

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Mirtazapin Grindeks 15 mg raspadljive tablete za usta
Mirtazapin Grindeks 30 mg raspadljive tablete za usta
Mirtazapin Grindeks 45 mg raspadljive tablete za usta

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Mirtazapin Grindeks 15 mg raspadljive tablete za usta

Jedna raspadljiva tableta za usta sadrži 15 mg mirtazapina.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom:

Jedna raspadljiva tableta za usta sadrži 1,5 mg aspartama

Mirtazapin Grindeks 30 mg raspadljive tablete za usta

Jedna raspadljiva tableta za usta sadrži 30 mg mirtazapina.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom:

Jedna raspadljiva tableta za usta sadrži 3 mg aspartama

Mirtazapin Grindeks 45 mg raspadljive tablete za usta

Jedna raspadljiva tableta za usta sadrži 45 mg mirtazapina.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom:

Jedna raspadljiva tableta za usta sadrži 4,5 mg aspartama

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Raspadljiva tableta za usta.

Mirtazapin Grindeks 15 mg raspadljive tablete za usta

Okrugla, bijela do gotovo bijela tableta s ukošenim rubovima, s utisnutom oznakom "15" na jednoj strani. Promjer tablete je približno 7,5 mm.

Mirtazapin Grindeks 30 mg raspadljive tablete za usta

Okrugla, bijela do gotovo bijela tableta s ukošenim rubovima, s utisnutom oznakom "30" na jednoj strani. Promjer tablete je približno 9 mm.

Mirtazapin Grindeks 45 mg raspadljive tablete za usta

Okrugla, bijela do gotovo bijela tableta s ukošenim rubovima, s utisnutom oznakom "45" na jednoj strani. Promjer tablete je približno 11 mm.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Mirtazapin Grindeks je indiciran za liječenje epizoda velikog depresivnog poremećaja u odraslih.

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

Odrasle osobe

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

Mirtazapin općenito pokazuje svoje djelovanje nakon 1 do 2 tjedna liječenja. Liječenje odgovarajućom dozom treba rezultirati terapijskim odgovorom unutar 2 do 4 tjedna. Kod nedovoljnog terapijskog odgovora, doza se može povećati do maksimalne. Ako nema odgovora unutar sljedeća 2 do 4 tjedna, terapiju treba prekinuti.

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

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

Starije osobe

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

Oštećenje funkcije bubrega

Klirens mirtazapina može se smanjiti u bolesnika s umjerenim do teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina <40 ml/min). To treba uzeti u obzir pri propisivanju mirtazapina ovoj kategoriji bolesnika (vidjeti dio 4.4.).

Oštećenje funkcije jetre

Klirens mirtazapina može se smanjiti u bolesnika s oštećenom funkcijom jetre. To treba uzeti u obzir pri propisivanju mirtazapina ovoj kategoriji bolesnika, posebno u bolesnika s teškim poremećajem funkcije jetre, jer u njih lijek još nije ispitan (vidjeti dio 4.4.).

Pedijatrijska populacija

Mirtazapin se ne smije koristiti u djece i adolescenata mlađih od 18 godina, budući da nije dokazana djelotvornost u dva kratkoročna klinička ispitivanja (vidjeti dio 5.1.) te zbog sigurnosnih razloga (vidjeti dijelove 4.4., 4.8. i 5.1.).

Način primjene

Mirtazapin ima poluvrijeme eliminacije 20-40 sati te je stoga prikladan za primjenu jedanput dnevno. Lijek treba uzeti kao pojedinačnu dozu, uvečer prije odlaska na spavanje. Mirtazapin se također može davati u dvije zasebne doze (jedanput ujutro i jednom navečer; viša doza treba se uzimati navečer). Tablete treba uzeti oralno. Tablete će se brzo rastopiti i mogu se progutati bez vode.

4.3. Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1. Istodobna primjena s inhibitorima monoaminoooksidaze (MAO) (vidjeti dio 4.5.).

