

SAŽETAK KARATERISTIKA LIJEKA

1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

Δ MIRZATEN

30 mg filmom obložena tableta

45 mg filmom obložena tableta

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna filmom obložena tableta sadrži 30 mg ili 45 mg mirtazapina.

Pomoćna supstanca:

	30 mg tablete	45 mg tablete
laktoza	120,56 mg	180,84 mg

Za cjelokupan popis pomoćnih supstanci pogledajte poglavlje 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta.

30 mg: narančasto smeđe, ovalne, izbočene, s razdjelnim urezom na jednoj strani. Tableta se može dijeliti na jednake polovine.

45 mg: bijele, ovalne, izbočene.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Mirzaten je indiciran kod odraslih za liječenje epizoda velike depresije.

4.2 Doziranje i način davanja

Doziranje

Odrasli

Djelotvorna dnevna doza je obično između 15 mg i 45 mg. Početna doza je 15 mg ili 30 mg. Učinak mirtazapina obično se primjećuje nakon 1 do 2 sedmice liječenja. Kod primjene odgovarajuće doze, pozitivan odgovor bi trebalo postići za 2 do 4 sedmice, a kod nezadovoljavajućeg odgovora dozu možete povećati do najveće doze. Ako kroz sljedeće 2 do 4 sedmice liječenja nema nikakvog odgovora, liječenje prekinite.

Da bi simptomi depresije sigurno nestali, bolesnici se moraju liječiti dosta dugo, a najmanje 6 mjeseci.

Preporučujemo da liječenje mirtazapinom ukinete postupno, kako biste spriječili apstinencijske simptome (pogledajte poglavlje 4.4).

Stariji bolesnici

Preporučena dnevna doza jednaka je kao kod odraslih. Povećanje doze treba biti pod strogim nadzorom kako biste mogli dostići zadovoljavajući i siguran odgovor.

Oštećenje funkcije bubrega

Klirens mirtazapina može biti smanjen kod bolesnika s umjereno do jako oštećenom funkcijom bubrega (klirens kreatinina < 40 ml/min), što morate uzeti u obzir kod propisivanja lijeka Mirzatena toj skupini bolesnika (pogledajte poglavlje 4.4).

Oštećenje funkcije jetre

Klirens mirtazapina može biti smanjen i kod bolesnika s oštećenom jetrenom funkcijom. Treba to uzeti u obzir kod propisivanja lijeka Mirzatena toj grupi bolesnika, osobito kod jako oštećene jetrene funkcije jer nisu proučavali bolesnike s jako oštećenom jetrenom funkcijom (pogledajte poglavlje 4.4).

Pedijatrijska populacija

Lijek Mirzaten ne smijete upotrebljavati kod djece i adolescenata koji su mlađi od 18 godina. Djelotvornost nije dokazana u dvija kratkotrajna klinička pokusa (pogledajte poglavlje 5.1), a neškodljivost nije potvrđena (pogledajte poglavlja 4.4, 4.8 i 5.1).

Način primjene

Budući da je poluvrijeme mirtazapina od 20 do 40 sati, lijek Mirzaten je prikladno uzimati jedanput na dan. Najbolje je da ga bolesnik uzima u jednokratnoj dozi uvečer prije spavanja. Bolesnik može uzimati lijek Mirzaten i u dvije podijeljene doze (jednu ujutro i jednu uvečer, pri čemu neka veću dozu uzme uvečer).

Bolesnici trebaju uzimati tablete peroralno, po potrebi s tekućinom te ih progutati bez žvakanja.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na aktivnu supstancu ili bilo koju pomoćnu supstancu.

Istovremena upotreba mirtazapina i inhibitora monoaminooksidaze (MAO) (pogledaj poglavlje 4.5).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza

Pedijatrijska populacija

Lijek Mirzaten ne smijete upotrebljavati za liječenje djece i adolescenata koji su mlađi od 18 godina jer su u kliničkim ispitivanjima s djecom i adolescentima, liječenih antidepresivima, češće opažali suicidalno ponašanje (pokušaj samoubistva i suicidalne misli) te neprijateljstvo (prije svega agresivnost, odbojno ponašanje i srdžbu) nego kod onih koji su primali placebo. Ako se na temelju kliničkih potreba usprkos tome odlučite da ćete takvog bolesnika liječiti Mirzatenom, morate ga pažljivo pratiti kako biste mogli ustanoviti moguću pojavu suicidalnih simptoma. Pored toga, nema ni dugoročnih podataka o sigurnosti lijeka za djecu i adolescente što se tiče rasta, dozrijevanja te kognitivnog i socijalnog razvoja.

