u obzir da ovi simptomi mogu biti povezani s podležecom bolesti. Kao što je preporučeno u dijelu 4.2., savjetuje se postepeno ukidati terapiju mirtazapinom.

- potrebno je biti oprezan u bolesnika s poremećajima mokrenja kao kod hipertrofije prostate, u bolesnika s akutnim glaukomom uskog kuta te povećanim intraokularnim tlakom (iako postoji mala vjerojatnost pojave problema s lijekom Mirtazen zbog njegove vrlo slabe antikolinergične aktivnosti).
- akatizija/psihomotorički nemir: upotreba antidepresiva povezana je s razvojem akatizije, karakterizirane subjektivnim osjećajem nelagode ili uznemirenosti te potrebom za čestim kretanjama popraćenim nesposobnošću mirnog sjedenja ili stajanja. Ovo se najčešće javlja unutar prvih nekoliko tjedana liječenja. U bolesnika u kojih se razviju ovi simptomi, povećanje doze može biti štetno.
- slučajevi produljenja QT intervala, *torsades de pointes*, ventrikularne tahikardije i iznenadne smrti, zabilježeni su tijekom primjene mirtazapina nakon stavljanja u promet. Većina slučajeva koja se pojavila je bila povezana s predoziranje ili u bolesnika koji imaju druge faktore rizika za produljenje QT intervala, uključujući istodobnu uporabu lijekova koji produljuju korigirani QT interval (QTc) (vidjeti dijelove 4.5. i 4.9.). Potreban je oprez kod propisivanja mirtazapina u bolesnika s poznatom kardiovaskularnom bolešću ili produljenjem QT intervala u obiteljskoj povijesti bolesti, kao i kod istodobnog uzimanja drugih lijekova koji produljuju korigirani QT interval (QTc).

Teške kožne nuspojave

Teške kožne nuspojave (engl. *severe cutaneous adverse reactions*, SCARs), uključujući Stevens-Johnsonov sindrom (SJS), toksičnu epidermalnu nekrolizu (TEN), reakciju na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS), bulozni dermatitis i multiformni eritem, koje mogu biti opasne po život ili smrtonosne, prijavljene su u vezi s liječenjem mirtazapinom.

Ako se pojave znakovi i simptomi koji upućuju na te reakcije, primjenu lijeka mirtazapin treba odmah prekinuti.

Ako je bolesnik razvio neku od tih reakcija uz primjenu mirtazapina, u tog bolesnika se ni u kojem trenutku ne smije ponovno započeti liječenje mirtazapinom.

Hiponatremija

Hiponatremija je zabilježena vrlo rijetko kod upotrebe mirtazapina, vjerojatno zbog neodgovarajućeg izlučivanja antidiuretičkog hormona (SIADH, sindrom neodgovarajućeg izlučivanja antidiuretskog hormona). Potreban je oprez u rizičnih bolesnika, poput starijih bolesnika ili bolesnika istodobno liječenih lijekovima za koje je poznato da izazivaju hiponatremiju.

Serotoninski sindrom

Interakcija sa serotonergičnim djelatnim tvarima: serotoninski sindrom može se pojaviti kod istodobne primjene selektivnih inhibitora ponovne pohrane serotonina (SSRI, od engl. *selective serotonin reuptake inhibitors*) i drugih serotonergičnih djelatnih tvari (vidjeti dio 4.5.). Simptomi serotoninskog sindroma mogu biti hipertermija, rigidnost, mioklonus, nestabilnost autonomnog živčanog sustava s mogućim brzim promjenama vitalnih znakova, promjene mentalnog statusa koje obuhvaćaju konfuziju, razdražljivost i ekstremnu agitaciju koja progredira u delirij i komu. Potreban je oprez i pažljivije praćenje stanja bolesnika kada se ove djelatne tvari primjenjuju u kombinaciji s mirtazapinom. Liječenje mirtazapinom mora se prekinuti ako dođe do pojave navedenih simptoma te se mora započeti sa simptomatskim liječenjem. Iz iskustva nakon stavljanja lijeka u promet, čini se da se serotoninski sindrom pojavljuje vrlo rijetko u bolesnika liječenih samo s mirtazapinom (vidjeti dio 4.8.).