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Pedijatrijska populacija

Mirtazapin se ne smije koristiti za liječenje djece i adolescenata mlađih od 18 godina. Suicidalno ponašanje (pokušaj suicida i suicidalne misli) i neprijateljsko ponašanje (predominantno agresija, otpor i gnjev) češće su se javljali u kliničkim ispitivanjima u djece i adolescenata liječenih s antidepresivima u usporedbi s onima liječenim placebom. Ako se i pored toga, na temelju kliničke potrebe, donese odluka o liječenju bolesnika mlađeg od 18 godina, bolesnika se mora pažljivo nadzirati radi pojave suicidalnih simptoma. Nadalje, nedostatni su podaci o sigurnosti dugotrajne primjene u djece i adolescenata u vezi rasta, sazrijevanja, kognitivnog i bihevioralnog razvoja.

Suicid/suicidalne misli ili klinička pogoršanja

Depresija je povezana s povećanim rizikom pojave suicidalnih misli, samoozljeđivanjem i suicidom. Ovaj rizik postoji do pojave znatne remisije bolesti. S obzirom da se poboljšanje možda neće pojaviti

tijekom prvih nekoliko tjedana liječenja ili duže, bolesnike se mora pažljivo nadzirati do pojave remisije. Opće je kliničko iskustvo da rizik suicida može rasti u ranim fazama oporavka. Poznato je da bolesnici s anamnezom pojave događaja povezanih sa suicidom ili oni koji pokazuju znatan stupanj suicidalnih ideja prije početka liječenja imaju povećan rizik pojave suicidalnih misli ili pokušaja suicida te se oni tijekom liječenja moraju pažljivo nadzirati. Meta-analiza placebom kontroliranih kliničkih ispitivanja primjene antidepresiva u odraslih bolesnika s psihijatrijskim poremećajima pokazala je povećan rizik pojave suicidalnog ponašanja kod primjene antidepresiva u usporedbi s placebom u bolesnika mlađih od 25 godina.

Potreban je pažljivi nadzor bolesnika, posebno onih visokog rizika za suicidalno ponašanje, tijekom početka liječenja antidepresivima i nakon promjena doze. Bolesnike (i njihove negovatelje) se mora upozoriti da je potrebno promatrati eventualnu pojavu bilo kakvog kliničkog pogoršanja, suicidalnog ponašanja ili misli te neuobičajenih promjena ponašanja, a ako su prisutni takvi simptomi da je potrebno odmah zatražiti medicinski savjet.

S obzirom na mogućnost pojave suicida, osobito na početku liječenja, bolesniku se smije davati samo ograničeni broj Mirtazapin Grindeks raspadljivih tableta za usta, a u skladu s dobrom kliničkom praksom, kako bi se smanjio rizik od predoziranja.

Supresija koštane srži

Supresija koštane srži, obično predstavljena kao granulocitopenija ili agranulocitoza zabilježena je tijekom terapije mirtazapinom. U kliničkim ispitivanjima mirtazapina rijetko je zabilježena pojava reverzibilne agranulocitoze. U razdoblju nakon stavljanja mirtazapina na tržište vrlo su rijetko zabilježeni slučajevi agranulocitoze, uglavnom reverzibilne, no u nekim slučajevima sa smrtnim ishodom. Smrtni slučajevi su uglavnom zabilježeni u bolesnika starijih od 65 godina. Liječnik mora biti oprezan u slučaju pojave simptoma poput vrućice, grlobolje, stomatitisa ili drugih znakova infekcije. Kada se pojave takvi simptomi, liječenje se mora prekinuti i napraviti kompletna krvna slika.

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.

Žutica

Liječenje se mora prekinuti ako se pojavi žutica.