Samoubistvo, suicidalne misli i pogoršanje kliničkog stanja

Depresija je povezana s većim rizikom za pojavu suicidalnih misli, samoozljeđivanja i suicidalnosti (sa suicidom povezanih događaja). Takav rizik postoji sve dok ne dođe do znatnog poboljšanja zdravstvenog stanja. Budući da se zdravstveno stanje prvih nekoliko sedmica liječenja ili duže još možda neće poboljšati, bolesnike treba brižno nadzirati sve dok ne dođe do poboljšanja. Opća klinička iskustva pokazuju da se rizik za samoubistvo može povećati u ranoj fazi poboljšanja.

Poznato je da kod bolesnika koji u anamnezi imaju sa samoubistvom povezane događaje ili kod bolesnika koji pred uvođenjem liječenja pokazuju znatan stepen suicidalnog razmišljanja, postoji veći rizik za pojavu suicidalnih misli ili pokušaja samoubistva te ih tokom liječenja treba brižno pratiti. Metaanaliza placebom kontroliranih kliničkih ispitivanja liječenja antidepresivima kod odraslih bolesnika sa psihijatrijskim poremećajima pokazala je da kod bolesnika mlađih od 25 godina, kod upotrebe antidepresiva postoji veći rizik za pojavu suicidalnog ponašanja nego kod primjene placeba. Za vrijeme liječenja, osobito nakon uvođenja liječenja i kod svake promjene doze, bolesnike treba brižno nadzirati. Osobito brižno treba nadzirati bolesnike s velikim rizikom. Bolesnike (i njihove skrbnike) treba upozoriti da moraju biti pažljivi prema bilo kakvom kliničkom pogoršanju, pojavi suicidalnog ponašanja, mislima na samoubojstvo i pojavi neuobičajenih promjena ponašanja te da se moraju, ako ti simptomi ne iščeznu, odmah posavjetovati s ljekarom.

S obzirom na opasnost samoubistva, naročito na početku liječenja, pacijentu se treba dati samo najmanja količina Mirzaten filmom obloženih tableta na početku liječenja, što je u skladu sa dobrim upravljanjem sigurnošću pacijenta, a u cilju izbjegavanja rizika predoziranja.

Depresija koštane moždine

Za vrijeme liječenja mirtazapinom izvještavali su o depresiji koštane moždine, obično u obliku granulocitopenije ili agranulocitoze. O reverzibilnoj agranulocitozi kao o rijetkoj pojavi također su izvještavali u kliničkim studijama s mirtazapinom, dok su u okviru iskustava nakon izlaska na tržište mirtazapina prijavljeni veoma rijetki slučajevi reverzibilne agranulocitoze, koja je u nekim slučajevima bila letalna. Kod smrtnih slučajeva radilo se većinom o bolesnicima starijim od 65 godina. Ljekar mora biti pažljiv prema simptomima kao što su povišena tjelesna temperatura, upala ždrijela, stomatitis ili drugi znakovi infekcije. Ako se pojave ovi simptomi, liječenje se mora prekinuti i naručiti pretragu krvne slike.

Žutica

Ako se kod bolesnika pojavi žutica, liječenje treba prekinuti.

Bolesti i stanja kod kojih je potreban nadzor

Bolesti i stanja kod kojih je potrebno precizno doziranje lijeka te redovito i brižno praćenje bolesnika:

- Epilepsija i sindrom organskog oštećenja mozga. Klinička iskustva inače pokazuju da su epileptički napadi za vrijeme liječenja mirtazapinom, te i kod uzimanja drugih antidepresiva, rijetki. Lijek Mirzaten morate oprezno uvoditi kod bolesnika koji u prethodnoj anamnezi imaju epileptičke napade. Lijek treba ukinuti kod svih bolesnika kod kojih se pojave epileptički napadi ili se poveća njihova učestalost.
- Oštećenje jetrene funkcije. Kod uzimanja 15-miligramske peroralne doze mirtazapina, klirens kreatinina kod bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem jetrene funkcije smanjio se za 35 % u komparaciji s ispitanicima s normalnom funkcijom jetre, a prosječna plazmatska koncentracija mirtazapina povećala se za približno 55 %.
- Oštećenje bubrežne funkcije. Kod uzimanja 15-miligramske peroralne doze mirtazapina, klirens mirtazapina se kod bolesnika s umjereno oštećenom bubrežnom funkcijom (klirens kreatinina < 40 ml/min) i s jako oštećenom bubrežnom funkcijom (klirens kreatinina ≤ 10 ml/min) u komparaciji s ispitanicima s normalnom bubrežnom funkcijom, smanjio za približno 30 % do 50 %. Prosječna plazmatska koncentracija mirtazapina povećala se za približno 55 % odnosno 115 %. Kod bolesnika s blago oštećenom bubrežnom funkcijom (klirens kreatinina < 80 ml/min) nije bilo bitnih razlika u usporedbi s kontrolnom grupom.
- Srčane bolesti. Kod poremećaja provođenja, angine pectoris i nedavnog infarkta miokarda treba uzeti u obzir uobičajene mjere opreza i oprezno propisivati druge istovremene lijekove.
- Nizak krvni pritisak.
- Šećerna bolest. Budući da uzimanje antidepresiva može uticati na regulaciju šećera u krvi, možda će trebati prilagoditi dozu inzulina i/ili peroralnih hipoglikemika. Preporučuje se pomno praćenje tih bolesnika.

