

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Mirtazapin Genericon 15 mg filmom obložene tablete
Mirtazapin Genericon 30 mg filmom obložene tablete
Mirtazapin Genericon 45 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna Mirtazapin Genericon 15 mg filmom obložena tableta sadrži 15 mg mirtazapina.
Jedna Mirtazapin Genericon 30 mg filmom obložena tableta sadrži 30 mg mirtazapina.
Jedna Mirtazapin Genericon 45 mg filmom obložena tableta sadrži 45 mg mirtazapina.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom

Jedna Mirtazapin Genericon 15 mg filmom obložena tableta sadrži 103,08 mg laktoze (u obliku hidrata).
Jedna Mirtazapin Genericon 30 mg filmom obložena tableta sadrži 206,15 mg laktoze (u obliku hidrata).
Jedna Mirtazapin Genericon 45 mg filmom obložena tableta sadrži 309,23 mg laktoze (u obliku hidrata).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta.

Mirtazapin Genericon 15 mg filmom obložena tableta:

Žute do svijetlo žute, bikonveksne, ovalne, filmom obložene tablete s urezom (duljina: 10,2 mm; širina: 5,2 mm) s utisnutim oznakama 'M' i '5' sa svake strane ureza na jednoj strani i ravne na drugoj strani.
Tableta se može razdijeliti na jednake doze.

Mirtazapin Genericon 30 mg filmom obložena tableta:

Crvenkasto-smeđe, bikonveksne, ovalne, filmom obložene tablete s urezom (duljina: 12,5 mm; širina: 6,5 mm) s utisnutim oznakama 'M' i '6' sa svake strane ureza na jednoj strani i ravne na drugoj strani.
Tableta se može razdijeliti na jednake doze.

Mirtazapin Genericon 45 mg filmom obložena tableta:

Bijele do gotovo bijele, bikonveksne, ovalne, filmom obložene tablete (duljina: 14,1 mm; širina: 7,6 mm) s utisnutom oznakom "M7" na jednoj strani i ravne na drugoj strani.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

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

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

Odrasli

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

Mirtazapin počinje pokazivati svoj učinak općenito nakon 1 do 2 tjedna liječenja. Liječenje s

primjerenom dozom bi trebalo rezultirati pozitivnim odgovorom unutar 2 do 4 tjedna. Ako rezultat liječenja nije zadovoljavajući, tada se doza može povećati do najveće preporučene doze. Ako nema odgovarajućeg učinka unutar daljnjih 2 do 4 tjedna, tada se liječenje treba prekinuti.

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

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

Stariji

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

Oštećenje funkcije bubrega

U bolesnika s umjerenim do teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina <40 ml/min), klirens mirtazapina može biti smanjen. To treba imati na umu kod propisivanja mirtazapina ovoj skupini bolesnika (vidjeti dio 4.4).

Oštećenje funkcije jetre

U bolesnika s oštećenjem funkcije jetre klirens mirtazapina može biti smanjen. To treba imati na umu kod propisivanja mirtazapina ovoj skupini bolesnika, osobito u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre, jer ne postoje klinička ispitivanja u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dio 4.4).

Pedijatrijska populacija

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

Način primjene

Mirtazapin ima poluvrijeme eliminacije od 20 do 40 sati te je stoga mirtazapin 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 treba uzeti kroz usta, uz tekućinu i progutati bez žvakanja.

4.3. Kontraindikacije

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

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

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Pedijatrijska populacija

Mirtazapin se ne smije primjenjivati u liječenju djece i adolescenata mlađih od 18 godina. Suicidalno ponašanje (pokušaj suicida i suicidalne misli) i neprijateljstvo (izražena agresivnost, protivljenje i bijes) češće je uočeno u kliničkim ispitivanjima u djece i adolescenata koji su liječeni antidepresivima u odnosu na djecu i adolescente koji su dobivali placebo. Ako se liječnik, u slučaju kliničke potrebe, ipak odluči za liječenje mirtazapinom, bolesnika je potrebno pomno pratiti u slučaju pojave suicidalnih simptoma. Osim toga, nedostaju podaci o dugoročnoj sigurnosti primjene u djece i adolescenata u pogledu rasta, sazrijevanja te kognitivnog i bihevioralnog razvoja.