Stanja koja zahtijevaju nadziranje

Pažljivo doziranje kao i redovito i učestalo nadziranje potrebno je u bolesnika s:

- epilepsijom i organskim moždanim sindromom: iako kliničko iskustvo navodi da su epileptički napadaji rijetki tijekom terapije mirtazapinom, kao i druge antidepresive, mirtazapin treba pažljivo uvoditi u bolesnika koji imaju povijest napadaja. Liječenje se mora prekinuti u bolesnika koji ima napadaje ili gdje postoji povećana učestalost napadaja.
- oštećenjem funkcije jetre: nakon pojedinačne oralne doze od 15 mg mirtazapina, klirens mirtazapina bio je smanjen za približno 35% u bolesnika s malo do umjereno oštećenom funkcijom jetre, u usporedbi s ispitanicima s normalnom funkcijom jetre. Prosječna koncentracija mirtazapina u plazmi bila je povećana za približno 55%.
- oštećenjem funkcije bubrega: nakon pojedinačne oralne doze od 15 mg mirtazapina u bolesnika s umjerenim (klirens kreatinina <40 ml/min) i jakim (klirens kreatinina ≤10 ml/min) oštećenjem funkcije bubrega, klirens mirtazapina bio je smanjen za oko 30% odnosno 50% u usporedbi s ispitanicima koji su imali normalnu funkciju bubrega. Prosječna koncentracija mirtazapina u

plazmi bila je povećana za približno 55% odnosno 115%. Nisu uočene značajne razlike u bolesnika s blagim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina <80 ml/min) u usporedbi s kontrolnom skupinom.

- bolestima srca, poput poremećaja provodljivosti, angine pektoris i nedavnim infarktom miokarda, moraju se poduzeti uobičajene mjere opreza, a lijekove koji se daju istodobno potrebno je pažljivo primjenjivati.
- niskim krvnim tlakom.
- diabetes mellitusom: u bolesnika s dijabetesom, antidepresivi mogu izmijeniti kontrolu glikemije. Inzulin i/ili oralnu dozu hipoglikemika možda će biti potrebno prilagoditi, a preporučuje se i pažljivi nadzor.

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

- može se pojaviti pogoršanje simptoma psihoze kod primjene antidepresiva u bolesnika sa shizofrenijom ili drugim psihotičnim poremećajima; paranoidne misli mogu biti intenzivnije.
- kada se liječi faza depresije bipolarnog poremećaja, može doći do prijelaza u fazu manije. Bolesnike s povijesti manije/hipomanije potrebno je pažljivo nadzirati. Mirtazapin treba prestati primjenjivati u bolesnika koji ulaze u fazu manije.
- iako mirtazapin ne stvara ovisnost, iskustvo nakon stavljanja lijeka u promet pokazuje da nagli prekid liječenja nakon dugotrajne primjene može ponekad rezultirati simptomima ustezanja. Većina reakcija ustezanja je blaga i prolazna. Najčešće zabilježeni simptomi ustezanja su omaglica, agitacija, anksioznost, glavobolja i mučnina. Iako su zabilježeni kao simptomi ustezanja, potrebno je uzeti u obzir da ovi simptomi mogu biti povezani s osnovnom bolesti. Kao što je preporučeno u dijelu 4.2, savjetuje se postepeno ukidati terapiju mirtazapinom.
- potreban je oprez u bolesnika s poremećajima mokrenja kao što je hipertrofija prostate, u bolesnika s akutnim glaukomom uskog kuta te povećanim intraokularnim tlakom (iako postoji mala vjerojatnost pojave problema s mirtazapinom zbog njegove slabe antikolinergične aktivnosti).
- akatizija/psihomotorički nemir: primjena antidepresiva povezana je s razvojem akatizije, karakterizirane subjektivnim osjećajem nelagode ili uznemirenosti te potrebom za čestim kretnjama popraćenim nesposobnošću mirnog sjedenja ili stajanja. Ovo se najčešće javlja unutar prvih nekoliko tjedana liječenja. U bolesnika u kojih se razviju ovi simptomi, povećanje doze može biti štetno.
- slučajevi produljenja QT intervala, *torsades de pointes*, ventrikularne tahikardije i iznenadne smrti, zabilježeni su tijekom primjene mirtazapina nakon stavljanja u promet. Većina slučajeva koja se pojavila je povezana s predoziranjem ili u bolesnika koji imaju druge faktore rizika za produljenje QT intervala, uključujući istodobnu 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 obiteljskoj povijesti bolesti, kao i kod istodobnog uzimanja drugih lijekova koji produljuju QT interval.

