

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

Δ CALIXTA

15 mg, filmom obložena tableta

30 mg, filmom obložena tableta

mirtazapin

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV LIJEKA

CALIXTA 15 mg, filmom obložena tableta sadrži 15 mg mirtazapina.

CALIXTA 30 mg, filmom obložena tableta sadrži 30 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.

Za cjelovit popis pomoćnih supstanci vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta.

CALIXTA 15 mg tablete: žuta, eliptična, bikonveksna filmom obložena tableta sa razdjelnom crtom na jednoj strani. Tableta se može razdijeliti na jednake doze.

CALIXTA 30 mg tablete: crveno-smeđa, eliptična, bikonveksna filmom obložena tableta sa razdjelnom crtom na jednoj strani. Tableta se može razdijeliti na jednake doze.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Mirtazapin je indiciran za liječenje teške depresije u odraslih osoba.

4.2 Doziranje i način upotrebe

Doziranje

Odrasli

Uobičajena efektivna dnevna doza je između 15 i 45 mg.

Liječenje treba započeti sa 15 mg ili 30 mg mirtazapina na dan.

Mirtazapin postiže svoj efekat općenito nakon 1-2 sedmice liječenja. Liječenje s odgovarajućom dozom trebalo bi dati pozitivan odgovor unutar 2-4 sedmice. Kod neadekvatnog odgovora, doza se može povećati do maksimalne doze od 45 mg. Ako nema efekta u naredne 2-4 sedmice, 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, do zadovoljavajućeg kliničkog odgovora.

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 CALIXTA tableta toj skupini bolesnika (vidi 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 dio 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 spavanje. 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 na neki od pomoćnih sastojaka lijeka navedenih u dijelu 6.1. Kontraindicirana je istovremena upotreba sa inhibitorima monoaminooksidaze (MAO) (vidjeti dio 4.5).

4. 4 Posebna upozorenja i posebne mjere opreza pri upotrebi

Pedijatrijska populacija

Mirtazapin se ne bi smio primjenjivati u terapiji djece i adolescenata do 18 godina. Suicidalno ponašanje (pokušaj suicida i suicidalne misli) kao i neprijateljstvo (izražena agresivnost, protivljenje i bijes) uočeno je u kliničkim ispitivanjima u djece i adolescenata koji su dobivali antidepresive u odnosu na djecu i adolescente koji su dobivali placebo. Ako se ljekar u slučaju kliničke potrebe, ipak odluči za liječenje mirtazapinom, bolesnika je potrebno pomno pratiti u smislu detekcije pojava suicidalnih simptoma. Dosadašnjim kliničkim ispitivanjima nije dokazana djelotvornost i dugotrajna neškodljivost mirtazapina u djece i adolescenata do 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 tokom prvih nekoliko sedmica 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 historijom suicidalnih događaja, ili oni koji pokazuju značajan stepen suicidalnih ideja prije početka liječenja, obično imaju veći rizik pojave suicidalnih misli ili pokušaja, pa ih je tokom liječenja potrebno pažljivo pratiti. Meta-analiza placebo kontroliranih kliničkih ispitivanja antidepresiva u odraslih bolesnika s psihičkim poremećajima, pokazala je veći rizik suicidalnog ponašanja u bolesnika mlađih od 25 godina koji su bili na terapiji antidepresivima u odnosu na one koji su dobivali placebo.

Potrebno je pažljivo nadziranje bolesnika na terapiji antidepresivima, naročito onih sa 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 ljekara u slučaju pojave

takvih simptoma.

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

Supresija koštane srži

Zabilježena je reverzibilna supresija koštane srži tokom liječenja s tabletama mirtazapina, što se manifestira kao granulocitopenija ili agranulocitoza. Kao rijetka pojava u kliničkim ispitivanjima mirtazapina, zabilježena je reverzibilna agranulocitoza. U postmarketinškom periodu vrlo rijetko su uočeni slučajevi agranulocitoze sa mirtazapinom, uglavnom reverzibilne prirode, ali u nekim slučajevima fatalni. Fatalni slučajevi uglavnom su se desili u bolesnika starijih od 65 godina. Ljekar mora obratiti pažnju na simptome, kao što su povišena temperatura, grlobolja, stomatitis ili druge znakove infekcije, kad se takvi simptomi pojave, liječenje treba prekinuti i provjeriti krvnu sliku.