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 možda neće doći tijekom prvih nekoliko tjedana liječenja ili više, bolesnike treba pažljivo pratiti dok ne

dode do poboljšanja. Opće je kliničko iskustvo da rizik suicida može rasti u ranim fazama oporavka. Poznato je da bolesnici s poviješću suicidalnih događaja ili oni koji pokazuju značajan stupanj suicidalnih ideja prije početka liječenja, imaju veći rizik pojave suicidalnih misli ili pokušaja pa ih je tijekom liječenja potrebno pažljivo pratiti. Meta-analiza placebom 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 pomno nadziranje bolesnika na terapiji antidepresivima, osobito onih s visokim rizikom i to posebno na početku terapije i nakon promjena doze. Bolesnike (i njegovatelje bolesnika) treba upozoriti na potrebu praćenja pojave bilo kakvog kliničkog pogoršanja, suicidalnog ponašanja ili misli, kao i neobičnih promjena u ponašanju te odmah zatražiti savjet liječnika u slučaju pojave takvih simptoma. S obzirom na mogućnost suicida, osobito na početku liječenja, bolesniku treba dati samo najmanju količinu mirtazapina u skladu s dobrom liječničkom praksom, kako bi se smanjio rizik od predoziranja.

Depresija koštane srži

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

Žutica

U slučaju pojave žutice, liječenje treba prekinuti.

Stanja kod kojih je potreban nadzor

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

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

Kao i kod drugih antidepresiva, treba uzeti u obzir sljedeće:

- kada se antidepresivi primjenjuju u bolesnika sa shizofrenijom ili drugim psihotičnim poremećajima, može doći do pogoršanja psihotičnih simptoma; paranoidne misli se mogu pojačati.
- kada se liječi depresivna faza bipolarnog poremećaja, može prijeći u maničnu fazu. Bolesnike s poviješću manije/hipomanije treba pomno pratiti. Terapiju mirtazapinom treba prekinuti ako bolesnik uđe u maničnu fazu.
- iako primjena mirtazapina ne izaziva ovisnost, iskustvo nakon stavljanja lijeka u promet pokazuje

da nagli prekid nakon dugotrajne primjene može ponekad uzrokovati simptome ustezanja. Većina tih reakcija su blage i prolazne. Među različitim simptomima ustezanja najčešće su prijavljivani omaglica, agitacija, anksioznost, glavobolja i mučnina. Iako su prijavljeni kao simptomi ustezanja, treba uzeti u obzir da ti simptomi mogu biti povezani i s podležućom bolesti. Kao što je navedeno u dijelu 4.2, preporučuje se postupan prekid liječenja mirtazapinom.

- potreban je oprez u bolesnika sa smetnjama pri mokrenju, npr. hipertrofiji prostate i u bolesnika s akutnim glaukomom uskog kuta i povišenim intraokularnim tlakom (iako postoji mala vjerojatnost problema s mirtazapinom zbog njegove vrlo slabe antikolinergičke aktivnosti).
- akatizija/psihomotorni nemir: Primjena antidepresiva povezuje se s razvojem akatizije koju karakterizira subjektivno neugodni ili stresni nemir i potreba za kretanjem, često praćen nemogućnošću mirnog sjedenja ili stajanja. Vjerojatnost pojave takvih simptoma veća je u prvim nekoliko tjedana liječenja. U bolesnika u kojih se razvijaju takvi simptomi, povećanje doze moglo bi biti štetno.
- slučajevi produljenja QT intervala, Torsades de pointes, ventrikularne tahikardije i iznenadne smrti, zabilježeni su tijekom primjene mirtazapina nakon stavljanja lijeka u promet. Većina slučajeva koja se pojavila je povezana s predoziranje ili u bolesnika koji imaju druge faktore rizika za produljenje QT intervala, uključujući istodobnu primjenu lijekova koji produljuju korigirani QT interval (QTc) (vidjeti dijelove 4.5 i 4.9). Potreban je oprez kod propisivanja mirtazapina u bolesnika s poznatom kardiovaskularnom bolešću ili produljenjem QT intervala u povijesti bolesti, kao i kod istodobne primjene drugih lijekova za koje se smatra da produljuju QTc interval.

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 mirtazapina 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.

