

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

CALIXTA 15 mg filmom obložene tablete
CALIXTA 30 mg filmom obložene tablete
CALIXTA 45 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

CALIXTA 15 mg filmom obložena tableta sadrži 15 mg mirtazapina.
CALIXTA 30 mg filmom obložena tableta sadrži 30 mg mirtazapina.
CALIXTA 45 mg filmom obložena tableta sadrži 45 mg mirtazapina.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom

CALIXTA 15 mg filmom obložena tableta sadrži 44,4 mg laktoza hidrata.
CALIXTA 30 mg filmom obložena tableta sadrži 88,8 mg laktoza hidrata.
CALIXTA 45 mg filmom obložena tableta sadrži 133,2 mg laktoza hidrata.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta.

CALIXTA 15 mg filmom obložena tableta je žuta, eliptična, bikonveksna filmom obložena tableta s urezom na jednoj strani, duljine 9,1 mm i širine 4,6 mm. Tableta se može razdijeliti na jednake doze.

CALIXTA 30 mg filmom obložena tableta je crveno-smeđa, eliptična, bikonveksna filmom obložena tableta s urezom na jednoj strani, duljine 12,1 mm i širine 6,1 mm. Tableta se može razdijeliti na jednake doze.

CALIXTA 45 mg filmom obložena tableta je bijela, eliptična, bikonveksna filmom obložena tableta, duljine 14,1 mm i širine 7,1 mm.

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

Odrasli

Učinkovita dnevna doza je uobičajeno između 15 i 45 mg.

Liječenje se započinje dozom od 15 ili 30 mg.

Mirtazapin počinje pokazivati svoj učinak općenito nakon 1 do 2 tjedna liječenja. Liječenje s primjerenom dozom bi trebalo rezultirati pozitivnim odgovorom unutar 2 do 4 tjedna. Ako rezultat liječenja nije zadovoljavajući, tada se doza može povećati do najveće preporučene doze. Ako nema odgovarajućeg učinka unutar daljnjih 2 do 4 tjedna, tada se liječenje treba prekinuti.

Bolesnici s depresijom moraju se liječiti kroz period od barem 6 mjeseci kako bi se osiguralo da više nemaju nikakvih simptoma bolesti.

Preporučuje se postupan prekid liječenja s mirtazapinom kako bi se izbjegli simptomi ustezanja (vidjeti dio 4.4.).

Stariji bolesnici

Početna doza je jednaka onoj kod odraslih. Kod starijih bolesnika dozu treba povećavati pod strogim nadzorom, kako bi se postigao zadovoljavajući i siguran klinički odgovor.

Bolesnici s poremećenom funkcijom bubrega

U bolesnika sa srednje do teško poremećenom funkcijom bubrega (klirens kreatinina <40 ml/min), izlučivanje mirtazapina može biti smanjeno. To treba imati na umu kod propisivanja mirtazapina ovoj skupini bolesnika (vidjeti dio 4.4.).

Bolesnici s poremećenom funkcijom jetre

U bolesnika s poremećenom funkcijom jetre izlučivanje mirtazapina može biti smanjeno, što treba imati na umu kod propisivanja mirtazapina, osobito u bolesnika s teškim oštećenjem jetre, jer ne postoje klinička ispitivanja u ovoj skupini bolesnika (vidjeti dio 4.4.).

Pedijatrijska populacija

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

Način primjene

Mirtazapin ima poluvrijeme eliminacije od 20 do 40 sati te je zato pogodan za primjenu jednom dnevno. Preporučljivo ga je uzimati kao jednokratnu dozu prije odlaska na noćni počinak. Mirtazapin se također može primijeniti u dvije podijeljene doze (jednom ujutro i jednom navečer, s time da se veća doza uzme navečer).

Tablete su namijenjene za primjenu kroz usta, uz tekućinu, tako da se progutaju bez žvakanja.

4.3. Kontraindikacije

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

Kontraindicirana je istovremena primjena s inhibitorima monoaminooksidaze (MAO) (vidjeti dio 4.5.).