Stariji bolesnici

Stariji bolesnici su često osjetljiviji, posebice na nuspojave antidepresiva. Tijekom kliničkog ispitivanja s mirtazapinom, nuspojave nisu zabilježene s većom učestalošću u starijih bolesnika nego u drugim dobnim skupinama.

Laktoza

Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

Natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Farmakodinamičke interakcije

- Mirtazapin se ne smije istodobno primjenjivati s inhibitorima MAO ili unutar dva tjedna od prekida terapije s inhibitorima MAO (monoaminooksidaze). Suprotno, oko dva tjedna treba proći nakon prekida primjene mirtazapina prije nego se bolesnici mogu liječiti inhibitorima MAO (vidjeti dio 4.3.).
- Nadalje, kao i kod SSRI, istodobna primjena s drugim serotonergičnim djelatnim tvarima (L- triptofan, triptani, buprenorfin, tramadol, linezolid, metilen plavo, SSRI, venlafaksin, litij i Gospina trava – *Hypericum perforatum* – pripravci) može dovesti do pojave učinaka povezanih sa serotoninom (serotoninskog sindroma; vidjeti dio 4.4.). Savjetuje se oprez i pažljiva klinička kontrola kada se ove djelatne tvari kombiniraju s mirtazapinom.
- Mirtazapin može povećati sedativni učinak benzodiazepina i drugih sedativa (ponajprije većine antipsihotika, antagonista antihistamina H₁, opioida). Potreban je oprez pri propisivanju ovih lijekova s mirtazapinom.
- Mirtazapin može povećati depresivni učinak alkohola na središnji živčani sustav. Bolesnicima se stoga savjetuje izbjegavanje konzumacije alkoholnih pića pri uzimanju mirtazapina.
- Mirtazapin je u dozi od 30 mg jednom dnevno uzrokovao malo ali statistički značajno povećanje u internacionalno standardiziranom vremenskom rasponu pretvaranja protrombina u trombin (INR) u ispitanika liječenih varfarinom. Budući da se kod viših doza mirtazapina izrazitiji učinci ne mogu isključiti, savjetuje se nadzirati INR u slučaju istodobnog liječenja varfarinom i mirtazapinom.
- rizik od produljenja QT intervala i/ili ventrikularnih aritmija (npr. *torsades de pointes*) može se povećati istodobnom primjenom lijekova koji produljuju korigirani QT interval (QTc) (npr. neki antipsihotici i antibiotici).

Farmakokinetičke interakcije

- Karbamazepin i fenitoin, induktori enzima CYP3A4, dvostruko povećavaju klirens mirtazapina, rezultirajući smanjenjem prosječne koncentracije mirtazapina u plazmi od 60% odnosno 45%. Kada se karbamazepin ili drugi induktor metabolizma jetre (kao što je rifampicin) dodaje terapiji mirtazapinom, možda će se trebati povećati doza mirtazapina. Ako se liječenje takvim lijekom prekida, možda će biti potrebno smanjiti dozu mirtazapina.
- Istodobna primjena ketokonazola, potentnog inhibitora CYP3A4, povećat će vršne razine u plazmi i AUC mirtazapina za približno 40%, odnosno 50%.
- Kada se cimetidin (slabi inhibitor CYP1A2, CYP2D6 i CYP3A4) primjenjuje s mirtazapinom, srednje koncentracije mirtazapina u plazmi mogu se povećati za više od 50%. Potreban je oprez te će možda trebati smanjiti dozu kod istodobne primjene mirtazapina s potentnim inhibitorima CYP3A4, inhibitorima HIV proteaze, azolnim antimikoticima, eritromicinom, cimetidinom ili nefazodonom.
- Ispitivanja interakcija nisu ukazala na relevantne farmakokinetičke učinke prilikom istodobne primjene mirtazapina s paroksetinom, amitriptilinom, risperidonom ili litijem.

