

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

Mirzaten Q-Tab 15 mg raspadljive tablete za usta
Mirzaten Q-Tab 30 mg raspadljive tablete za usta
Mirzaten Q-Tab 45 mg raspadljive tablete za usta

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Mirzaten Q-Tab 15 mg raspadljive tablete za usta
Jedna raspadljiva tableta za usta sadrži 15 mg mirtazapina.

Mirzaten Q-Tab 30 mg raspadljive tablete za usta
Jedna raspadljiva tableta za usta sadrži 30 mg mirtazapina.

Mirzaten Q-Tab 45 mg raspadljive tablete za usta
Jedna raspadljiva tableta za usta sadrži 45 mg mirtazapina.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom:

Mirzaten Q-Tab 15 mg raspadljive tablete za usta
Jedna raspadljiva tableta za usta sadrži 35,63 mg laktoze, 4,9 mg–13,8 mg sorbitola i 1,6 mg aspartama.

Mirzaten Q-Tab 30 mg raspadljive tablete za usta
Jedna raspadljiva tableta za usta sadrži 71,25 mg laktoze, 9,88 mg–27,7 mg sorbitola i 3,2 mg aspartama.

Mirzaten Q-Tab 45 mg raspadljive tablete za usta
Jedna raspadljiva tableta za usta sadrži 106,88 mg laktoze, 14,8 mg–41,5 mg sorbitola i 4,8 mg aspartama.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Raspadljiva tableta za usta.
Raspadljive tablete za usta: bijele, bikonveksne s blago ukošenim rubovima.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Mirzaten Q-Tab je indiciran za liječenje epizoda velikog depresivnog poremećaja u odraslih.

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

Odrasle osobe

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

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

odgovora, doza se može povećati do maksimalne. Ako nema odgovora unutar sljedeća 2 do 4 tjedna, terapiju treba prekinuti.

Bolesnike s depresijom treba liječiti dovoljno dugo, najmanje 6 mjeseci, kako bi bili sigurni da su simptomi u takvih bolesnika nestali.

Kako bi se izbjegli simptomi ustezanja, preporučuje se postepeno ukidati terapiju mirtazapinom (vidjeti dio 4.4.).

Starije osobe

Preporučena doza ista je kao za odrasle osobe. U starijih bolesnika povećanje doze treba obaviti pod pažljivim nadzorom kako bi se postigla zadovoljavajuća i sigurna reakcija.

Oštećenje funkcije bubrega

Klirens mirtazapina može se smanjiti u bolesnika s umjerenim do teškim oštećenjem bubrega (klirens kreatinina <40 ml/min). To treba uzeti u obzir pri propisivanju lijeka Mirzaten Q-Tab 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 Q-Tab 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 Q-Tab se ne smije koristiti u djece i adolescenata mlađih od 18 godina, budući da nije dokazana djelotvornost u dva kratkoročna klinička ispitivanja (vidjeti dio 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 uzeti kao pojedinačnu dozu, uvečer prije odlaska na spavanje. Mirzaten Q-Tab se također može davati u dvije zasebne doze (jedanput ujutro i jednom navečer; viša doza treba se uzimati noću).

Tablete treba uzeti oralno. Tableta se mora staviti na jezik, gdje će se brzo rastopiti. Tako rastopljena tableta se nakon toga može progutati sa ili bez vode.

4.3. Kontraindikacije

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

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

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Pedijatrijska populacija

Mirzaten Q-Tab se ne smije koristiti 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 liječenim placebom. 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 ograničeni broj tableta Mirzaten Q-Tab.

Supresija koštane srži

Supresija koštane srži, obično predstavljena kao granulocitopenija ili agranulocitoza zabilježena je tijekom terapije mirtazapinom. U kliničkim ispitivanjima mirtazapina rijetko je zabilježena pojava reverzibilne agranulocitoze. U razdoblju nakon stavljanja mirtazapina na tržište 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. Liječnika mora biti oprezan u slučaju pojave simptoma poput vrućice, grlobolje, stomatitisa ili drugih znakova infekcije. Kada se pojave takvi simptomi, liječenje se mora prekinuti i napraviti kompletnu krvnu sliku.