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Pedijatrijska populacija

Mirtazapin se ne smije primjenjivati u terapiji djece i adolescenata mlađih od 18 godina. Suicidalno ponašanje (pokušaj suicida i suicidalne misli) kao i neprijateljstvo (izražena agresivnost, protivljenje i bijes) u kliničkim ispitivanjima češće je uočeno u djece i adolescenata koji su liječeni antidepressivima u odnosu na djecu i adolescente koji su dobivali placebo. Ako se liječnik u slučaju kliničke potrebe ipak odluči za liječenje mirtazapinom, bolesnika je potrebno pomno pratiti u slučaju pojave suicidalnih simptoma. Dosadašnjim kliničkim ispitivanjima nije dokazana djelotvornost i dugotrajna neškodljivost mirtazapina u djece i adolescenata mlađih od 18 godina u pogledu rasta, razvoja i sazrijevanja.

Suicid/suicidalne misli ili kliničko pogoršanje

Depresija je povezana s povećanim rizikom pojave suicidalnih misli, samoozljeđivanja i suicida (suicidalni događaji). Taj rizik postoji dok ne dođe do značajne remisije bolesti. Kako do poboljšanja ne mora doći tijekom prvih nekoliko tjedana liječenja ili više, bolesnike treba pažljivo pratiti dok ne dođe do poboljšanja. Opće je kliničko iskustvo da rizik suicida raste u ranim fazama oporavka.

Bolesnici s poviješću suicidalnih događaja ili oni koji pokazuju značajan stupanj suicidalnih ideja prije početka liječenja, obično imaju veći rizik pojave suicidalnih misli ili pokušaja pa ih je tijekom liječenja potrebno pažljivo pratiti. Meta-analiza placebo kontroliranih kliničkih ispitivanja antidepressiva u odraslih bolesnika s psihičkim poremećajima, pokazala je veći rizik suicidalnog ponašanja u bolesnika mlađih od 25 godina koji su bili na terapiji antidepressivima u odnosu na one koji su dobivali placebo.

Potrebno je pomno nadziranje bolesnika na terapiji antidepresivima, osobito onih s visokim rizikom i to posebno na početku terapije i nakon promjena doze. Bolesnike (i njegovatelje bolesnika) treba upozoriti na potrebu praćenja pojave bilo kakvog kliničkog pogoršanja, suicidalnog ponašanja ili razmišljanja, kao i neobičnih promjena u ponašanju te odmah zatražiti savjet liječnika u slučaju pojave takvih simptoma.

Obzirom na mogućnost suicida, osobito u početku liječenja, bolesniku treba dati samo ograničen broj tableta mirtazapina kako bi se smanjio rizik od predoziranja.

Depresija koštane srži

Zabilježena je pojava depresije koštane srži tijekom liječenja s tabletama mirtazapina, koja se obično manifestira kao granulocitopenija ili agranulocitoza. Rijetko je zabilježena reverzibilna agranulocitoza u kliničkim ispitivanjima s mirtazapinom. U postmarketinškom razdoblju vrlo rijetko su uočeni slučajevi agranulocitoze s mirtazapinom, uglavnom reverzibilne prirode, ali u nekim slučajevima sa smrtnim ishodom. Smrtni slučajevi uglavnom su zabilježeni u bolesnika starijih od 65 godina. Liječnik mora obratiti pozornost na simptome kao što su povišena tjelesna temperatura, grlobolja, stomatitis ili druge znakove infekcije. Kada se takvi simptomi pojave, liječenje se mora prekinuti i napraviti pretragu krvne slike.

Žutica

U slučaju pojave žutice, liječenje mirtazapinom treba prekinuti.