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

- Kod propisivanja antidepresiva bolesnicima sa shizofrenijom ili s drugim psihotičnim poremećajima mogu se pogoršati psihotični simptomi i pojačati paranoidne misli.
- Kod liječenja depresivne faze bipolarnog poremećaja, isti može preći u maničnu fazu. Zato morate bolesnike s manijom ili hipomanijom u prethodnoj anamnezi pomno pratiti i ukinuti liječenje mirtazapinom svakom bolesniku koji prijeđe u maničnu fazu.
- Iako mirtazapin ne uzrokuje ovisnost, iskustva nakon izlaska na tržište pokazuju da nagli prekid liječenja nakon dugotrajnog uzimanja lijeka ponekad uzrokuje apstinencijske simptome. Apstinencijske reakcije su većinom blage i iščeznu same. Među različitim prijavljenim apstinencijskim simptomima najčešći su bili omaglica, uznemirenost, tjeskoba, glavobolja i mučnina. Iako su o tim učincima izvještavali kao o apstinencijskim simptomima, ne smijete zaboraviti da takvi simptomi mogu biti povezani i s bolesnikovom osnovnom bolesti. Kao što savjetujemo u poglavlju 4.2, preporučljivo je da liječenje mirtazapinom prekinete postupno.
- Kod bolesnika s poremećajima uriniranja, kao što je hipertrofija prostate te kod onih s glaukomom uskog kuta i s povišenim očnim pritiskom, potreban je oprez (iako je mala mogućnost da će se kod uzimanja lijeka Mirzaten pojaviti teškoće jer je njegovo antiholinergičko djelovanje veoma slabo).
- Akatizija ili psihomotorički nemir. Uzimanje antidepresiva je povezano s razvojem akatizije, okarakterizirane sa subjektivno neugodnim ili mučnim nemirom i potrebom za kretanjem, koju često prati nemogućnost sjedenja ili mirnog stajanja. Najvjerojatnije se to pojavljuje u prve dvije sedmice liječenja. Povećanje doze moglo bi biti štetno kod bolesnika kod kojih se razvijaju ovi simptomi.
- Slučajevi produženja QT intervala, torsades de pointes, ventrikularna tahikardija i iznenadne smrti, prijavljeni su tokom post-marketingškog korištenja mirtazapina. Većina izvještaja dogodila i su se dogodila uslijed povezanosti sa predoziranjem ili kod bolesnika s drugim faktorima rizika za produženje QT, uključujući istovremenu primjenu lijekova koji mogu dovesti do QTc produženja (vidjeti dio 4.5 i 4.9). Potreban je oprez kada se Mirzaten propiše kod bolesnika s poznatom kardiovaskularnom bolešću ili produženjem QT intervala u porodičnoj anamnezi, i kod istovremene primjene sa drugim lijekovima za koje se smatra da mogu dovesti do produženja QTc intervala.

Teške kožne nuspojave

Teške kožne nuspojave (SCAR), uključujući Stevens-Johnsonov sindrom (SJS), toksična epidermalna nekroliza (TEN), reakcija lijeka s eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS), bulozni dermatitis i multififormni eritem, koji mogu biti opasni po život ili smrtni ishod zabilježeni u vezi s liječenjem mirtazapinom.

Ako se pojave znakovi i simptomi koji upućuju na ove reakcije, mirtazapin treba odmah prestati koristiti.

Ako se u bolesnika razvila jedna od ovih reakcija uz upotrebu mirtazapina, liječenje mirtazapinom ne smije se ponovno započeti kod ovog bolesnika niti u jednom trenutku.

Hiponatrijemija

Kod uzimanja mirtazapina rijetko su izveštavali o hiponatrijemiji, najvjerojatnije zbog neodgovarajućeg izlučivanja antidiuretskog hormona (ADH). Oprez je potreban kod bolesnika s povećanim rizikom, npr. kod starijih bolesnika ili kod bolesnika koji istovremeno uzimaju lijekove za koje je poznato da uzrokuju hiponatrijemiju.