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 sa:

- epilepsijom i organskim sindromom mozga. Iako kliničko iskustvo pokazuje da su epileptički napadi rijetki tokom 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 javi napadi, ili se poveća njihova učestalost.
- poremećenom funkcijom jetre. Nakon jednokratne oralne doze od 15 mg mirtazapina, izlučivanje mirtazapina je smanjeno za oko 35% u bolesnika s blagim do srednje teškim oštećenjem jetre, u poređenju sa osobama čija je funkcija jetre uredna. Prosječna koncentracija mirtazapina u plazmi bila je povišena za oko 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 oko 30%, odnosno 50%, u poređenju sa zdravim osobama. Prosječna koncentracija mirtazapina u plazmi bila je povišena za oko 55%, odnosno za 115%. U bolesnika sa blagim oštećenjem bubrežne funkcije (klirens kreatinina < 80 mg/min) nisu uočene značajne razlike u poređenju sa kontrolnom grupom.
- bolestima srca, npr. smetnjama provođenja, anginom pektoris i svježim infarktom miokarda, kod kojih su potrebne uobičajene mjere opreza i pažljiva primjena ostalih lijekova.
- niskim krvnim pritiskom.
- šećernom bolešću. Kod bolesnika sa šećernom bolesti 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.
- tokom liječenja depresivne faze bipolarnog poremećaja (manično-depresivne psihoze) jer može prijeći u maničnu fazu. Bolesnike sa istorijom manije/hipomanije treba pažljivo 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 upotrebe može ponekad uzrokovati simptome ustezanja. Većina tih reakcija su blage

i prolazne. Među uočenim simptomima ustezanja su najčešće vrtoglavica, agitacija, uznemirenost, mučnina i glavobolja. Iako su navedeni kao simptomi ustezanja, valja uzeti u obzir da ti simptomi mogu proizlaziti i iz osnovne bolesti. Kao što je navedeno u dijelu 4.2, preporučuje se postepen prekid terapije sa mirtazapinom.

- potreban je oprez u bolesnika sa smetnjama pri mokrenju, npr. hipertrofiji prostate (iako ne bi trebalo očekivati smetnje, jer lijek ima vrlo slabo antiholinergičko djelovanje).

- u bolesnika sa akutnim glaukomom uskog ugla i povišenim intra-okularnim pritiskom (iako ne bi trebalo očekivati smetnje, jer lijek ima vrlo slabo antiholinergičko djelovanje).

- u bolesnika sa akatizijom/psihomotornim nemirom: upotreba antidepresiva povezuje se sa razvojem akatizije koju karakterizira subjektivno neugodni ili stresni nemir i potreba za kretanjem, često praćen nemogućnošću mirnog sjedenja ili stajanja. Vjerovatnost pojave takvih simptoma veća je u prvih nekoliko sedmica liječenja. U bolesnika kod kojih se razviju takvi simptomi, povećanje doze moglo bi biti štetno.
- slučajevi produženja QT intervala, torsades de pointes, ventrikularne tahikardije i iznenadne smrti, zabilježeni su tokom post-marketinškog korištenja mirtazapina. Većina slučajeva koja se pojavila je povezana s predoziranjem ili u bolesnika koji imaju druge faktore rizika za produženje QT intervala, uključujući istodobnu upotrebu lijekova koji produžuju korigirani QT interval (QTc) (vidjeti dijelove 4.5 i 4.9). Potreban je oprez kod propisivanja mirtazapina u bolesnika s poznatom kardiovaskularnom bolešću ili produženjem QT intervala u povijesti bolesti, kao i kod istodobnog uzimanja drugih lijekova koji produžuju korigirani QT interval (QTc).

Hiponatremija

Hiponatremija, vjerovatno izazvana neadekvatnim lučenjem antidiuretskog hormona, vrlo je rijetko zabilježena tokom upotrebe 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 hiponatremiju.

Serotoninski sindrom

Interakcija sa serotonergičkim aktivnim tvarima: serotoninski sindrom može se javiti kada se selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina (SSRI) istovremeno koriste sa drugim serotonergičkim aktivnim supstancama (vidjeti dio 4.5). Simptomi serotoninskog sindroma su hipertermija, mišićna ukrućenost, mioklonus, nestabilnost autonomnog nervnog sistema sa mogućom brзом fluktuacijom vitalnih znakova, promjene mentalnog statusa koje uključuju konfuziju, razdražljivost, i krajnju agitaciju koja može napredovati do delirijuma i kome. Iz postmarketinškog iskustva se vidi da do serotoninskog sindroma dolazi vrlo rijetko u bolesnika koji se liječe samo sa 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 jače osjetljivi, što se posebno odnosi na neželjene efekte antidepresiva. Tokom kliničkih ispitivanja sa mirtazapinom, neželjeni efekti nisu zabilježeni sa većom učestalošću u starijih bolesnika nego u drugim dobnim grupama.