Pedijatrijska populacija

Ispitivanja interakcija provedena su samo u odraslih osoba.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Ograničeni podaci primjene u trudnica ukazuju da mirtazapin ne uzrokuje kongenitalne malformacije.

Ispitivanja u životinja nisu pokazala nikakve teratogene učinke od kliničke važnosti, no uočena je razvojna toksičnost u potomstva (vidjeti dio 5.3.).

Epidemiološki podaci navode da upotreba selektivnih inhibitora ponovne pohrane serotonina (SSRI) u trudnoći, posebice u kasnijoj fazi trudnoće, može povećati rizik pojave perzistentne pulmonalne hipertenzije novorođenčadi (PPHN). Iako ne postoje ispitivanja koja su istražila povezanost PPHN i liječenja mirtazapinom, potencijalni rizik se ne može isključiti, uzimajući u obzir mehanizam djelovanja (povišene vrijednosti serotonina).

Potreban je oprez kod propisivanja ovog lijeka trudnicama. Ako se mirtazapin primjenjuje do, ili nedugo prije porođaja, tada se preporučuje postnatalno praćenje novorođenčeta kako bi se na vrijeme uočili mogući učinci zbog prekida terapije.

Dojenje

Ispitivanja u životinja i ograničeni podaci primjene u ljudi pokazali su da se mirtazapin izlučuje u vrlo malim količinama u majčino mlijeko. Odluka o nastavljanju/prekidu dojenja ili nastavljanju/prekidu terapije lijekom Mirzaten treba se donijeti uzimajući u obzir korist dojenja za dijete i korist terapije lijekom Mirzaten za majku.

Plodnost

Nekliničke studije reproduktivne toksičnosti na životinjama nisu pokazale nikakve učinke na plodnost.

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Mirzaten ima blagi ili umjereni utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Mirzaten može utjecati na koncentraciju i pozornost (posebno u početnoj fazi liječenja). Bolesnici u vrijeme liječenja trebaju izbjegavati obavljanje potencijalno opasnih zadataka za koje je potrebna dobra koncentracija i pozornost (ako im je ista oštećena primjenom Mirzaten), poput upravljanja motornim vozilima ili radnim strojevima.

4.8. Nuspojave

Depresivni bolesnici imaju brojne znakove i simptome koji su izraz same bolesti. Zato je ponekad teško biti siguran koji su simptomi posljedica same bolesti, a koji su posljedica liječenja mirtazapinom.

Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće zabilježene nuspojave, koje se pojavljuju u više od 5% bolesnika liječenih mirtazapinom u randomiziranim placebom kontroliranim kliničkim ispitivanjima (vidjeti tablicu) su: somnolencija, sedacija, suha usta, povećanje tjelesne težine, povećani apetit, omaglica i umor.

Teške kožne nuspojave (SCARs), uključujući Stevens-Johnsonov sindrom (SJS), toksičnu epidermalnu nekrolizu (TEN), reakciju na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS), bulozni dermatitis i multififormni eritem prijavljene su u vezi s liječenjem mirtazapinom (vidjeti dio 4.4.).

Tablični prikaz nuspojava

Sva randomizirana placebom kontrolirana klinička ispitivanja u bolesnika (uključujući i druge indikacije osim epizoda teške depresije) analizirana su s obzirom na nuspojave kod liječenja mirtazapinom. Meta-analiza je obuhvaćala 20 kliničkih ispitivanja s planiranim trajanjem liječenja od 12 tjedana, a uključila je 1501 bolesnika (134 bolesnik-godina) koji su primali dozu mirtazapina do 60 mg te 850 bolesnika (79 bolesnik-godina) koji su dobivali placebo. Faze produživanja ovih kliničkih ispitivanja isključena su kako bi se održala usporedivost liječenja s placebom.