Serotoninski sindrom

Međusobno djelovanje lijeka sa serotoninergičkim lijekovitim tvarima. Kod istovremenog uzimanja selektivnih inhibitora ponovne pohrane serotonina (SSRI - selective serotonin reuptake inhibitor) i drugih serotoninskih lijekovitim tvari može nastati serotoninski sindrom (pogledajte poglavlje 4.5). Znakovi serotoninskog sindroma mogu biti hipertermija, rigidnost, mioklonus, autonomna nestabilnost s mogućim veoma brzim promjenama vitalnih znakova, promjenama psihičkog stanja koje uključuju smušenost, razdražljivost i krajnju agitaciju koja se pojačava do delirija i kome. Preporučuje se oprez, također je potreban i strog klinički nadzor kad se ove aktivne tvari daju istovremeno s mirtazapinom. Pojave li se ovi simptomi, liječenje mirtazapinom treba prekinuti i uvesti suportivno simptomatsko liječenje. Na temelju iskustava nakon izlaska na tržište, očito je da se serotoninski sindrom veoma rijetko pojavljuje kod bolesnika koji uzimaju samo mirtazapin (pogledajte poglavlje 4.8).

Stariji bolesnici

Iako su stariji bolesnici često osjetljiviji, naročito što se tiče nuspojava antidepresiva, tokom kliničkih istraživanja mirtazapinom nisu češće izveštavali o nuspojavama kod starijih bolesnika nego kod bolesnika iz drugih starosnih grupa.

Posebne informacije o nekim sastojcima lijeka

Lijek Mirzaten sadržava laktozu. Bolesnici s rijetkom nasljednom intolerancijom na galaktozu, Lappovim oblikom smanjene aktivnosti laktaze ili malapsorpcijom glukoze/galaktoze ne smiju uzimati ovaj lijek.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Farmakodinamske interakcije

- Mirtazapin ne smijete upotrebljavati istovremeno s MAO-inhibitorima ili dvije sedmice nakon prekida liječenja MAO-inhibitorima. Vrijedi i obratno, moraju proći približno dvije sedmice prije nego što bolesnike koji su se liječili mirtazapinom započnete liječiti MAO-inhibitorima (pogledajte poglavlje 4.3).
- Pored toga, kao i kod SSSRI, istovremeno uzimanje serotoninergičnih lijekovitim tvari (l- triptofana, triptana, buprenorfin, tramadola, linezolida, metilen plavo, SSRI, venlafaksina, litija i gospine trave - *Hypericum perforatum*) može dovesti do sa serotoninom povezanih učinaka (serotoninski sindrom; pogledajte poglavlje 4.4). Uzima li bolesnik istovremeno s mirtazapinom i spomenute lijekovite tvari, preporučuju se oprez i brižan klinički nadzor.
- Mirtazapin može pojačati sedativno djelovanje benzodiazepina i drugih sedativa (prije svega većine antipsihotika, H₁- antihistaminika i opioida). Dakle, kod propisivanja tih lijekova s mirtazapinom potreban je oprez.
- Mirtazapin može pojačati djelovanje alkohola na centralni nervni sistem. Bolesnicima savjetujte da za vrijeme uzimanja mirtazapina ne piju alkoholna pića.
- Kod ispitanika liječenih varfarinom, mirtazapin je u dozi od 30 mg jedanput na dan prouzročio malo ali statistički značajno povećanje vrijednosti internacionalnog normiranog količnika (INR). Budući da kod većih doza mirtazapina nije moguće isključiti jače izraženi učinak lijeka, preporučuje se da kod bolesnika tokom istovremenog liječenja varfarinom i mirtazapinom redovito pratite INR vrijednost.

- Rizik od QT produženja i/ili ventrikularnih aritmija (npr. Torsades de Pointes) može biti povećan prilikom istovremene primjene sa lijekovima koji produžuju QT interval (npr. neki antipsihotici i antibiotici).

Farmakokinetičke interakcije

- Karbamazepin i fenitoin, oba induktori CYP3A4 enzima, povećali su klirens mirtazapina za približno dvaput i tako prouzročili smanjivanje plazmatske koncentracije mirtazapina; kod karbamazepina za 60 %, kod fenitoina za 45 %. Kod istovremenog uzimanja mirtazapina i karbamazepina ili kojeg drugog induktora jetrenog metabolizma (npr. rifampicina) možda ćete morati povećati dozu mirtazapina, a ako ćete prestati s liječenjem takvim lijekom možda ćete morati smanjiti dozu mirtazapina.
- Istovremeno uzimanje snažnog inhibitora enzima CYP3A4 ketokonazola povećalo je najveće plazmatske koncentracije mirtazapina i vrijednost AUC mirtazapina za približno 40 % odnosno 50 %.
- Kod istovremenog uzimanja cimetidina (slabog inhibitora CYP1A2, CYP2D6 i CYP3A4) može se povećati prosječna vrijednost plazmatske koncentracije mirtazapina za više od 50 %. Kod istovremenog uzimanja mirtazapina i snažnih inhibitora enzima CYP3A4, inhibitora HIV-proteaze, azolskih antimikotika, eritromicina, cimetidina ili nefazodona potreban je oprez te možda smanjivanje doze mirtazapina.
- Studije o interakcijama s drugim lijekovima nisu pokazale značajnih farmakokinetičkih učinaka kod istovremenog liječenja mirtazapinom i paroksetinom, amitriptilinom, risperidonom ili litijem.