Hiponatremija

Hiponatremija je zabilježena vrlo rijetko kod primjene mirtazapina, vjerojatno zbog neodgovarajućeg izlučivanja antidiuretskog hormona (SIADH). Potreban je oprez u rizičnih bolesnika, poput starijih bolesnika ili bolesnika istodobno liječenih lijekovima koji dokazano uzrokuju hiponatremiju.

Serotoninski sindrom

Interakcija sa serotonergičnim aktivnim tvarima: serotoninski sindrom može se pojaviti kod istodobne primjene selektivnih inhibitora ponovne pohrane serotonina (SSRI) i drugih serotonergičnih aktivnih tvari (vidjeti dio 4.5). Simptomi serotoninskog sindroma mogu biti hipertermija, rigidnost, mioklonus, nestabilnost autonomnog živčanog sustava s mogućim brzim promjenama vitalnih znakova, promjene mentalnog statusa koje obuhvaćaju konfuziju, razdražljivost i ekstremnu agitaciju koja može napredovati u delirij i komu. Potreban je oprez i pažljivije praćenje stanja bolesnika kada se ove djelatne tvari primjenjuju u kombinaciji s mirtazapinom. Liječenje mirtazapinom mora se prekinuti ako dođe do pojave navedenih simptoma te se mora započeti sa simptomatskim liječenjem.

Iz iskustva nakon stavljanja lijeka u promet, čini se da se serotoninski sindrom pojavljuje rijetko u bolesnika liječenih samo s mirtazapinom (vidjeti dio 4.8.).

Stariji bolesnici

Stariji bolesnici često su osjetljiviji, posebice na nuspojave antidepresiva. Tijekom kliničkog ispitivanja mirtazapina nije zabilježeno da se nuspojave češće javljaju u starijih bolesnika nego u drugih dobni skupina.

Aspartam

Jedna raspadljiva tableta za usta od 15 mg sadrži 1,5 mg aspartama.

Jedna raspadljiva tableta za usta od 30 mg sadrži 3 mg aspartama.

Jedna raspadljiva tableta za usta od 45 mg sadrži 4,5 mg aspartama.

Aspartam je izvor fenilalanina. Može biti štetan u bolesnika s fenilketonurijom, rijetkim genetskim poremećajem u kojem se fenilalanin nakuplja jer ga tijelo ne može pravilno ukloniti.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Farmakodinamičke interakcije

- Mirtazapin se ne smije istodobno primjenjivati s inhibitorima MAO ili unutar dva tjedna od prekida terapije s inhibitorima MAO. Suprotno, oko dva tjedna treba proći prije nego se bolesnike liječene mirtazapinom može liječiti inhibitorima MAO (vidjeti dio 4.3.).
- Nadalje, kao i kod SSRI, istodobna primjena s drugim serotonergičnim aktivnim tvarima (L-triptofan, triptani, tramadol, linezolid, metilen plavo, SSRI, venlafaksin, litij i pripravci od *Gospine trave* – *Hypericum perforatum*) može dovesti do pojave učinaka povezanih sa serotoninom (serotoninski sindrom, vidjeti dio 4.4.). Savjetuje se oprez i pažljivo kliničko praćenje kada se ove aktivne tvari primjenjuju istodobno s mirtazapinom.
- Mirtazapin može povećati sedativni učinak benzodiazepina i drugih sedativa (ponajprije većine antipsihotika, antagonista antihistamina H1, opioida). Potreban je oprez pri propisivanju ovih lijekova s mirtazapinom.
- Mirtazapin može povećati depresivni učinak alkohola na središnji živčani sustav. Bolesnicima se stoga savjetuje izbjegavanje konzumacije alkoholnih pića pri uzimanju mirtazapina.
- Mirtazapin je u dozi od 30 mg jednom dnevno uzrokovao malo ali statistički značajno povećanje međunarodnog normaliziranog omjera (engl. *International Normalised Ratio*, INR) u bolesnika liječenih varfarinom. Budući da se kod viših doza mirtazapina izrazitiji učinci ne mogu isključiti, savjetuje se nadzirati INR u slučaju istodobnog liječenja varfarinom i mirtazapinom.
- Rizik od produljenja QT intervala i/ili ventrikularnih aritmija (npr. *torsades de pointes*) može se povećati istodobnom primjenom lijekova koji produljuju QTc interval (npr. neki antipsihotici i antibiotici).