Tablica 1 pokazuje učestalost nuspojava koje su se pojavile u kliničkim ispitivanjima statistički znatno češće tijekom liječenja mirtazapinom nego s placebom, s dodanim nuspojavama iz spontanog prijavljivanja. Učestalost nuspojava iz spontanog prijavljivanja je zasnovana na stopi prijavljivanja

ovih nuspojava u kliničkim ispitivanjima. Učestalost nuspojava iz spontanog prijavljivanja za koje nisu uočeni slučajevi u randomiziranim placebom kontroliranim kliničkim ispitivanjima s mirtazapinom, klasificirana je kao 'nepoznato'.

Tablica 1. Nuspojave mirtazapina

Organski sustavi	Vrlo često (≥1/10)	Često (≥1/100 i <1/10)	Manje često (≥1/1000 i <1/100)	Rijetko (≥1/10 000 i <1/1000)	Nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)
<i>Poremećaji krvi i limfnog sustava</i>					Supresija koštane srži (granulocitopenija, agranulocitoza, aplastična anemija, trombocitopenija) Eozinofilija
<i>Endokrini poremećaji</i>					Neodgovarajuće lučenje antidiuretskog hormona, Hiperprolaktinemija (i povezani simptomi galaktoreja i ginekomastija)
<i>Poremećaji metabolizma i prehrane</i>	Povećanje tjelesne mase ¹ Povećani apetit ¹				Hiponatremija
<i>Psijhijatrijski poremećaji</i>		Abnormalni snovi Konfuzija Anksioznost ^{2,5} Nesanica ^{3,5}	Noćne more ² Manija Agitacija ² Halucinacije Psihomotorni nemir (uključujući akatiziju, hiperkineziju)	Agresivnost	Suicidalna razmišljanja ⁶ Suicidalno ponašanje ⁶ Somnambulizam
<i>Poremećaji živčanog sustava</i>	Somnolencija ^{1,4} Sedacija ^{1,4} Glavobolja ²	Letargija ¹ Omaglica Tremor Amnezija ⁷	Parestezija ² Nemir nogu Sinkopa	Mioklonus	Konvulzije (inzulti) Serotoninski sindrom Oralna parestezija Dizartrija
<i>Krvožilni poremećaji</i>		Ortostatska hipotenzija	Hipotenzija ²		
<i>Poremećaji probavnog sustava</i>	Suha usta	Mučnina ³ Proljev ² Povraćanje ² Konstipacija ¹	Oralna hipoestezija	Pankreatitis	Edem usta Pojačana salivacija
<i>Poremećaji jetre i žuči</i>				Povišene aktivnosti serumskih transaminaza	
<i>Poremećaji kože i potkožnog</i>		Egzantem ²			Stevens-Johnsonov sindrom Bulozni dermatitis

Organski sustavi	Vrlo često (≥1/10)	Često (≥1/100 i <1/10)	Manje često (≥1/1000 i <1/100)	Rijetko (≥1/10 000 i <1/1000)	Nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)
<i>tkiva</i>					Erythema multiforme Toksična epidermalna nekroliza Reakcija na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS)
<i>Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva</i>		Artralgija Mialgija Bol u leđima ¹			Rabdomioliza
<i>Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava</i>					Retencija urina
<i>Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki</i>					Prijapizam
<i>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene</i>		Periferni edem ¹ Umor			Generalizirani edem Lokalizirani edem
<i>Pretrage</i>					Povišene vrijednosti kreatin kinaze

¹ U kliničkim ispitivanjima te nuspojave pojavile su se statistički znatno češće tijekom liječenja mirtazapinom nego kod primanja placeba.

² U kliničkim ispitivanjima te nuspojave pojavile su se češće tijekom primanja placeba nego liječenja mirtazapinom, međutim ta češća učestalost nije bila statistički značajna.

³ U kliničkim ispitivanjima te nuspojave pojavile su se statistički znatno češće tijekom primanja placeba nego kod liječenja mirtazapinom.

⁴ N.B. smanjenja doze uglavnom ne dovode do manje somnolencije/sedacije, ali mogu ugroziti antidepresivnu učinkovitost.

⁵ Općenito, nakon liječenja antidepresivima mogu se razviti ili pogoršati anksioznost i nesanica (koje mogu biti simptomi depresije). Tijekom liječenja mirtazapinom zabilježeni su razvoj ili pogoršanje anksioznosti i nesаницe.