Stanja kod kojih je potreban nadzor

Pažljivo doziranje, redovna i stroga kontrola je potrebna u bolesnika s:

- epilepsijom i organskim sindromom mozga. Iako kliničko iskustvo pokazuje da su epileptički napadaji rijetki tijekom liječenja mirtazapinom, liječenje treba, kao i s ostalim antidepresivima, započeti oprezno u bolesnika s epilepsijom u anamnezi. Liječenje treba prekinuti u svih bolesnika u kojih se javljaju napadaji ili se povećava njihova učestalost.
- poremećenom funkcijom jetre. Nakon jednokratne oralne doze od 15 mg mirtazapina, izlučivanje mirtazapina je smanjeno za otprilike 35% u bolesnika s blagim do srednje teškim oštećenjem jetre, u usporedbi s osobama čija je funkcija jetre uredna. Prosječna koncentracija mirtazapina u plazmi bila je povišena za otprilike 55%.
- poremećenom funkcijom bubrega. Nakon jednokratne oralne doze od 15 mg mirtazapina u bolesnika sa srednje teškim (klirens kreatinina <40 ml/min) i teškim (klirens kreatinina ≤ 10 ml/min) oštećenjem funkcije bubrega, izlučivanje mirtazapina je bilo smanjeno za približno 30%, odnosno 50%, u usporedbi sa zdravim osobama. Prosječna koncentracija mirtazapina u plazmi bila je povišena za približno 55%, odnosno za 115%. U bolesnika s blagim oštećenjem bubrežne funkcije (klirens kreatinina <80 ml/min) nisu uočene značajne razlike u usporedbi s kontrolnom skupinom.
- bolestima srca, npr. smetnjama provođenja, anginom pektoris i nedavnim infarktom miokarda, kod kojih su potrebne uobičajene mjere opreza i pažljiva primjena konkomitantnih lijekova
- niskim krvnim tlakom
- šećernom bolešću. Kod bolesnika sa šećernom bolešću, antidepresivi mogu poremetiti kontrolu glikemije. Potrebno je pažljivo praćenje i po potrebi prilagođavanje doze inzulina i/ili oralnih hipoglikemika.

Kao i kod drugih antidepresiva, treba paziti na sljedeće:

- kad primjenjujemo antidepresive u bolesnika sa shizofrenijom ili drugim psihotičnim poremećajima jer može doći do pogoršanja psihotičnih simptoma; paranoidne misli se mogu pojačati.
- tijekom liječenja depresivne faze bipolarnog poremećaja (manično-depresivne psihoze) jer može prijeći u maničnu fazu. Bolesnike s poviješću manije/hipomanije treba pomno pratiti. Terapiju mirtazapinom treba prekinuti ako bolesnik uđe u maničnu fazu.
- iako primjena mirtazapina ne izaziva ovisnost, postmarketinško iskustvo pokazuje da nagli prekid nakon dugotrajne primjene može ponekad uzrokovati simptome ustezanja. Većina tih reakcija su blage i prolazne. Među različitim simptomima ustezanja najčešće su prijavljivani omaglica, agitacija, anksioznost, mučnina i glavobolja. Iako su navedeni kao simptomi ustezanja, valja uzeti u

obzir da ti simptomi mogu proizlaziti i iz podležće bolesti. Kao što je navedeno u dijelu 4.2. preporučuje se postupan prekid terapije s mirtazapinom.

- potreban je oprez u bolesnika sa smetnjama pri mokrenju, npr. hipertrofiji prostate i u bolesnika s akutnim glaukomom uskog kuta i povišenim intraokularnim tlakom (iako ne bi trebalo očekivati smetnje jer lijek ima vrlo slabo antikolinergičko djelovanje).
- u bolesnika s akatizijom/psihomotornim nemirom, upotreba antidepresiva povezuje se s razvojem akatizije koju karakterizira subjektivno neugodni ili stresni nemir i potreba za kretanjem, često praćen nemogućnošću mirnog sjedenja ili stajanja. Vjerojatnost pojave takvih simptoma veća je u prvih nekoliko tjedana liječenja. U bolesnika kod kojih se razviju takvi simptomi, povećanje doze moglo bi biti štetno.
- slučajevi produljenja QT intervala, *torsades de pointes*, ventrikularne tahikardije i iznenadne smrti, zabilježeni su tijekom postmarketinškog korištenja mirtazapina. Većina slučajeva koja se pojavila je povezana s predoziranjem 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 povijesti bolesti, kao i kod istodobnog uzimanja drugih lijekova koji produljuju korigirani QT interval (QTc).