Farmakokinetičke interakcije

- Karbamazepin i fenitoin, induktori enzima CYP3A4, dvostruko povećavaju klirens mirtazapina, rezultirajući smanjenjem prosječne koncentracije mirtazapina u plazmi od 60% odnosno 45%. Kada se karbamazepin ili drugi induktor metabolizma jetre (kao što je rifampicin) dodaje terapiji mirtazapinom, doza mirtazapina treba se povećati. Ako se liječenje takvim lijekom prekida, možda će biti potrebno smanjiti dozu mirtazapina.
- Istodobna primjena ketokonazola, potentnog inhibitora CYP3A4, povećat će vršne razine u plazmi i AUC mirtazapina za približno 40% i 50%.
- Kada se cimetidin (slabi inhibitor CYP1A2, CYP2D6 i CYP3A4) primjenjuje s mirtazapinom, vršne koncentracije mirtazapina u plazmi mogu se povećati za više od 50%. Potreban je oprez te smanjenje doze kod istodobne primjene mirtazapina s potentnim inhibitorima CYP3A4, inhibitorima HIV proteaze, azolnim antimikoticima, eritromicinom, cimetidinom ili nefazodonom.
- Ispitivanjima farmakokinetike nisu dokazane interakcije mirtazapina s paroksetinom, amitriptilinom, risperidonom ili litijem.

Pedijatrijska populacija

Ispitivanja interakcija provedena su samo u odraslih.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

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

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 simptomi ustezanja.

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

Dojenje

Ispitivanja na životinjama i ograničeni podaci na ljudima pokazali su da se mirtazapin izlučuje u vrlo malim količinama u majčino mlijeko. Odluka o nastavljaju/prekidu dojenja ili nastavljaju/prekidu terapije mirtazapinom treba se donijeti uzimajući u obzir korist dojenja za dijete i korist terapije mirtazapinom za majku.

Plodnost

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

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Mirtazapin malo ili umjereno utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Mirtazapin može utjecati na koncentraciju i pozornost (posebno u početnoj fazi liječenja). Bolesnici u vrijeme liječenja trebaju izbjegavati obavljanje potencijalno opasnih zadataka za koje je potrebna dobra koncentracija i pozornost, poput upravljanja motornim vozilima ili radnim strojevima.

4.8. Nuspojave

Depresivni bolesnici imaju brojne znakove i simptome koji su izraz same bolesti. Zato je ponekad teško utvrditi koji su simptomi posljedica same bolesti, a koji su posljedica liječenja mirtazapinom.

Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće zabilježene nuspojave, koje se pojavljuju u više od 5% bolesnika liječenih mirtazapinom u randomiziranim placebom kontroliranim kliničkim ispitivanjima (vidjeti tablicu ispod) su pospanost, sedacija, suha usta, povećanje tjelesne težine, povećani apetit, omaglica i umor.

Teške kožne nuspojave (SCARs), uključujući Stevens-Johnsonov sindrom (SJS), toksičnu epidermalnu nekrolizu (TEN), reakciju na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS), bulozni dermatitis i multififormni eritem prijavljene su u vezi s liječenjem mirtazapinom (vidjeti dio 4.4.).