⁶ Slučajevi suicidalnih ideja i suicidalnog ponašanja zabilježeni su tijekom liječenja mirtazapinom ili ubrzo nakon prekida terapije (vidjeti dio 4.4.).

⁷ U većini slučajeva bolesnici su se oporavili nakon prestanka uzimanja lijeka.

U laboratorijskim pretragama tijekom kliničkih ispitivanja uočena su prolazna povećanja transaminaza i gama-glutamil transferaza (međutim povezane nuspojave nisu bile zabilježene statistički značajno češće tijekom liječenja mirtazapinom u usporedbi s placebom).

Pedijatrijska populacija

Sljedeće nuspojave su često zabilježene u kliničkim ispitivanjima u djece: porast tjelesne težine, urtikarija i hipertrigliceridemija (također vidjeti dio 5.1.).

Prijavlivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9. Predoziranje

Dosadašnje iskustvo vezano za predoziranje samim mirtazapinom ukazuje da su simptomi uglavnom blagi. Zabilježena je depresija središnjeg živčanog sustava s dezorijentacijom i produljenom sedacijom, zajedno s tahikardijom i blagom hiper- ili hipotenzijom. Međutim, kod doza znatno većih od terapijskih postoji mogućnost puno ozbiljnijeg ishoda (uključujući smrtnost), posebno kod istodobnog predoziranja i drugim lijekovima. U ovim situacijama prijavljeni su i slučajevi produljenja QT intervala i *torsade de pointes*.

U slučaju predoziranja trebaju se provesti odgovarajuće simptomatske mjere liječenja te mjere za održavanje vitalnih funkcija. Potrebno je praćenje EKG-a. Aktivni ugljen ili gastrična lavaža također se moraju uzeti u obzir.

Pedijatrijska populacija

Odgovarajuće mjere, kako je opisano za odrasle, potrebno je poduzeti u slučaju predoziranja u pedijatriji.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: psihoanaleptici, ostali antidepresivi, ATK oznaka: N06AX11

Mehanizam djelovanja/farmakodinamički učinci

Mirtazapin je centralno aktivni presinaptički α_2 -antagonist koji povećava centralnu noradrenergičnu i serotonergičnu neurotransmisiju. Povećanje serotonergične neurotransmisije specifično je posredovano preko 5-HT₁ receptora, jer su 5-HT₂ i 5-HT₃ receptori blokirani mirtazapinom. Pretpostavlja se da oba enantiomera mirtazapina pridonose antidepresivnom djelovanju, S(+) enantiomer blokiranjem α_2 i 5-HT₂ receptora, a R(-) enantiomer blokiranjem 5-HT₃ receptora.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Histaminsko H₁-antagonističko djelovanje mirtazapina povezano je s njegovim sedativnim svojstvima. Praktički nema antikolinergičkog djelovanja, a kod terapijskih doza ima samo ograničene učinke (npr. ortostatska hipotenzija) na kardiovaskularni sustav.

Učinak mirtazapina na QT_c interval ispitivan je primjenom uobičajene doze od 45 mg i suprateapijske doze od 75 mg u randomiziranoj, placebom i moksifloksacinom kontroliranoj kliničkoj studiji koja je uključivala 54 zdrava dobrovoljca. Linearno modeliranje e-maxa pokazalo je da je produljenje QT_c intervala ostalo ispod praga koji se smatra klinički značajnim (vidjeti dio 4.4.).

Pedijatrijska populacija

Dva randomizirana, dvostruko slijepa, placebom kontrolirana ispitivanja u djece između 7 i 18 godina starosti, koja boluju od teške depresije (n=259), primjenom fleksibilnog doziranja tijekom prva 4 tjedna (15 do 45 mg mirtazapina), nakon koje je slijedilo fiksno doziranje (15, 30 ili 45 mg mirtazapina) kroz iduća 4 tjedna, nisu pokazala značajne razlike između mirtazapina i placeba u odnosu na primaran i sekundaran ishod liječenja. Značajan porast tjelesne mase ($\geq 7\%$) zabilježen je u 48,8% ispitanika koji su primali mirtazapin prema 5,7% ispitanika koji su primali placebo. Također su često zabilježene i urtikarija (11.8% naspram 6.8%) i hipertrigliceridemija (2.9% naspram 0%).