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 Q-Tab treba pažljivo uvoditi u bolesnika koji imaju povijest napadaja. Liječenje se mora prekinuti u bolesnika koji ima 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 s 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 jakim (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, angine pectoris 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 se pojaviti pogoršanje simptoma psihoze kod primjene antidepresiva u bolesnika sa shizofrenijom ili drugim psihotičnim poremećajima; paranoidne misli mogu biti intenzivnije.
- kada se liječi faza depresije ili bipolarni poremećaj, oni mogu prijeći u maničnu fazu. Bolesnike s povijesti manije/hipomanije potrebno je pažljivo nadzirati. Mirtazapin treba prekinuti primjenjivati u bolesnika koji ulaze u fazu manije.
- iako Mirzaten Q-Tab 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 pritajenom 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 Mirzaten Q-Tab zbog njegove vrlo slabe antikolinergične aktivnosti).
- akatizija/psihomotorički nemir: primjena 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 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 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 primjene mirtazapina, vjerojatno zbog neodgovarajućeg izlučivanja antidiuretskog hormona (SIADH). Potreban je oprez u rizičnih bolesnika, poput starijih bolesnika ili bolesnika istodobno liječenih lijekovima koji dokazano uzrokuju hiponatremiju.

Serotoninski sindrom

Interakcija sa serotonergičnim aktivnim tvarima: serotoninski sindrom može se pojaviti kod istodobne primjene selektivnih inhibitora ponovne pohrane serotonina (SSRI) i drugih serotonergičnih aktivnih 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 često su osjetljiviji, posebice na nuspojave antidepresiva. Tijekom kliničkog ispitivanja mirtazapina nije zabilježeno da se nuspojave češće javljaju u starijih bolesnika nego u drugih dobnih skupina.

Laktoza

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

Sorbitol

Treba uzeti u obzir aditivni učinak istodobno primijenjenih lijekova koji sadrže sorbitol (ili fruktozu) te unos sorbitola (ili fruktoze) prehranom. Sadržaj sorbitola u lijekovima za peroralnu primjenu može utjecati na bioraspoloživost drugih istodobno primijenjenih lijekova za peroralnu primjenu.

Aspartam

Aspartam je izvor fenilalanina. Može biti štetan u bolesnika s fenilketonurijom.

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 prije nego bolesnike liječene mirtazapinom treba liječiti inhibitorima MAO (vidjeti dio 4.3.).
- Nadalje, kao i kod SSRI, istodobna primjena s drugim serotonergičnim aktivnim tvarima (L-triptofan, triptani, buprenorfin, tramadol, linezolid, SSRI, venlafaksin, litij i Gospina trava – *Hypericum perforatum* – pripravci) može dovesti do pojave serotoninskog sindroma (vidjeti dio 4.4.). Savjetuje se oprez i pažljiva klinička kontrola kada se ove aktivne 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, doza mirtazapina treba se povećati. Ako se liječenje takvim lijekom prekida, možda će biti potrebno smanjiti dozu mirtazapina.
- Istodobna primjena ketokonazola, inhibitora CYP3A4, povećat će vršne razine u plazmi i AUC mirtazapina za približno 40% i 50%.
- Kada se cimetidin (slabi inhibitor CYP1A2, CYP2D6 i CYP3A4) primjenjuje s mirtazapinom, vršne koncentracije mirtazapina u plazmi mogu se povećati za više od 50%. Potreban je oprez te smanjenje doze kod istodobne primjene mirtazapina s potentnim inhibitorima CYP3A4,

inhibitorima HIV proteaze, azolnim antimikoticima, eritromicinom, cimetidinom ili nefazodonom.

- Ispitivanjima farmakokinetike nisu dokazane interakcije mirtazapina s paroksetinom, amitriptilinom, risperidonom ili litijem.