Hiponatrijemija

Hiponatrijemija, vjerojatno izazvana neadekvatnim lučenjem antidiuretskog hormona, vrlo je rijetko zabilježena tijekom primjene mirtazapina. Potreban je oprez u rizičnih bolesnika kao što su stariji bolesnici ili bolesnici koji se istovremeno liječe preparatima za koje je poznato da izazivaju hiponatrijemiju.

Serotoninski sindrom

Interakcija sa serotonergičkim djelatnim tvarima: serotoninski sindrom može se javiti kada se selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina (SSRI) istovremeno koriste s drugim serotonergičkim djelatnim tvarima (vidjeti dio 4.5.). Simptomi serotoninskog sindroma su hipertermija, mišićna rigidnost, mioklonus, nestabilnost autonomnog živčanog sustava s mogućom brзом fluktuacijom vitalnih znakova, promjene mentalnog statusa koje uključuju konfuziju, razdražljivost, i krajnju agitaciju koja može napredovati do delirijuma i kome. Potreban je oprez i pažljivije praćenje stanja bolesnika kada se ove djelatne tvari primjenjuju u kombinaciji s mirtazapinom. Liječenje s mirtazapinom mora se prekinuti ako dođe do pojave navedenih simptoma te se mora započeti sa simptomatskim liječenjem. Iz postmarketinškog iskustva vidi se da do serotoninskog sindroma dolazi vrlo rijetko u bolesnika koji se liječe samo s mirtazapinom (vidjeti dio 4.8.).

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.

Stariji bolesnici

Stariji bolesnici su često osjetljiviji, što se posebno odnosi na nuspojave antidepresiva. Tijekom kliničkih ispitivanja s mirtazapinom, nuspojave nisu zabilježene s većom učestalošću u starijih bolesnika nego u drugim dobnim skupinama.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom

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

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Farmakodinamičke interakcije

Mirtazapin se ne smije primjenjivati istodobno s MAO inhibitorima, niti unutar 2 tjedna po prestanku liječenja MAO inhibitorima. U obrnutom redoslijedu, treba proći otprilike dva tjedna prije nego bolesnici liječeni mirtazapinom mogu biti liječeni s MAO inhibitorima (vidjeti dio 4.3.). Osim toga, kao i sa SSRI, istodobna primjena s drugim serotonergičkim djelatnim tvarima (L-triptofan, triptani, tramadol, linezolid, metilen plavo, SSRI, venlafaksin, litij, gospina trava ili *Hypericum perforatum*, buprenorfin, nalokson) može izazvati neželjeni serotoninski učinak (serotoninski sindrom: vidjeti dio 4.4.). Potrebno je savjetovati oprez i pomno kliničko praćenje kada se te djelatne tvari kombiniraju s mirtazapinom.

Mirtazapin može povećati sedativni učinak benzodiazepina i drugih sedativa (većine antipsihotika, antihistaminskih H1 antagonista, opioida) te treba biti oprezan kod istodobne primjene ovih lijekova.

Mirtazapin može povećati depresivno djelovanje alkohola na središnji živčani sustav, te bolesnicima treba preporučiti izbjegavanje konzumiranja alkohola tijekom liječenja mirtazapinom.

Mirtazapin je u dozi od 30 mg jednom na dan uzrokovao mali, ali statistički značajan porast internacionalno normaliziranog omjera (INR) u osoba liječenih varfarinom. Kako se kod većih doza mirtazapina ne može isključiti izraženiji učinak, preporučuje se praćenje INR-a 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 CYP3A4, gotovo su dvostruko povisili klirens mirtazapina što je rezultiralo smanjenjem prosječne koncentracije mirtazapina u plazmi za 60%, odnosno za 45%. Kada se karbamazepin, ili bilo koji induktor metabolizma jetre (npr. rifampicin) doda terapiji mirtazapinom, može se javiti potreba povećanja doze mirtazapina. Ako se pak liječenje takvim lijekom prekine, može se ukazati potreba za smanjenjem doze mirtazapina.