Hiponatrijemija

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

Serotoninski sindrom

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

Stariji

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

Laktoza

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

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Farmakodinamičke interakcije

- Mirtazapin se ne smije primjenjivati istodobno s MAO inhibitorima niti unutar 2 tjedna po prestanku liječenja MAO inhibitorima. U obrnutom redoslijedu, treba proći otprilike dva tjedna prije nego bolesnici liječeni mirtazapinom mogu biti liječeni s MAO inhibitorima (vidjeti dio 4.3). Osim toga, kao i sa SSRI, istodobna primjena s drugim serotoninergičkim djelatnim tvarima (L-triptofan, triptani, tramadol, linezolid, metilensko modriilo, SSRI, venlafaksin, litij i preparati s gospinom travom - *Hypericum perforatum*) može izazvati neželjeni serotonininski učinak (serotonininski sindrom: vidjeti dio 4.4). Potreban je oprez i pomno kliničko praćenje kada se te djelatne tvari kombiniraju s mirtazapinom.
- Mirtazapin može povećati sedativni učinak benzodiazepina i drugih sedativa (većine antipsihotika, antihistaminskih H1 antagonista, opioida). Potreban je oprez kada se ovi lijekovi propisuju zajedno s mirtazapinom.
- Mirtazapin može povećati depresivno djelovanje alkohola na središnji živčani sustav. Stoga bolesnicima treba preporučiti izbjegavanje konzumiranja alkoholnih pića tijekom uzimanja mirtazapina.
- Mirtazapin je u dozi od 30 mg jednom na dan uzrokovao mali, ali statistički značajan porast međunarodnog normaliziranog omjera (INR) u osoba liječenih varfarinom. Kako se kod većih doza mirtazapina ne može isključiti izraženiji učinak, preporučuje se praćenje INR-a u slučaju istodobnog liječenja varfarinom i mirtazapinom.
- Rizik od produljenja QT intervala i/ili ventrikularnih aritmija (npr. Torsades de pointes) može se povećati istodobnom primjenom lijekova koji produljuju korigirani QT interval (QTc) (npr. neki antipsihotici i antibiotici).

Farmakokinetičke interakcije

- Karbamazepin i fenitoin, induktori CYP3A4, gotovo su dvostruko povišali 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, možda će biti potrebno povećati dozu mirtazapina. Ako se pak liječenje takvim lijekom prekine, možda će biti potrebno smanjiti dozu mirtazapina.
- Istodobna primjena ketokonazola, jakog inhibitora CYP3A4, povećala je vršne koncentracije u plazmi za približno 40%, a površinu ispod krivulje (AUC) mirtazapina za približno 50%.
- Kada se cimetidin (slabi inhibitor CYP1A2, CYP2D6 i CYP3A4) primjenjuje s mirtazapinom, srednja vrijednost koncentracije mirtazapina u plazmi može se povećati za više od 50%. Potreban je oprez i eventualno sniženje doza kad se mirtazapin primjenjuje istodobno s jakim CYP3A4 inhibitorima, inhibitorima HIV proteaze, azolnim antimikoticima, eritromicinom, cimetidinom ili nefazodonom.
- Ispitivanja interakcija nisu otkrila nikakve značajne farmakokinetičke učinke pri istodobnoj primjeni mirtazapina s paroksetinom, amitriptilinom, risperidonom ili litijem.

Pedijatrijska populacija

Ispitivanja interakcija provedena su samo na odraslim osobama.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Ograničeni podaci o primjeni mirtazapina u trudnica ne ukazuju na povećani rizik pojave kongenitalnih malformacija. Ispitivanja na životinjama nisu pokazala nikakav teratogeni učinak koji bi bio klinički relevantan, međutim, uočena je razvojna toksičnost (vidjeti dio 5.3).

Epidemiološki podaci pokazuju da primjena inhibitora ponovne pohrane serotonina (SSRI) u trudnoći, a osobito u kasnoj trudnoći, može povećati rizik od perzistentne plućne hipertenzije u novorođenčadi (engl. *persistent pulmonary hypertension in the newborn*, PPHN). Iako, niti jedno ispitivanje nije proučavalo povezanost PPHN i liječenja mirtazapinom, ovaj potencijalni rizik ne može se isključiti uzimajući u obzir povezani 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 ispitivanja u ljudi pokazali su da se mirtazapin izlučuje u majčino mlijeko samo u vrlo malim količinama. Odluku o tome treba li se nastaviti ili prekinuti dojenje, ili nastaviti ili prekinuti terapiju mirtazapinom mora se donijeti uzimajući u obzir dobrobit dojenja za dijete odnosno korist terapije mirtazapinom za majku.