Laktoza

Ovaj lijek sadrži laktozu. Bolesnici sa rijetkim nasljednim poremećajima nepodnošenja galaktoze, Lapp

deficitom laktaze, ili malapsorpcijom glukoze-galaktoze, ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

4. 5 Interakcije sa drugim lijekovima ili drugi oblici interakcija

Farmakodinamske interakcije

Mirtazapin se ne smije primjenjivati istovremeno sa MAO inhibitorima niti unutar dvije sedmice po prestanku njihove upotrebe. U obrnutom smjeru, treba proći oko dvije sedmice prije nego bolesnici liječeni mirtazapinom, mogu biti liječeni sa MAO inhibitorima (vidjeti dio 4.3).

Osim toga, kao i sa SSRI, istovremena upotreba sa drugim serotoninergičkim tvarima (L- triptofan, triptani, tramadol, linezolid, SSRI, venlafaksin, litij, gospina trava ili *Hypericum perforatum* i *buprenorfin*), može izazvati neželjeni serotoninški efekat (serotoninški sindrom: vidjeti dio 4.4).

Potrebno je savjetovati oprez i pažljivo kliničko praćenje kada se te aktivne tvari kombinuju sa mirtazapinom.

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

Mirtazapin može povećati depresivno djelovanje alkohola na centralni nervni sistem, te bolesnicima treba preporučiti izbjegavanje konzumiranja alkohola tokom liječenja mirtazapinom.

Mirtazapin je u dozi 30 mg jednom na dan uzrokovao mali, ali statistički značajan porast internacionalno normaliziranog omjera (INR) u osoba tretiranih varfarinom. Pošto se kod većih doza mirtazapina ne može isključiti naglašeniji efekat, preporučuje se praćenje INR-a u slučaju istovremenog liječenja varfarinom i mirtazapinom.

Rizik od produženja QT intervala i/ili ventrikularnih aritmija (npr. torsades de pointes) može se povećati istodobnom primjenom lijekova koji produžuju 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.

Istovremena primjena ketokonazola, jakog inhibitora CYP3A4, povećala je vršne koncentracije u plazmi za oko 40%, a površinu ispod krivulje (AUC) mirtazapina za oko 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 primjenjuje istovremeno mirtazapin sa jakim CYP3A4 inhibitorima, inhibitorima HIV proteaze, azolnim antimikoticima, eritromicinom, cimetidinom, ili nefazodonom.

Ispitivanja interakcija nisu otkrila nikakve relevantne farmakokinetičke efekte pri istovremenoj upotrebi mirtazapina sa 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 efekat 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 nastaviti ili prekinuti dojenje, ili nastaviti ili prekinuti terapiju s mirtazapinom treba donijeti uzimajući u obzir dobrobit dojenja za dijete ili korist terapije mirtazapinom za majku.

Plodnost

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

4. 7 Uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i mašinama

Δ Trigonik, lijek sa mogućim uticajem na psihofizičke sposobnosti (upozorenje prilikom upravljanja motornim vozilima i mašinama).

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 na mašinama.

4. 8 Nuspojave

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

Najčešće zabilježene nuspojave, koje se javljaju u više nego 5% bolesnika liječenih sa mirtazapinom u randomiziranim, placebo kontroliranim ispitivanjima (vidjeti tablicu) su pospanost, sedacija, suhoća usta, povećanje apetita i povećanje tjelesne težine, omamljenost i umor.

Izvršena je analiza svih randomiziranih, placebo kontroliranih studija u bolesnika liječenih mirtazapinom (uključujući uz depresiju i druge indikacije) radi evaluacije nuspojava. Meta-analiza je obuhvatila 20 studija sa planiranim trajanjem liječenja do 12 sedmica, sa 1501 bolesnikom (134 bolesničke godine) koji su dobivali doze mirtazapina do 60 mg, te 850 bolesnika (79 bolesničkih godina) koji su dobivali placebo. Produžene faze tih ispitivanja su isključene kako bi se održala usporedivost sa 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 tokom liječenja mirtazapinom nego uz placebo, uz dodatak nuspojava iz spontanog prijavljivanja. Učestalost nuspojava iz spontanog prijavljivanja temeljena je na vrijednostima prijavljivanja tih nuspojava u kliničkim pokusima. Učestalost nuspojava iz spontanog prijavljivanja za koje nije bilo prijava u randomiziranom, placebo kontroliranom pokusu u bolesnika na mirtazapinu, označena je kao "nepoznata".