Istodobna primjena ketokonazola, jakog inhibitora CYP3A4, povećala je vršne koncentracije u plazmi za približno 40%, a površinu ispod krivulje (AUC) mirtazapina za približno 50%.

Kod istodobne primjene cimetidina (slabog inhibitora CYP1A2, CYP2D6 i CYP3A4) s mirtazapinom, srednja vrijednost koncentracije mirtazapina može se povećati za više od 50%. Potreban je oprez i eventualno sniženje doza kad se mirtazapin primjenjuje istodobno s jakim CYP3A4 inhibitorima, inhibitorima HIV proteaze, azolnim antimikoticima, eritromicinom, cimetidinom, ili nefazodonom.

Ispitivanja interakcija nisu otkrila nikakve značajne farmakokinetičke učinke pri istodobnoj primjeni mirtazapina s paroksetinom, amitriptilinom, risperidonom ili litijem.

Pedijatrijska populacija

Ispitivanja interakcija provedena su samo na odraslim osobama.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Ograničeni podaci o upotrebi mirtazapina u trudnica ne ukazuju na povećani rizik pojave kongenitalnih malformacija. Ispitivanja na životinjama nisu pokazala teratogeni učinak koji bi bio klinički relevantan, no uočena je toksičnost u razvoju potomstva (vidjeti dio 5.3.).

Epidemiološki podaci pokazuju da primjena inhibitora ponovne pohrane serotonina (SSRI) u trudnoći, a naročito u kasnoj trudnoći, može povećati rizik od perzistentne plućne hipertenzije u novorođenčadi (PPHN). Iako, niti jedna studija nije proučavala povezanost PPHN i liječenja s mirtazapinom, treba uzeti u obzir da postoji potencijalni rizik u odnosu na mehanizam reakcije (povišene vrijednosti serotonina).

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

Dojenje

Ispitivanja na životinjama i ograničeni podaci ispitivanja u ljudi ukazuju da do izlučivanja mirtazapina u majčino mlijeko dolazi u vrlo malim količinama. Odluku o tome treba li se nastaviti ili prekinuti dojenje, ili nastaviti ili prekinuti terapiju s mirtazapinom mora se donijeti uzimajući u obzir dobrobit dojenja za dijete odnosno korist terapije mirtazapinom za majku.

Plodnost

Nekliničke studije reproduktivne toksičnosti na životinjama nisu pokazale bilo kakve učinke na plodnost.

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Tablete mirtazapina imaju mali ili umjereni utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Mirtazapin može narušiti koncentraciju i budnost (naročito u početku liječenja). Ako bolesnik osjeti navedene simptome, tada treba izbjegavati izvođenje potencijalno opasnih radnji koje zahtijevaju budnost i dobru koncentraciju, poput vožnje motornih vozila ili rada sa strojevima.

4.8. Nuspojave

Bolesnici koji pate od depresije opisuju brojne simptome koji su povezani s njihovom osnovnom bolešću. Zato je teško razlučiti koji simptomi su posljedica bolesti, a koji su posljedica liječenja mirtazapinom.

Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće zabilježene nuspojave koje se javljaju u više od 5% bolesnika liječenih s mirtazapinom u randomiziranim, placebo kontroliranim ispitivanjima (vidjeti tablicu) su somnolencija, sedacija, suhoća usta, povećanje apetita i povećanje tjelesne mase, omaglica i umor.