Plodnost

Neklinička ispitivanja reproduktivne toksičnosti na životinjama nisu pokazala nikakve učinke na plodnost.

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

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

4.8. Nuspojave

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

Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće zabilježene nuspojave, koje se javljaju u više od 5% bolesnika liječenih mirtazapinom u randomiziranim, placebom kontroliranim ispitivanjima (vidjeti tablicu niže) su somnolencija, sedacija, suhoća usta, povećanje tjelesne težine, povećanje apetita, 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 popis nuspojava

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

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

Tablica 1. Nuspojave mirtazapina

Organski sustavi	Vrlo često (≥1/10)	Često (≥1/100 i <1/10)	Manje često (≥1/1000 i <1/100)	Rijetko (≥1/10 000 i <1/1000)	Učestalost nepoznata (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)
------------------	--------------------	------------------------	--------------------------------	-------------------------------	---

Poremećaji krvi i limfnog sustava					Depresija koštane srži (granulocitopenija, agranulocitoza, aplastična anemija, trombocitopenija) Eozinofilija
Endokrini poremećaji					Neadekvatno lučenje antidiuretskog hormona Hiperprolaktinemija (i povezani simptomi galaktoreja i ginekomastija)
Poremećaji metabolizma i prehrane	Povećanje tjelesne težine ¹ Povećani apetit ¹				Hiponatrijemija
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 ideacija ⁶ Suicidalno ponašanje ⁶ Somnambulizam
Poremećaji živčanog sustava	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 sustava	Suhoća ustiju	Mučnina ³ Proljev ² Povraćanje ² Konstipacija ¹	Oralna hipoestezija	Pankreatitis	Edem usta Pojačana salivacija
Poremećaji jetre i žuči				Povišene aktivnosti serumskih transaminaza	
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		Egzantem ²			Stevens-Johnsonov sindrom Bulozni dermatitis Erythema multiforme Toksična epidermalna nekroliza Reakcija na lijek s eozinofilijom i

					sistemskim simptomima (DRESS)
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva		Artralgija Mijalgija Bol u leđima ¹			Rabdomioliza
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava					Retencija urina
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki					Prijapizam
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene		Periferni edem ¹ Umor			Generalizirani edemi Lokalizirani edemi
Pretrage					Povišene vrijednosti kreatin kinaze

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

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

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

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

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

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

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

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

Pedijatrijska populacija

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

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

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

4.9. Predoziranje

Dosadašnje iskustvo vezano uz predoziranje samo mirtazapinom pokazuje da su simptomi obično blagi. Zabilježeni su depresija središnjeg živčanog sustava s dezorijentacijom i produženom sedacijom, zajedno s tahikardijom te blagom hiper- ili hipotenzijom. Međutim, postoji mogućnost ozbiljnih posljedica (uključujući smrtni ishod) kod doza koje su znatno veće od terapijskih, osobito u kombiniranom predoziranju s drugim lijekovima. U ovim slučajevima produljenje QT intervala i Torsade de pointes su također prijavljivani.

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

Pedijatrijska populacija

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

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: ostali antidepresivi, ATK oznaka: N06AX11

Mehanizam djelovanja/farmakodinamički učinci

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

Klinička djelotvornost i sigurnost

Antagonistička aktivnost mirtazapina na histaminske H1 receptore povezana je s njegovim sedativnim svojstvima. Mirtazapin nema gotovo nikakav antikolinergički učinak, a u terapijskim dozama ima samo ograničeni učinak (npr. ortostatska hipotenzija) na kardiovaskularni sustav.

Učinak mirtazapina na QTc interval ispitivan je primjenom uobičajene doze od 45 mg i suprat terapijske doze od 75 mg u randomiziranom, placebom i moksifloksacinom kontroliranom kliničkom ispitivanju koje je uključivalo 54 zdrava dobrovoljca. Linearno modeliranje e-maxa pokazalo je da je produljenje QTc intervala ostalo ispod praga koji se smatra klinički značajnim produljenjem (vidjeti dio 4.4).