Tablica 1. Nuspojave mirtazapina

Organski sistemi	Vrlo često (≥1/10)	Često (≥1/100 i <1/10)	Manje često (≥1/1 000 i <1/100)	Rijetko (≥1/10 000 to <1/1 000)	Učestalost nepoznata (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)
Poremećaji krvi i limfnog sistema					Supresija koštane srži (granulocitopenija, agranulocitoza, aplastična anemija,

					trombocitopenija) Eozinofilija
Endokrini poremećaji					Neadekvatno lučenje antidiuretskog hormona, hiperprolaktinemija (i povezani simptomi galaktoreja i ginekomastija)
Poremećaji metabolizma i prehrane	Povećanje tjelesne mase ¹ Povećani apetit ¹				Hiponatremija
Psihijatrijski 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
Poremećaji nervnog sistema	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
Krvožilni poremećaji		Ortostatska hipotenzija	Hipotenzija ²		
Poremećaji probavnog sistema	Suhoća usta	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 sistema i vezivnog tkiva		Artralgija Mijalgija Bol u leđima ¹			Rabdomioliza
Poremećaji bubrega i mokraćnog sistema					Retencija urina

Poremećaji reproduktivnog sistema i dojke					Priapizam
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 pojave bile statistički značajno učestalije tokom liječenja mirtazapinom nego uz placebo.

² U kliničkim ispitivanjima te su pojave bile učestalije tokom upotrebe placeba nego tokom liječenja mirtazapinom no ne i statistički značajno učestalije.

³ U kliničkim ispitivanjima te su pojave bile statistički značajno učestalije tokom liječenja placebo nego mirtazapinom.

⁴ N.B. smanjenje doze općenito ne dovodi do smanjenja pospanosti/sedacije ali može ugroziti antidepresivni efekat.

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

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

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

U laboratorijskim pretragama tokom kliničkih ispitivanja uočeni su prolazni porasti transaminaza i gamaglutamiltransferaza (ipak, pridružene neželjene efekte nisu prijavljene statistički značajno češće sa mirtazapinom nego sa placebom).

Pedijatrijska populacija

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

Prijavlivanje sumnje na neželjena dejstva lijeka

Prijavlivanje sumnje na neželjena dejstva lijekova, a nakon stavljanja lijeka u promet, je od velike važnosti za formiranje kompletne slike o bezbjedonosnom profilu lijeka, odnosno za formiranje što bolje ocjene odnosa korist/rizik pri terapijskoj primjeni lijeka.

Proces prijave sumnji na neželjena dejstva lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa korist/rizik i adekvatnoj ocjeni bezbjedonosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjeno dejstvo lijeka direktno ALIMBIH. Prijava se može dostaviti:

- putem softverske aplikacije za prijavu neželjenih dejstava lijekova za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) o kojoj više informacija možete dobiti u našoj Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu, ili

- putem odgovarajućeg obrasca za prijavu sumnje na neželjena dejstva lijeka, koji se mogu naći na internet adresi Agencije za lijekove: www.almbih.gov.ba. Popunjen obrazac se može dostaviti ALMBIH putem pošte, na adresu Agencije za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Veljka Mladenovića bb, Banja Luka, ili elektronske pošte (na e-mail adresu: ndl@almbih.gov.ba).

4.9 Predoziranje

Dosadašnje iskustvo koje se tiče predoziranja mirtazapinom, pokazuje da su simptomi obično blagi. Zabilježeni su depresija centralnog nervnog sistema sa dezorijentacijom i produženom sedacijom, tahikardija te blaga hiper- ili hipotenzija. Međutim, postoji mogućnost ozbiljnijih posljedica (uključujući fatalne), kod doza koje su znatno veće od terapijskih, osobito u kombiniranom predoziranju sa drugim

lijekovima. U ovim slučajevima produženje QT intervala i *torsade de pointes* su također prijavljivani.

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

5. FARMAKOLOŠKE KARAKTERISTIKE

5. 1 Farmakodinamske karakteristike

Farmakoterapijska grupa: ostali antidepresivi.
ATK šifra: N06AX11

Mehanizam djelovanja/farmakodinamički učinci

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

Klinička djelotvornost i sigurnost

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

Efekat mirtazapina na QTc interval je praćen u randomiziranom, placebo i moksifloksacin kontrolisanom kliničkom istraživanju koje je uključivalo 54 zdrava dobrovoljca, koristeći redovne doze od 45 mg i supra-terapijske doze od 75 mg. Linearni e-max pokazao je da je produženje QTc intervala ostalo ispod praga za klinički smisljeno produženje. (vidjeti dio 4.4.)