Pedijatrijska populacija

Studije vezane za interakcije su provede jedino u odrasloj populaciji.

4.6 Trudnoća i dojenje

Trudnoća

Mali broj podataka o liječenju trudnica mirtazapinom ne pokazuje povećani rizik za kongenitalne malformacije. Iako studije na životinjama nisu pokazale klinički značajne teratogene učinke, opazili su posljedičnu toksičnost (pogledajte poglavlje 5.3).

Epidemiološki podaci pokazuju da primjena SSRI tokom trudnoće, naročito u kasnoj trudnoći, povećava rizik za pojavu plućne hipertenzije kod novorođenčeta (PPHN - persistent pulmonary hypertension in the newborn). Iako ni u jednom istraživanju nisu proučavali vezu između PPHN i liječenja mirtazapinom, mogući rizik ne možemo isključiti ako uzmemo u obzir srodni mehanizam djelovanja (povećanje koncentracije serotonina).

Potreban je oprez kod propisivanja trudnim ženama. Ako se mirtazapin uzima do porođaja ili kratko prije porođaja, preporučuje se postnatalno praćenje novorođenčeta zbog mogućih učinaka ustezanja.

Dojenje

Studije na životinjama i ograničeni podaci za čovjeka su pokazali da se mirtazapin izlučuje u majčino mlijeko samo u veoma malim količinama. Odluku o tome je li bolje da majka prestane dojit ili da ukinete liječenje Mirzatenom, donesite nakon brižnog razmišljanja o koristi dojenja za dijete i koristi liječenja za majku.

Plodnost

Nekliničke studije reproduktivne toksičnosti nisu pokazale efekat na plodnost.

4.7 Uticaj na sposobnost vožnje i upravljanje mašinama

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

Lijek Mirzaten ima malen do umjeren uticaj na sposobnost za vožnju i upravljanje mašinama. Naime, osobito na početku liječenja može smanjiti sabranost i budnost bolesnika. Kad god bolesnik opazi da lijek utječe na nj, mora izbjegavati obavljanje potencijalno opasnog posla kod kojeg je potrebna dobra koncentracija, na primjer vožnju motornog vozila ili upravljanje mašinama.

4.8 Nuspojave

Budući da bolesnici s depresijom imaju više simptoma koji su povezani s bolešću, ponekad je teško ocijeniti koji su simptomi posljedica osnovne bolesti, a koji se pojavljuju zbog liječenja mirtazapinom.

Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće su izvještavali o nuspojavama koje su se javljale kod više od 5 % bolesnika liječenih mirtazapinom u randomiziranim i placebom nadziranim ispitivanjima (pogledajte dolje). Ti učinci su: somnolencija, sedacija, suha usta, povećana tjelesna masa, povećanje apetita, omaglica i umor. Zabilježene su teške kožne nuspojave (SCAR), uključujući Stevens-Johnsonov sindrom (SJS), toksična epidermalna nekroliza (TEN), reakcija lijeka s eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS), bulozni dermatitis i multiformni eritem (vidjeti lijek mirtazapinom) (vidjeti odjeljak 4.4).

Tabelarna lista neželjenih reakcija U svim randomiziranim i placebom nadziranim ispitivanjima (uključujući druge indikacije, ne samo za veliku depresiju) ocjenjivali su nuspojave mirtazapina. U metaanalizu su uključili bolesnike iz 20 ispitivanja s planiranom dužim liječenja do 12 sedmica, kod čega je 1501 bolesnik (134 osoba x godine) primalo do 60 mg mirtazapina, a 850 bolesnika (79 osoba x godine) placebo. Faze produljivanja spomenutih ispitivanja nisu bile uključene u tu metaanalizu zato da bi se mogla očuvati usporedivost s primjenom placeba.

U tablici 1 su nuspojave, koje su se u kliničkim ispitivanjima javljale statistički značajno češće tokom liječenja mirtazapinom nego kod placeba, razvrstane prema organskim sistemima. Još su dodane nuspojave iz spontanog prijavljivanja. Učestalost nuspojava iz spontanog izvještavanja temelji se na učestalosti njihovog prijavljivanja u kliničkim ispitivanjima. Učestalost nuspojava iz spontanog prijavljivanja za koje u randomiziranim i placebom nadziranim ispitivanjima kod bolesnika koji su uzimali mirtazapin nije bilo slučajeva, opisana je kao nepoznata učestalost.