Izvršena je analiza svih randomiziranih, placebo kontroliranih studija u bolesnika liječenih mirtazapinom (uključujući i druge indikacije uz tešku depresiju) radi evaluacije nuspojava. Meta-analiza je obuhvatila 20 studija s planiranim trajanjem liječenja do 12 tjedana, s 1501 bolesnikom (134 bolesničke godine) koji su dobivali doze mirtazapina do 60 mg, te 850 bolesnika (79 bolesničkih godina) koji su dobivali placebo. Produljene faze tih ispitivanja su isključene kako bi se održala usporedivost s placebo.

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.).

Tablica 1 pokazuje kategoriziranu učestalost nuspojava koje su se u kliničkim ispitivanjima pojavile statistički značajno češće tijekom liječenja mirtazapinom nego sa placebo uz dodatak nuspojava iz spontanog prijavljivanja. Učestalost nuspojava iz spontanog prijavljivanja temeljena je na vrijednostima prijavljivanja tih nuspojava u kliničkim ispitivanjima. Učestalost nuspojava iz spontanog prijavljivanja koje nisu bile zabilježene u randomiziranom, placebo kontroliranom ispitivanju u bolesnika na mirtazapinu, označena je kao "nepoznata".

Tablica 1. Nuspojave mirtazapina

Organski sustavi	Vrlo često (≥1/10)	Često (≥1/100 i <1/10)	Manje često (≥1/1 000 i <1/100)	Rijetko (≥1/10 000 i <1/1 000)	Učestalost nepoznata (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)
Poremećaji krvi i limfnog sustava					Depresija koštane srži (granulocitopenija, agranulocitoza, aplastična anemija, trombocitopenija), eozinofilija
Endokrini poremećaji					Neadekvatno lučenje anti-diuretskog hormona, hiperprolaktinemija (i povezani simptomi galaktoreja i ginekomastija)
Poremećaji metabolizma i prehrane	Povećanje tjelesne mase ¹ , povećani apetit ¹				Hiponatrijemija
Psijhijatrijski poremećaji		Abnormalni snovi, konfuzija, anksioznost ^{2, 5} , nesanica ^{3, 5}	Noćne more ² , manija, agitacija ² , halucinacije, psihomotorni nemir (uklj. akatiziju, hiperkineziju)	Agresivnost	Suicidalna razmišljanja ⁶ , suicidalno ponašanje ⁶ , somnambulizam
Poremećaji živčanog sustava	Somnolencija ^{1, 4} , sedacija ^{1, 4, 5} , glavobolja ²	Letargija ¹ , omaglica, tremor, amnezija ⁷	Parestezija ² , nemir nogu, sinkopa	Mioklonus	Konvulzije (inzulti), serotoninški sindrom, oralna parestezija, dizartrija
Krvožilni poremećaji		Ortostatska hipotenzija	Hipotenzija ²		
Poremećaji probavnog sustava	Suhoća ustiju	Mučnina ³ , proljev ² , povraćanje ² , konstipacija ¹	Oralna hipoestezija	Pankreatitis	Edem usta, pojačana salivacija
Poremećaji jetre i žuči				Povišene aktivnosti serumskih transaminaza	
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		Egzantem ²			Stevens-Johnsonov sindrom, bulozni dermatitis, <i>erythema multiforme</i> , toksična epidermalna nekroliza, reakcija na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS)
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva		Artralgiya, mijalgija, bol u leđima ¹			Rabdomioliza
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava					Retencija urina

Organski sustavi	Vrlo često (≥1/10)	Često (≥1/100 i <1/10)	Manje često (≥1/1 000 i <1/100)	Rijetko (≥1/10 000 i <1/1 000)	Učestalost nepoznata (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene		Periferni edem ¹ , umor			Generalizirani edemi, lokalizirani edemi
Pretrage					Povišene vrijednosti kreatin kinaze

¹ U kliničkim ispitivanjima te su nuspojave bile statistički značajno učestalije tijekom liječenja mirtazapinom nego uz placebo.

² U kliničkim ispitivanjima te su nuspojave bile učestalije tijekom primjene placeba nego tijekom liječenja mirtazapinom, no ne i statistički značajno učestalije.