Pedijatrijska populacija

Dva randomizirana, dvostruko slijepa, placebom kontrolirana ispitivanja u djece između 7 i 18 godina starosti koja boluju od velike depresije (n=259), primjenom fleksibilnog doziranja tijekom prva 4 tjedna (15 do 45 mg mirtazapina), nakon koje je slijedilo fiksno doziranje (15, 30 ili 45 mg mirtazapina) kroz iduća 4 tjedna, nisu pokazala značajne razlike između mirtazapina i placeba u odnosu na primaran i sekundaran ishod liječenja. Značajan porast tjelesne težine ($\geq 7\%$) zabilježen je u 48,8% ispitanika koji su primali mirtazapin prema 5,7% ispitanika koji su primali placebo. Također su često zabilježene i urtikarija (11,8% naspram 6,8%) i hipertrigliceridemija (2,9% naspram 0%).

5.2. Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Nakon oralne primjene mirtazapina, djelatna tvar mirtazapin se brzo i dobro apsorbira (bioraspoloživost je približno 50%) te se najveće koncentracije u plazmi postižu nakon otprilike 2 sata. Unos hrane nema nikakav učinak na farmakokinetiku mirtazapina.

Distribucija

Otprilike 85% mirtazapina se veže za proteine plazme.

Biotransformacija

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

Eliminacija

Mirtazapin se opsežno metabolizira i eliminira putem mokraće i stolice unutar nekoliko dana. Srednja vrijednost poluvremena eliminacije je 20-40 sati; povremeno je zabilježeno i dulje poluvrijeme eliminacije do 65 sati, odnosno kraće koje je nađeno kod mlađih muškaraca. Poluvrijeme eliminacije je dovoljno da opravda doziranje jednom dnevno. Stanje dinamičke ravnoteže postiže se nakon 3 do 4 dana, nakon čega nema daljnje akumulacije.

Linearnost/nelinearnost

Mirtazapin pokazuje linearnu farmakokinetiku unutar preporučenog raspona doze.

Posebne populacije

Klirens mirtazapina može biti smanjen kao posljedica 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, kancerogenog potencijala, reproduktivne i razvojne toksičnosti.

U ispitivanjima reproduktivne toksičnosti na štakorima i kunićima nisu uočeni teratogeni učinci. Pri dvostruko većoj sistemske izloženosti u usporedbi s maksimalnom terapijskom izloženosti kod ljudi, u štakora je došlo do povećanja postimplantacijskog gubitka, smanjenja porođajne težine mladunaca i smanjenja preživljavanja mladunaca tijekom prva tri dana laktacije.

U seriji ispitivanja mutacije gena te oštećenja kromosoma i DNK, mirtazapin nije bio genotoksičan. Tumori štitne žlijezde pronađeni u ispitivanju karcinogenosti na štakorima i hepatocelularne neoplazme pronađene u ispitivanju karcinogenosti na miševima smatraju se specifičnim za vrstu, negenotoksičnim odgovorima povezanim s dugotrajnim liječenjem visokim dozama induktora jetrenih enzima.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

Jezgra tablete:

laktoza hidrat
kukuruzni škrob
hidroksipropilceluloza
silicijev dioksid, koloidni, bezvodni
magnezijev stearat

Ovojnica tablete (15 mg filmom obložene tablete):

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

Ovojnica tablete (30 mg filmom obložene tablete):

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

Ovojnica tablete (45 mg filmom obložene tablete):

hipromeloza
titanijev dioksid (E171)
makrogol

6.2. Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3. Rok valjanosti

4 godine

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

Mirtazapin Genericon filmom obložene tablete su pakirane u PVC/PVDC (neprozirno bijelo) - Al blister pakiranje, svaki blister sadrži 10 filmom obloženih tableta.
3 blistera dostupna su u kutiji koja sadrži 30 filmom obloženih tableta.

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Genericon Pharma Gesellschaft m.b.H.
Hafnerstrasse 211
8054 Graz
Austrija

8. BROJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Mirtazapin Genericon 15 mg filmom obložene tablete: HR-H-207795482
Mirtazapin Genericon 30 mg filmom obložene tablete: HR-H-900677110
Mirtazapin Genericon 45 mg filmom obložene tablete: HR-H-484578222

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 14. listopada 2025.
Datum posljednje obnove odobrenja: -

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

/