Tablični prikaz nuspojava

Sva randomizirana placebom kontrolirana klinička ispitivanja u bolesnika (uključujući i druge indikacije osim teške depresije) analizirana su s obzirom na nuspojave kod liječenja mirtazapinom. Meta-analiza je obuhvaćala 20 kliničkih ispitivanja s planiranim trajanjem liječenja od 12 tjedana, a uključila je 1501 bolesnika (134 bolesnik-godina) koji su primali mirtazapin u dozi do 60 mg te 850 bolesnika (79 bolesnik-godina) koji su dobivali placebo. Faze produživanja ovih kliničkih ispitivanja isključene su kako bi se održala usporedivost liječenja s placebom.

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

Tablica 1. Nuspojave mirtazapina

Klasifikacija po organskim sustavima	Vrlo često (≥1/10)	Često (≥1/100 do <1/10)	Manje često (≥1/1 000 to <1/100)	Rijetko (≥1/10 000 do <1/1 000)	Nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)
Poremećaji krvi i limfnog sustava					▪ Supresija koštane srži (granulocitopenija, agranulocitoza, aplastična anemija trombocitopenija), ▪ Eozinofilija
Endokrini poremećaji					▪ Neodgovarajuće lučenje antidiuretskog hormona ▪ Hiperprolaktinemija (i povezani simptomi galaktoreja i ginekomastija)
Poremećaji metabolizma i prehrane	▪ Povećanje tjelesne mase¹ ▪ Povećani apetit¹				▪ Hiponatremija
Psihijatrijski poremećaji		▪ Abnormalni snovi ▪ Konfuzija ▪ Anksioznost^{2, 5} ▪ Nesanica^{3, 5}	▪ Noćne more² ▪ Manija ▪ Agitacija² ▪ Halucinacije ▪ Psihomotorni nemir (uključujući akatiziju, hiperkineziju)	▪ Agresivnost	▪ Suicidalne ideje⁶ ▪ Suicidalno ponašanje⁶ ▪ Somnambulizam
Poremećaji živčanog sustava	▪ Somnolencija^{1,4} ▪ Sedacija^{1, 4} ▪ Glavobolja²	▪ Letargija¹ ▪ Omaglica ▪ Tremor ▪ Amnezija	▪ Parestezija² ▪ Sindrom nemirnih nogu ▪ Sinkopa	▪ Mioklonus	▪ Konvulzije (inzulti) ▪ Serotoninski sindrom ▪ Oralna parestezija ▪ Dizartrija
Krvožilni poremećaji		▪ Ortostatska hipotenzija	▪ Hipotenzija²		
Poremećaji probavnog sustava	▪ Suha usta	▪ Mučnina³ ▪ Proljev² ▪ Povraćanje² ▪ Konstipacija¹	▪ Oralna hipoestezija	▪ Pankreatitis	▪ Edem usta ▪ Pojačana salivacija
Poremećaji jetre i žuči				▪ Povišene vrijednosti serumskih transaminaza	

Klasifikacija po organskim sustavima	Vrlo često (≥1/10)	Često (≥1/100 do <1/10)	Manje često (≥1/1 000 to <1/100)	Rijetko (≥1/10 000 do <1/1 000)	Nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		▪Egzantem ²			▪Stevens-Johnsonov sindrom ▪Bulozni dermatitis ▪Multiformni eritem ▪Toksična epidermalna nekroliza ▪Reakcija na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS)
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva		▪Artralgija ▪Mialgija ▪Bol u leđima ¹			▪Rabdomioliza
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava					▪Retencija urina
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki					▪Priapizam
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene		▪Periferni edem ¹ ▪Umor			▪Generalizirani edem ▪Lokalizirani edem
Pretrage					▪Povišene vrijednosti kreatin kinaze

¹ U kliničkim ispitivanjima te nuspojave pojavile su se statistički znatno češće tijekom liječenja mirtazapinom nego kod primanja placeba.