Tablica 1. Nuspojave kod uzimanja mirtazapina

Razvrstavanje prema organskim sistemima	Veoma česte (≥ 1/10)	Česte (≥ 1/100 do < 1/10)	Povremene (≥ 1/1000 do < 1/100)	Rijetke (≥ 1/10.000 do < 1/1000)	Učestalost nepoznata
<i>Bolesti krvi i limfnog sistema</i>					depresija koštane moždine (granulocitopenija, agranulocitoza, aplastična anemija, trombocitopenija), eozinofilija
<i>Bolesti endokrinog sistema</i>					neodgovarajuće izlučivanje antidiuretskog hormona hiperprolaktinemija (i srodni simptomi galaktoreja i ginekomastija
<i>Metabolički i prehrambeni poremećaji</i>	povećanje tjelesne mase ¹ povećani apetit ¹				hiponatrijemija
<i>Psihijatrijski poremećaji</i>		nenormalni snovi, smušenost, tjeskoba, ^{2, 5} nesanica ^{3, 5}	noćne more, ² manija, uznemirenost, ² halucinacije, psihomotorički nemir (uključujući akatiziju, hiperkineziju)	agresija	samoubilačke ideje ⁶ samoubilačko ponašanje ⁶ somnambulizam
<i>Bolesti nervnog</i>	somnolencija, ^{1, 4}	letargija, ¹	parestezija, ²	mioklonus	konvulzije (inzulti),

Razvrstavanje prema organskim sistemima	Veoma česte (≥ 1/10)	Česte (≥ 1/100 do < 1/10)	Povremene (≥ 1/1000 do < 1/100)	Rijetke (≥ 1/10.000 do < 1/1000)	Učestalost nepoznata
<i>sistema</i>	sedacija, ^{1, 4} glavobolja ²	omaglica, tremor, amnezija ⁷	nemirne noge, sinkopa		serotoninski sindrom, parestezije u ustima, dizartrija
<i>Krvožilne bolesti</i>		ortostatska hipotenzija	hipotenzija ²		
<i>Bolesti probavnog sistema</i>	suha usta	mučnina, ³ proljev, ² povraćanje ² konstipacija ¹	hipoestezija u ustima	pankreatitis	edem usta, pojačana salivacija
<i>Bolesti jetre, žučnog mjehura i žučovoda</i>				povišene aktivnosti serumskih transaminaza	
<i>Bolesti kože i potkožnog tkiva</i>		egzantem ²			Stevens-Johnsonov sindrom, bulozni dermatitis, multiformni eritem, toksična epidermalna nekroliza, reakcija lijeka s eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS)
<i>Bolesti mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva</i>		artralgija, mialgija, bolovi u leđima ¹			Rabdomioliza
<i>Pomećaji renalnog i urinarnog trakta</i>					Retencija urina
<i>Bolesti reproduktivnog sistema i dojki</i>					Prijapizam
<i>Opšte teškoće i promjene na mjestu aplikacije</i>		periferni edem, ¹ umor			generalizirani edem, lokalizirani edem
<i>Pretrage</i>					Povećanje kreatin kinaze

¹ U kliničkim ispitivanjima su se ovi učinci pojavljivali statistički značajno češće tokom liječenja mirtazapinom nego kod placeba.

² U kliničkim ispitivanjima su se ovi učinci pojavljivali statistički značajno češće tokom uzimanja placeba nego kod liječenja mirtazapinom, iako nisu bili statistički značajno češći.

³ U kliničkim ispitivanjima su se ovi učinci pojavljivali statistički značajno češće tokom uzimanja placeba nego tokom liječenja mirtazapinom.

⁴ Iako smanjivanje doze lijeka obično ne vodi u smanjivanje somnolencije ili sedacije, djelotvornost antidepresiva može se ugroziti.

⁵ Tokom liječenja antidepresivima mogu se kod bolesnika pojaviti ili pogoršati tjeskoba i nesanica (koji mogu biti simptomi depresije). I za vrijeme liječenja mirtazapinom izvještavali su o pojavi ili pogoršanju tjeskobe i nesanice.

⁶ Tokom liječenja ili ubrzo nakon prestanka liječenja mirtazapinom bili su primijećeni slučajevi razmišljanja o samoubistvu ili suicidalno ponašanje (pogledajte poglavlje 4.4).

⁷ U većini slučajeva pacijenti su se oporavili nakon povlačenja lijeka.

Kod laboratorijskih pretraga u kliničkim ispitivanjima primijećivali su prolazno povećanje vrijednosti transaminaza i gamaglutamiltransferaze (iako o s time povezanim nuspojavama nisu izvještavali sa statistički značajnom većom učestalošću kako kod mirtazapina tako i kod placeba.