³ U kliničkim ispitivanjima te su nuspojave bile statistički značajno učestalije tijekom liječenja placebo nego mirtazapinom.

⁴ Smanjenje doze općenito ne dovodi do smanjenja somnolencije/sedacije, ali može ugroziti antidepresivni učinak.

⁵ Općenito, nakon liječenja antidepresivima, mogu se razviti ili postati težim, nemir i nesаница (koji mogu biti simptomi depresije). Tijekom liječenja mirtazapinom zabilježen je razvoj ili pogoršanje nemira i nesаница.

⁶ Zabilježeni su slučajevi suicidalnih misli i suicidalnog ponašanja tijekom liječenja mirtazapinom ili brzo nakon prekida liječenja (vidjeti dio 4.4.).

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

U laboratorijskim pretragama tijekom kliničkih ispitivanja uočeni su prolazni porasti transaminaza i gama-glutamil transferaza (ipak, pridružene nuspojave nisu prijavljivane statistički značajno češće s mirtazapinom nego s placebo).

Pedijatrijska populacija

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

Prijavljivanje 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 koje se tiče predoziranja mirtazapinom pokazuje da su simptomi obično blagi. Zabilježeni su depresija središnjeg živčanog sustava s dezorijentacijom i produženom sedacijom, tahikardija te blaga hiper- ili hipotenzija. Međutim, postoji mogućnost ozbiljnijih posljedica (uključujući smrtni ishod) kod doza koje su znatno veće od terapijskih, osobito u kombiniranom predoziranju s drugim lijekovima. U ovim slučajevima produljenje QT intervala i *torsade de pointes* su također prijavljivani.

U slučaju predoziranja treba primijeniti simptomatsku terapiju i terapiju za održavanje životnih funkcija. Potrebno je praćenje EKG-a. Također, treba razmotriti primjenu aktivnog ugljena ili ispiranje želuca.

Pedijatrijska populacija

U slučaju predoziranja u pedijatrijskoj populaciji potrebno je primijeniti odgovarajuće mjere kao što su opisane za odrasle osobe.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

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

Mehanizam djelovanja/farmakodinamički učinci

Mirtazapin je centralno djelujući presinaptički antagonist α_2 -receptora koji povećava središnju noradrenergičku i serotoninergičku neurotransmisiju. Poboljšanje serotoninergičke neurotransmisije je specifično posredovano preko 5-HT₁ receptora jer su 5-HT₂ i 5-HT₃ receptori blokirani mirtazapinom. Smatra se da oba enantiomera mirtazapina doprinose njegovom antidepresivnom učinku, S(+) enantiomer blokiranjem α_2 - i 5-HT₂ receptora, a enantiomer R(-) blokiranjem 5-HT₃ receptora.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Za sedativni učinak je odgovoran antagonistički učinak mirtazapina na histaminske H₁-receptore. Mirtazapin nema gotovo nikakav antikolinergički učinak, a u terapijskim dozama ima samo ograničeni učinak (npr. ortostatska hipotenzija) na kardiovaskularni sustav.

Učinak mirtazapina na QTc 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 QTc 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 prvih 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 mirtazapin se brzo i dobro apsorbira (bioraspoloživost je približno 50%) te se najveće koncentracije u plazmi postižu nakon otprilike 2 sata. Unos hrane nema nikakav učinak na farmakokinetiku mirtazapina.

Distribucija

Otprilike 85% mirtazapina se veže za proteine plazme.

Biotransformacija

Glavni putovi biotransformacije su demetilacija i oksidacija nakon čega slijedi konjugacija. *In vitro* podaci dobiveni na ljudskim jetrenim mikrosomima ukazuju da su citokrom P450 enzimi CYP2D6 i CYP1A2 uključeni u stvaranje 8-hidroksi metabolita mirtazapina, dok je CYP3A4 odgovoran za stvaranje N-demetil i N-oksida metabolita. Demetilirani metabolit je farmakološki aktivan i ima isti farmakokinetički profil kao djelatna tvar.