² U kliničkim ispitivanjima te nuspojave pojavile su se češće tijekom primanja placeba nego kod liječenja mirtazapinom, međutim ta češća učestalost nije bila statistički značajna.

³ U kliničkim ispitivanjima te nuspojave pojavile su se statistički znatno češće tijekom primanja placeba nego kod liječenja mirtazapinom.

⁴ N.B. smanjenja doze uglavnom ne dovode do manje somnolencije/sedacije, ali mogu ugroziti antidepresivnu učinkovitost.

⁵ Općenito, nakon liječenja antidepresivima mogu se razviti ili pogoršati anksioznost i nesanica (koje mogu biti simptomi depresije). Tijekom liječenja mirtazapinom zabilježeni su razvoj ili pogoršanje anksioznosti i nesaniice.

⁶ Slučajevi suicidalnih ideja i suicidalnog ponašanja zabilježeni su tijekom liječenja mirtazapinom ili ubrzo nakon prekida liječenja (vidjeti dio 4.4.).

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

U laboratorijskim pretragama tijekom kliničkih ispitivanja uočena su prolazna povećanja transaminaza i gama-glutamil transferaza (međutim odnosne nuspojave nisu bile zabilježene kao statistički znatno češće tijekom liječenja mirtazapinom u usporedbi s placebom).

Pedijatrijska populacija

U kliničkim ispitivanjima u djece najčešće su zabilježene sljedeće nuspojave: povećanje tjelesne težine, urtikarija i hipertrigliceridijemija (vidjeti također dio 5.1.).

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

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

4.9. Predoziranje

Dosadašnje iskustvo s obzirom na predoziranje samim mirtazapinom, ukazuje na to da su simptomi obično blagi. Zabilježena je depresija središnjeg živčanog sustava s konfuzijom i produljenom sedacijom, zajedno s tahikardijom i blagom hiper- ili hipotenzijom. Međutim, kod doza znatno većih od terapijskih postoji mogućnost puno ozbiljnijih ishoda (uključujući smrtnost), posebno kod istodobnog predoziranja i drugim lijekovima. U ovim situacijama prijavljeni su i slučajevi produljenja QT intervala i *torsade de pointes*.

U slučaju predoziranja trebaju se provesti odgovarajuće simptomatske mjere liječenja te mjere za održavanje vitalnih funkcija. Potrebno je praćenje EKG-a. Aktivni ugljen ili gastrična lavaža također se moraju uzeti u obzir.

Pedijatrijska populacija

Odgovarajuće mjere opisane za odrasle treba poduzeti i u slučaju predoziranja u pedijatriji.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

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

Mehanizam djelovanja/farmakodinamički učinci

Mirtazapin je centralno djelujući presinaptički α_2 -antagonist koji povećava centralnu noradrenergičnu i serotonergičnu neurotransmisiju. Povećanje serotonergične neurotransmisije specifično je posredovano preko 5-HT₁ receptora, jer su 5-HT₂ i 5-HT₃ receptori blokirani mirtazapinom. Pretpostavlja se da oba enantiomera mirtazapina pridonose antidepresivnom djelovanju, S(+) enantiomer blokiranjem α_2 i 5-HT₂ receptora, a R(-) enantiomer blokiranjem 5-HT₃ receptora.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Histaminsko H₁-antagonističko djelovanje mirtazapina povezano je s njegovim sedativnim svojstvima. Praktički nema antikolinergičkog djelovanja, a kod terapijskih doza ima samo ograničene učinke (npr. ortostatska hipotenzija) na kardiovaskularni sustav.

Učinak mirtazapina na QTc interval ispitivan je primjenom uobičajene doze od 45 mg i suprat terapijske doze od 75 mg u randomiziranoj, placebom i moksifloksacinom kontroliranoj kliničkoj studiji koja je uključivala 54 zdrava dobrovoljca. Linearno modeliranje e-maxa pokazalo je da je produljenje QTc intervala ostalo ispod praga koji se smatra klinički značajnim (vidjeti dio 4.4.).