Pedijatrijska populacija

Ispitivanja interakcija provedena su samo u odraslih.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Ograničeni podaci primjene mirtazapina u trudnica ne ukazuju na povećani rizik pojave kongenitalnih malformacija. Ispitivanja na životinjama nisu pokazala nikakve teratogene učinke od kliničke važnosti, međutim, uočena je razvojna toksičnost u potomstva (vidjeti dio 5.3.).

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

Potreban je oprez kod propisivanja ovog lijeka trudnicama. Ako se mirtazapin primjenjuje 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 na ljudima pokazali su da se mirtazapin izlučuje u vrlo malim količinama u majčino mlijeko. Odluka o nastavljanju/prekidu dojenja ili nastavljanju/prekidu terapije lijekom Mirzaten Q-Tab treba se donijeti uzimajući u obzir korist dojenja za dijete i korist terapije lijekom Mirzaten Q-Tab za majku.

Plodnost

Nekliničke studije reproduktivne toksičnosti na životinjama nisu pokazali nikakav utjecaj na plodnost.

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Mirzaten Q-Tab ima blagi ili umjereni utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Mirzaten Q-Tab 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, 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 s mirtazapinom u randomiziranim placebom kontroliranim kliničkim ispitivanjima (vidjeti tablicu ispod) su: pospanost, 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 multiformni eritem prijavljene su u vezi s liječenjem mirtazapinom (vidjeti dio 4.4.).

Tablični prikaz nuspojava

Sva randomizirana placebo 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 od 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 placebo.

Tablica 1 pokazuje učestalost nuspojava koje su se pojavile u kliničkim ispitivanjima statistički znatno češće tijekom liječenja mirtazapinom nego s placebo, s dodanim nuspojavama iz spontanijih prijavljivanja. Učestalost nuspojava iz spontanijih prijavljivanja zasnovana je na prijavljivanju učestalosti ovih nuspojava u kliničkim ispitivanjima. Učestalost nuspojava iz spontanijih prijavljivanja za koje nisu uočeni slučajevi u randomiziranim placebo kontroliranim kliničkim ispitivanjima terapije bolesnika s mirtazapinom, klasificirana je kao 'nepoznato'.

Tablica 1. Nuspojave mirtazapina

| Klasifikacija po organskim sustavima | Vrlo često (≥1/10) | Često (≥1/100 do <1/10) | Manje često (≥1/1 000 do <1/100) | Rijetko (≥1/10 000 do <1/1 000) | 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>Psihijatrijski poremećaji</i> | | Abnormalni snovi, Konfuzija, Anksioznost ^{2,5} , Nesanica ^{3,5} | Noćne more ² , Manija, Agitacija ² , Halucinacije, Psihomotorni nemir (uključujući akatiziju, hiperkineziju) | Agresivnost | Suicidalne ideje 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 Sindrom nemirnih nogu Sinkopa | Mioklonus | Konvulzije (inzulti), Serotoninski sindrom, Oralna parestezija Dizartrija |
| <i>Krvožilni poremećaji</i> | | Ortostatska hipotenzija | Hipotenzija ² | | |
| <i>Poremećaji</i> | Suha usta | Mučnina ³ , | Oralna | Pankreatitis | Edem usta |

| | | | | | |
|---|--|--|--------------|---|--|
| <i>probavnog sustava</i> | | Proljev ² , Povraćanje ² Konstipacija ¹ | hipoestezija | | Pojačana salivacija |
| <i>Poremećaji jetre i žuči</i> | | | | Povišene vrijednosti serumskih transaminaza | |
| <i>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</i> | | Egzantem ² | | | Stevens-Johnsonov Sindrom Bulozni dermatitis Multiformni eritem 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 pospanosti/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 nesaniče.

⁶ Slučajevi suicidalnih ideja i suicidalnog ponašanja zabilježeni su tijekom liječenja mirtazapinom ili ubrzo 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 uočena su prolazna povećanja transaminaza i gama-glutamil transferaza (međutim odnosne nuspojave nisu bile zabilježene kao statistički znatno češće tijekom liječenja mirtazapinom u usporedbi s placebom).