Eliminacija

Mirtazapin se opsežno metabolizira i eliminira putem mokraće i stolice unutar nekoliko dana. Srednja vrijednost poluvremena eliminacije je 20-40 sati. Zabilježeno je i dulje poluvrijeme eliminacije do 65 sati, odnosno kraće koje je nađeno kod mlađih muškaraca. Poluvrijeme eliminacije mirtazapina je dovoljno kako bi se omogućila jednokratna primjena na dan. Stanje dinamičke ravnoteže postiže se nakon 3 do 4 dana, nakon čega nema više daljnje akumulacije.

Linearnost/nelinearnost

Mirtazapin pokazuje linearnu farmakokinetiku unutar preporučenih doza.

Posebne populacije bolesnika

Klirens mirtazapina može biti smanjen kao posljedica oštećenja funkcije bubrega ili jetre.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci, temeljeni na uobičajenim farmakološkim ispitivanjima sigurnosti primjene, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti, kancerogenog potencijala, reproduktivne toksičnosti i razvoja ne ukazuju na rizik primjene u ljudi.

U ispitivanjima reproduktivne toksičnosti na štakorima i kunićima nisu uočeni teratogeni učinci. Kod primjene dvostruko većih doza od maksimalnih terapijskih doza za čovjeka uočen je porast postimplantacijskih gubitaka, smanjenje tjelesne mase mladunčadi pri okotu kao i skraćenje preživljenja mladunčadi tijekom prva tri dana laktacije u štakora.

U seriji ispitivanja mutacije gena te oštećenja kromosoma i DNK, mirtazapin se nije pokazao genotoksičnim. U ispitivanjima kancerogenosti mirtazapina uočena je veća učestalost tumora štitne žlijezde u štakora te hepatocelularnih tumora u miševa. Analiza rezultata pokazala je da se radi o promjenama specifičnim za vrstu i negenotoksičnim odgovorima na dugotrajnu primjenu visokih doza induktora enzima jetre.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

CALIXTA 15 mg filmom obložene tablete:

laktoza hidrat
celuloza, mikrokristalična
hidroksipropilceluloza
kukuruzni škrob
škrob, prethodno geliran
silicijev dioksid, koloidni, bezvodni
talk
magnezijev stearat.

Film ovojnica:

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

CALIXTA 30 mg filmom obložene tablete:

laktoza hidrat
celuloza, mikrokristalična
hidroksipropilceluloza
kukuruzni škrob
škrob, prethodno geliran
silicijev dioksid, koloidni, bezvodni
talk
magnezijev stearat.

Film ovojnica:

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

CALIXTA 45 mg filmom obložene tablete:

laktoza hidrat
celuloza, mikrokristalična
hidroksipropilceluloza

kukuruzni škrob
škrob, prethodno geliran
silicijev dioksid, koloidni, bezvodni
talk
magnezijev stearat.

Film ovojnica:

hipromeloza
makrogol 6000
titanijev dioksid (E171)
talk.

6.2. Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3. Rok valjanosti

2 godine

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati na temperaturi ispod 25°C.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

CALIXTA 15 mg filmom obložene tablete: 30 (1x30) filmom obloženih tableta u PVC/PVDC/Al blisteru.

CALIXTA 30 mg filmom obložene tablete, CALIXTA 45 mg filmom obložene tablete: 30 (2x15) filmom obloženih tableta u PVC/PVDC/Al blisteru.

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

BELUPO lijekovi i kozmetika, d.d.
Ulica Danica 5
48 000 Koprivnica

8. BROJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

CALIXTA 15 mg filmom obložene tablete: HR-H-908791549

CALIXTA 30 mg filmom obložene tablete: HR-H-195682549

CALIXTA 45 mg filmom obložene tablete: HR-H-133386752

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 28. listopada 2004.

Datum posljednje obnove odobrenja: 28. svibnja 2020.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

18. lipnja 2021.