Pedijatrijska populacija

U dva randomizirana, dvostruko slijepa, placebom kontrolirana klinička ispitivanja u djece starosti od 7 do 18 godina s velikim depresivnim poremećajem (n=259) u kojima se primjenjivala fleksibilna doza tijekom prva 4 tjedna (15-45 mg mirtazapina) nakon koje je uslijedila fiksna doza (15, 30 ili 45 mg mirtazapina) tijekom naredna 4 tjedna, nisu dokazane značajne razlike između mirtazapina i placeba kod primarnih i svih sekundarnih ishoda. Uočeno je znatno dobivanje na tjelesnoj težini ($\geq 7\%$) u 48,8% ispitanika liječenih mirtazapinom u usporedbi s 5,7% ispitanika u skupini koja je primala placebo. Također su često uočene urtikarija (11,8% naspram 6,8%) i hipertrigliceridemija (2,9% naspram 0%).

5.2. Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Nakon oralne primjene mirtazapin tableta, djelatna tvar mirtazapin se brzo i dobro apsorbira (bioraspoloživost $\approx 50\%$), dostižući vršne koncentracije u plazmi nakon približno 2 sata. Unos hrane nema utjecaja na farmakokinetiku mirtazapina.

Distribucija

Vežanje mirtazapina na bjelanjčevine plazme iznosi približno 85%.

Biotransformacija

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

Eliminacija

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

Linearnost/nelinearnost

Mirtazapin pokazuje linearnu farmakokinetiku unutar preporučenog raspona doze.

Posebne populacije

Klirens mirtazapina može biti snižen kao rezultat oštećenja funkcije bubrega ili jetre.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti, kancerogenog potencijala, reproduktivne i razvojne toksičnosti.

U ispitivanjima reproduktivne toksičnosti na štakorima i kunićima nisu uočeni teratogeni učinci. Kod dvostruko veće sustavne izloženosti u usporedbi s maksimalnom terapijskom izloženosti u ljudi došlo je do povećanih postimplantacijskih gubitaka, smanjenja porođajne težine te smanjenog preživljavanja mladunčadi tijekom prva tri dana laktacije u štakora.

Mirtazapin nije bio genotoksičan u nizu ispitivanja mutacija gena te kromosomskih i DNA oštećenja. Tumori štitnjače nađeni u ispitivanju kancerogenosti u štakora i hepatocelularne neoplazme nađene u ispitivanju kancerogenosti u miševa smatraju se negenotoksičnim reakcijama specifičnim za vrstu koje su povezane s dugotrajnom terapijom visokim dozama induktora jetrenih enzima.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

manitol (E421)
celuloza, mikrokristalična
krospovidon
silicijev dioksid, koloidni, bezvodni
hidroksipropilceluloza, nisko supstituirana

aspartam (E951)
aroma naranče
magnezijev stearat

6.2. Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3. Rok valjanosti

3 godine.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva čuvanje na određenoj temperaturi. Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

Mirtazapin Grindeks 15 mg i 30 mg raspadljive tablete za usta
- oPA/Alu/PVC//Alu blisteri koji sadrže 28, 30, 50, 56, 60 ili 100 tableta.

Mirtazapin Grindeks 45 mg raspadljive tablete za usta
- oPA/Alu/PVC//Alu blisteri koji sadrže 30 ili 100 tableta.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

AS GRINDEKS
Krustpils iela 53,
Rīga, LV-1057,
Latvija
Telefon: +371 67083205
E-mail: grindeks@grindeks.com

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Mirtazapin Grindeks 15 mg raspadljive tablete za usta: HR-H-626613581
Mirtazapin Grindeks 30 mg raspadljive tablete za usta: HR-H-240480191
Mirtazapin Grindeks 45 mg raspadljive tablete za usta: HR-H-450723881

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 01.08.2025.
Datum obnove odobrenja: /

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

/-