5.2. Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Nakon oralne primjene lijeka Mirzaten, aktivna tvar mirtazapin brzo se i dobro apsorbira (bioraspoloživost $\approx 50\%$), dostižući vršnu razinu u plazmi nakon otprilike dva sata. Unos hrane nema utjecaj na farmakokinetiku mirtazapina.

Distribucija

Vežanje mirtazapina na proteine plazme je oko 85%.

Biotransformacija

Glavni putevi biotransformacije su demetilacija i oksidacija, nakon čega slijedi konjugacija. *In vitro* podaci iz ljudskih jetrenih mikrosoma pokazuju da su citokrom P450 enzimi CYP2D6 i CYP1A2 uključeni u stvaranje 8-hidroksi metabolita mirtazapina, dok se CYP3A4 smatra odgovornim za stvaranje N-demetil i N-oksida metabolita. Metabolit demetil je farmakološki aktivan te izgleda da ima isti farmakokinetički profil kao i početni spoj.

Eliminacija

Mirtazapin se opsežno metabolizira i izlučuje putem urina i fecesa unutar nekoliko dana. Srednje poluvrijeme eliminacije je 20-40 sati; povremeno je zabilježeno i duže poluvrijeme eliminacije, do 65 sati, a kraće poluvrijeme zapaženo je u mlađih muškaraca. Poluvrijeme eliminacije opravdava doziranje jednom dnevno. Stanje dinamičke ravnoteže postiže se nakon 3-4 dana, nakon čega nema daljnje kumulacije.

Linearnost/nelinearnost

Mirtazapin pokazuje linearnu farmakokinetiku unutar preporučenog raspona doze.

Posebne populacije

Klirens mirtazapina može se smanjiti zbog oštećenja bubrega ili jetre.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti, kancerogenosti, reproduktivne i razvojne toksičnosti.

U ispitivanjima reproduktivne toksičnosti na štakorima i kunićima nisu uočeni teratogeni učinci. Kod dvostruko veće sustavne izloženosti u usporedbi s maksimalnom terapijskom izloženosti u ljudi došlo je do povećanih postimplantacijskih gubitaka, smanjenja porođajne težine te smanjenog preživljavanja mladunčadi tijekom prva tri dana laktacije u štakora.

Mirtazapin nije bio genotoksičan u nizu ispitivanja mutacija gena te kromosomskih i DNA oštećenja. Tumori štitnjače nađeni u ispitivanju kancerogenosti u štakora i hepatocelularne neoplazme nađene u ispitivanju kancerogenosti u miševa smatraju se negenotoksičnim reakcijama specifičnim za vrstu koje su povezane s dugotrajnom terapijom visokim dozama induktora jetrenih enzima.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

Jezgra:

laktoza hidrat

celuloza, prah

natrijev škroboglikolat

kukuruzni škrob, prethodno geliran

silicijev dioksid, koloidni, bezvodni
magnezijev stearat

Film ovojnica 30 mg:

hipromeloza
titanijev dioksid (E171)
željezov oksid, crveni (E172)
željezov oksid, žuti (E172)
talk
makrogol 6000

Film ovojnica 45 mg:

hipromeloza
titanijev dioksid (E171)
talk
makrogol 6000

6.2. Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3. Rok valjanosti

5 godina

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

Bijeli blister (PVC/PVDC//Al): 30, 60, 90 filmom obloženih tableta, u kutiji.

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva za zbrinjavanje.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

KRKA - FARMA d.o.o., Radnička cesta 48, 10 000 Zagreb

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Mirzaten 30 mg filmom obložene tablete: HR-H-042691540
Mirzaten 45 mg filmom obložene tablete: HR-H-113219786

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 14.10.2005.
Datum posljednje obnove odobrenja: 08.10.2021.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

11. siječnja 2022.