Pedijatrijska populacija

Sljedeće nuspojave bile su često primijećene u kliničkim ispitivanjima kod djece: porast težine, urtikarija i hipertrigliceridemija (pogledajte poglavlje 5.1)

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijeka

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijekova, a nakon stavljanja lijeka u promet, je od velike važnosti za formiranje kompletnije 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 koristi/rizik i adekvatnoj ocjeni bezbjedonosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjeno dejstvo lijekadirektno ALMBIH. Prijava se može dostaviti:

- putem softverske aplikacije za prijavu neželjenih dejstava lijekova za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) o kojoj više informacija možete dobiti u nasoj Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu, ili
- putem odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji 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 Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Veljka Mladenovica bb, Banja Luka, ili elektronske pošte (na e-mail adresu: ndl@almbih.gov.ba).

4.9 Predoziranje

Simptomi

Dosadašnja iskustva s prevelikim doziranjem lijeka Mirzatena pokazuju da su simptomi obično blagi. Izvještavali su o depresiji centralnog nervnog sistema s dezorijentacijom i dužom sedacijom, zajedno s tahikardijom i blagom hipertenzijom ili hipotenzijom. Kod doza koje su puno veće od terapijske doze, osobito kod prevelikog doziranja više lijekova istovremeno, mogući su i ozbiljniji ishodi (čak i smrt). U tim slučajevima također su prijavljeni produljenje QT intervala i Torsade de Pointes.

Tretman

Kod prevelikog doziranja, bolesnika morate odgovarajuće simptomatsko liječiti te se pobrinuti za suportivno liječenje vitalnih funkcija. Potrebno je poduzeti EKG praćenje. Prosudite imaju li smisla primjena aktivnog ugljena i ispiranje želuca.

Pedijatrijska populacija

Iste prikladne mjere koje su propisane za odrasle trebaju se primijeniti kod slučaja predoziranja u pedijatrijskoj populaciji.

5. FARMAKOLOŠKE KARAKTERISTIKE

5.1 Farmakodinamičke karakteristike

Farmakoterapeutska grupa: drugi antidepresivi, ATC šifra: N06AX11.

mehanizam djelovanja/farmakodinamički efekti

Mirtazapin je presinaptički antagonist alfa₂-receptora sa središnjim djelovanjem, koji u centralno nervnom sistemu pojačava noradrenergički i serotoninergički nervni prenos. Jačanje serotoninergičkog nervnog prenosa vrši se specifično djelovanjem na 5-HT₁-receptore jer su 5-HT₁-receptori i 5-HT₃-receptori blokirani kod primjene mirtazapina. Pretpostavljaju da oba enantiomera doprinose njegovom antidepresivnom djelovanju, i to S(+) enantiomer blokadom alfa₂-receptora, 5-HT₂, a R(-) enantiomer blokadom 5-HT₃-receptora.

Klinička efikasnost i sigurnost

**Odobreno
ALMBIH
16.5.2023.**

Antagonističko djelovanje mirtazapina na histaminske H₁-receptore povezano je s njegovim sedativnim svojstvima. Mirtazapin nema praktički nikakvog antiholinergičkog djelovanja i u terapijskim dozama praktično nema učinaka na srce i krvne žile.

Učinak mirtazapina na QTc interval procjenjivan je u randomiziranom, placebo i moksifloksacinom kontroliranim kliničkim ispitivanjima koja su uključivala 54 zdrava dobrovoljca korištenjem redovite doze od 45 mg i supratapijske doze od 75 mg. Linearno modeliranje e-max sugeriralo je da produljenje QTc intervala ostaje ispod praga za klinički značajno produljenje (vidjeti dio 4.4).

Pedijatrijska populacija

Dva randomizirana, dvostruko slijepa, placebo kontrolirana pokusa kod djece u dobi između 7 i 18 godina s velikim depresivnim poremećajima (n=259), koja su primala promjenjivu dozu kroz prve 4 sedmice (15 - 45 mg mirtazapina), a zatim fiksnu dozu (15, 30 ili 45 mg mirtazapina) kroz sljedeća 4 sedmice, nisu pokazala signifikantnu razliku između mirtazapina i placeba u primarnom i sekundarnom ishodu. Signifikantan porast tjelesne mase zabilježen je u 48,8 % ispitanika koji su primali mirtazapin, u usporedbi s 5,7 % onih na placebo. Također su često primjećene urtikarija (11,8 % vs 6,8 %) i hipertrigliceridemija (2,9 % vs 0 %).

5.2 Farmakokinetičke karakteristike

Apsorpcija

Nakon peroralne primjene lijeka Mirzatena, njegova se ljekovita tvar mirtazapin brzo i dobro apsorbira (biološka raspoloživost je približno 50 %-tna) i dostiže najveću plazmatsku koncentraciju nakon približno 2 sata. Unos hrane nema uticaja na farmakokinetiku mirtazapina.

Distribucija

Približno 85 % mirtazapina veže se na plazmatske bjelancevine.