Pedijatrijska populacija

U kliničkim ispitivanjima u djece najčešće su zabilježene sljedeće nuspojave: povećanje tjelesne težine, urtikarija i hipertrigliceridijemija (vidjeti također 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 s obzirom na predoziranje samim mirtazapinom, ukazuje na to da su simptomi obično 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 opisane za odrasle treba poduzeti i 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 presimpatički 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 QTc interval ispitivan je primjenom uobičajene doze od 45 mg i supratherapijske 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

U dva randomizirana, dvostruko slijepa, placebom kontrolirana klinička ispitivanja u djece starosti od 7 do 18 godina s velikim depresivnim poremećajem (n=259) u kojima se primjenjivala fleksibilna doza tijekom prva 4 tjedna (15-45 mg mirtazapina) nakon koje je uslijedila fiksna doza (15, 30 ili 45 mg mirtazapina) tijekom naredna 4 tjedna, nisu dokazane značajne razlike između mirtazapina i placeba kod primarnih i svih sekundarnih ishoda. Uočeno je znatno dobivanje na tjelesnoj težini ($\geq 7\%$)

u 48,8% ispitanika liječenih mirtazapinom u usporedbi s 5,7% ispitanika u skupini koja je primala placebo. Također su često uočene urtikarija (11,8% naspram 6,8%) i hipertrigliceridemija (2,9% naspram 0%).

5.2. Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Nakon oralne primjene Mirzaten Q-Tab raspadljive tablete za usta, djelatna supstancija mirtazapin se brzo i dobro apsorbira (bioraspoloživost \approx 50%), dostižući vršne razine u plazmi nakon približno 2 sata. Unos hrane nema utjecaja na farmakokinetiku mirtazapina.

Distribucija

Vežanje mirtazapina na bjelančevine plazme iznosi približno 85%.

Biotransformacija

Glavni putevi biotransformacije su demetilacija i oksidacija, nakon čega slijedi konjugacija. *In vitro* podaci iz mikrosoma ljudske jetre pokazuju da enzimi citokroma P450 CYP2D6 i CYP1A2 sudjeluju u stvaranju 8-hidroksi metabolita mirtazapina, dok se CYP3A4 drži odgovornim za stvaranje N-demetil i N-oksid metabolita. Demetil metabolit je farmakološki aktivan i čini se da posjeduje isti farmakokinetički profil kao i početni spoj.

Eliminacija

Mirtazapin se opsežno metabolizira i izlučuje urinom i fecesom unutar nekoliko dana. Srednje poluvrijeme eliminacije iznosi 20-40 sati; dulja poluvremena eliminacije, do 65 sati, bila su povremeno zabilježena, dok su kraća poluvremena eliminacije uočena u mlađih muškaraca. Poluvrijeme eliminacije je dovoljno dugo i opravdava doziranje jednom dnevno. Ravnotežno stanje se postiže nakon 3-4 dana, nakon čega nema daljnje akumulacije.

Linearnost/nelinearnost

Mirtazapin pokazuje linearnu farmakokinetiku unutar preporučenog raspona doze.

Posebne populacije

Klirens mirtazapina može biti snižen kao rezultat oštećenja funkcije 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

laktoza hidrat

etilceluloza
manitol
sorbitol
krospovidon
silicijev dioksid
aroma naranče
aspartam
magnezijev stearat

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

Blister (OPA/Al/PVC//Al): 30, 60 i 90 raspadljivih tableta za usta, 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 Q-Tab 15 mg raspadljive tablete za usta: HR-H-145732368

Mirzaten Q-Tab 30 mg raspadljive tablete za usta: HR-H-183628311

Mirzaten Q-Tab 45 mg raspadljive tablete za usta: HR-H-340128222

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 26.01.2010.

Datum posljednje obnove odobrenja: 23.06.2015.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

11. siječnja 2022.