Pedijatrijska populacija

Dva randomizirana, dvostruko slijepa, placebo kontrolisana ispitivanja u djece između 7 i 18 godina starosti koja boluju od teške depresije (n=259), primjenom fleksibilnog doziranja tokom prve 4 sedmice (15 do 45 mg mirtazapina), nakon koje je slijedilo fiksno doziranje (15, 30 ili 45 mg mirtazapina) kroz iduće 4 sedmice 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 hipertrigliceridemiya (2,9% naspram 0%).

5. 2 Farmakokinetičke karakteristike

Apsorpcija

Nakon oralne primjene mirtazapin se brzo i dobro apsorbira (bioraspoloživost je oko 50%), maksimalne koncentracije u plazmi postiže nakon 2 sata. Unos hrane nema nikakav učinak na farmakokinetiku mirtazapina.

Distribucija

Oko 85% mirtazapina se veže za proteine plazme.

Biotransformacija

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

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 duže poluvrijeme eliminacije do 65 sati, odnosno kraće koje je nađeno kod mladih 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 upotrebe, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti, kancerogenog potencijala, reproduktivne toksičnosti i razvoja ne ukazuju na rizik upotrebe u ljudi.

U ispitivanjima reproduktivne toksičnosti na štakorima i kunićima nisu uočeni teratogeni efekti. Kod upotrebe dvostruko većih doza od maksimalnih terapijskih doza za čovjeka, uočen je porast postimplantacijskih gubitaka, smanjenje tjelesne mase mladunčadi pri okotu, kao i skraćenje preživljavanja mladunčadi tokom prva tri dana laktacije u štakora. U seriji ispitivanja mutacije gena te oštećenja kromosoma i DNA, mirtazapin se nije pokazao genotoksičnim. U ispitivanjima kancerogenosti mirtazapina uočena je veća učestalost tumora štitnjače u štakora te hepatocelularnih tumora u miševa. Analiza rezultata pokazala je da se radi o promjenama specifičnim za vrstu, negenotoksičnim odgovorima na dugotrajnu primjenu visokih doza induktora enzima jetre.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6. 1 Popis pomoćnih supstanci

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 sadržava:* hipromeloza; makrogol 6000; titanijev dioksid (E171); talk; željezov oksid, žuti (E172).

CALIXTA30 mg filmom obložene tablete: laktoza hidrat; celuloza, mikrokristalična; hidroksipropilceluloza; kukuruzni škrob; škrob, prethodno geliran; silicijev dioksid, koloidni, bezvodni; talk; magnezijev stearat. *Film ovojnica sadržava:* hipromeloza; makrogol 6000; titanijev dioksid (E171); talk; željezov oksid, crveni i žuti (E172).

6. 2 Inkompatibilnosti

Nisu poznate.

6. 3 Rok trajanja

2 godine.

6. 4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati pri temperaturi do 25°C.

6. 5 Vrsta i sadržaj unutrašnjeg pakovanja (spremnika)

CALIXTA 15 mg: 30 filmom obloženih tableta (1 PVC/PVDC//AI - blister), u kutiji.

CALIXTA 30 mg: 30 filmom obloženih tableta (2 PVC/PVDC//AI - blistera po 15 tableta), u kutiji.

6. 6 Upute za upotrebu i rukovanje i posebne mjere za uklanjanje neiskorištenog lijeka ili otpadnih materijala koji potiču od lijeka

-/-

6.7 Režim izdavanja

Lijek se izdaje uz ljekarski recept

7. NAZIV I ADRESA PROIZVOĐAČA

Administrativno sjedište

FARMAVITA d.o.o. Sarajevo
Igmanska 5a, 71320 Vogošća,
Bosna i Hercegovina

Proizvođač gotovog lijeka

FARMAVITA d.o.o. Sarajevo
Igmanska 5a, 71320 Vogošća,
Bosna i Hercegovina

Nosilac dozvole za stavljanje lijeka u promet

FARMAVITA d.o.o. Sarajevo
Igmanska 5a, 71320 Vogošća,
Bosna i Hercegovina

8. BROJ I DATUM RJEŠENJA O DOZVOLI ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Calixta, filmom obložene tablete, 15 mg: 04-07.3-2-5282/22 od 21.06.2023.

Calixta, filmom obložene tablete, 30 mg: 04-07.3-2-5283/22 od 21.06.2023.

9. DATUM REVIZIJE SAŽETKA KARAKTERISTIKA LIJEKA

21.06.2023.