Biotransformacija

Njegova biotransformacija se vrši uglavnom demetilacijom i oksidacijom, nakon kojih slijedi konjugacija. *In vitro* podaci za čovječe jetrene mikrosome pokazuju da kod tvorbe 6-hidroksimetabolita mirtazapina sudjeluju enzimi citokroma P450 CYP2D6 i CYP1A2, dok za enzim CYP3A4 smatraju da je odgovoran za nastanak N-demetilnih i N-oksidnih metabolita. Demetilni metabolit je farmakološki aktivan i vidi se da ima jednak farmakokinetički profil kao matični spoj.

Eliminacija

Mirtazapin se opsežno metabolizira i kroz nekoliko dana se izluči mokraćom i stolicom. Srednja vrijednost poluvremena izlučivanja je od 20 do 40 sati. Povremeno su bilježili i duža poluvremena, do 65 sati, a kod mladih muškaraca su opažali i kraće. Poluvrijeme izlučivanja je dosta dugo, tako da dozvoljava doziranje lijeka jedanput na dan. Stanje dinamičke ravnoteže dostignuto je nakon 3 do 4 sata, a zatim se lijek više ne nakuplja.

Linearnost/nelinearnost

Mirtazapin ima linearnu farmakokinetiku u okviru raspona preporučenih doza. Konzumacija hrane ne utiče na farmakokinetiku mirtazapina.

Određene populacije

Klirens mirtazapina može biti smanjen kod oštećenja bubrežne ili jetrene funkcije.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci na temelju uobičajenih studija farmakološke sigurnosti, toksičnosti kod ponavljanih doza, genotoksičnosti ili kancerogenog potencijala ne pokazuju toksičnost za reprodukciju i razvoj. U studijama reproduktivne toksičnosti kod štakora i kunića nisu primjećivali nikakve teratogene učinke. U usporedbi s najvećom izloženosti kod terapijske upotrebe kod čovjeka, opazili su kod dvostrukog sistemskog izlaganja kod štakora povećanje postimplantacijskih gubitaka zametaka, smanjivanje porođajne mase mladunčadi i lošije preživljavanje mladunčadi u prvim trima danima laktacije.

Mirtazapin nije bio genotoksičan u nizu testova na genske mutacije, kromosomska oštećenja i oštećenja DNK. Smatraju da su tumori žlijezde štitnjače koje su ustanovili u studiji kancerogenosti lijeka kod štakora i hepatocelularne neoplazme koje su ustanovili u studiji kancerogenosti lijeka kod

miševa, značajni isključivo za te dvije životinjske vrste i da se u tim slučajevima radi o odgovoru koji nije genotoksičan, nego je povezan s dugotrajnim primanjem velikih doza tvari koje induciraju jetrene enzime.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih supstanci

Jezgra tablete:

laktoza monohidrat
praškasta celuloza (E460)
natrij karboksimetilškrob (vrsta A)
preželatinirani škrob
bezvodni koloidni silicij dioksid (E551)
magnezij stearat (E572)

Film-ovojnica 30 mg tableta:

hipromeloza (E464)
titan dioksid (E171)
crveni željezo oksid (E172)
žuti željezo oksid (E172)
talk (E553b)
makrogol 6000

Film-ovojnica 45 mg tableta:

hipromeloza (E464)
titan dioksid (E171)
talk (E553b)
makrogol 6000

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo

6.3 Rok trajanja

5 godina

6.4 Posebne mjere za čuvanje

Čuvajte na temperaturi do 25 °C.

6.5 Vrsta ambalaže i sadržaj

Blister (Al-folija, PVC/PVDC bijela folija): 30 filmom obloženih tableta (3 blistera po 10 tableta), u kutiji).

6.6 Posebne sigurnosne mjere za uklanjanje i postupanje s lijekom

Nema posebnih zahtjeva.

Neupotrijebljeni lijek ili otpadni materijal bacite u skladu s lokalnim propisima.

6.7. Režim izdavanja

Lijek se izdaje uz ljeakarski recept.

7. PROIZVOĐAČ

KRKA, tovarna zdravil, d.d.
Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenija

Proizvođač gotovog lijeka

**Odobreno
ALMBIH
16.5.2023.**

KRKA, tovarna zdravil, d.d., Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, a Slovenija

Nosilac dozvole za stavljanje lijeka u promet

Krka Farma d.o.o. Sarajevo
Džemala Bijedića 125A, BiH

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

Mirzaten, filmom obložena tableta, 30x30 mg: 04-07.3-2-12400/21 od 16.05.2023.

Mirzaten, filmom obložena tableta, 30x45 mg: 04-07.3-2-12399/21 od 16.05.2023.

9. DATUM REVIZIJE TEKSTA

16.05.2023.

**Odobreno
ALMBIH
16.5.2023.**