

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Remirta ORO, 15 mg, tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej

Remirta ORO, 30 mg, tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej

Remirta ORO, 45 mg, tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki ulegająca rozpadowi w jamie ustnej zawiera 15 mg, 30 mg lub 45 mg mirtazapiny (*Mirtazapinum*).

Substancje pomocnicze: aspartam 6 mg, 12 mg lub 18 mg.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej.

15 mg tabletki: białe lub białawe, okrągłe, o średnicy 8 mm, obustronnie wypukłe, niepowlekane tabletki z oznaczeniem M1.

30 mg tabletki: białe lub białawe, okrągłe, o średnicy 10 mm, obustronnie wypukłe, niepowlekane tabletki z oznaczeniem M2.

45 mg tabletki: białe lub białawe, okrągłe, o średnicy 12 mm, obustronnie wypukłe, niepowlekane tabletki z oznaczeniem M4.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

Epizod dużej depresji.

#### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Do podawania doustnego.

Tabletkę należy umieścić suchymi rękoma na języku, gdzie ulega szybkiemu rozpadowi. Tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej powinny być przyjmowane z wodą oraz z posiłkiem lub bez posiłku.

Aby ułatwić właściwe dawkowanie, tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej są dostępne w 3 mocach.

Dorośli: Najlepiej, aby dawka początkowa wynosiła 15 mg lub 30 mg i była przyjmowana wieczorem. Dawka podtrzymująca wynosi zazwyczaj pomiędzy 15 a 45 mg na dobę.

Pacjenci w podeszłym wieku: Dawkowanie jak dla osób dorosłych. Zmian dawkowania, a zwłaszcza zwiększania dawki należy dokonywać z zachowaniem ostrożności i pod ścisłą kontrolą lekarską.

Dzieci i młodzież (w wieku poniżej 18): Mirtazapina nie powinna być stosowana w leczeniu dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat (patrz punkt 4.4).

Niewydolność nerek lub wątroby: Eliminacja mirtazapiny u pacjentów z niewydolnością nerek lub wątroby może być spowolniona. Należy brać ten fakt pod uwagę przepisując mirtazapinę tym pacjentom.

Tabletki mirtazapiny mogą być przyjmowane raz na dobę, ponieważ okres półtrwania wynosi 20 - 40 godzin. Produkt leczniczy najlepiej przyjmować w pojedynczej dawce bezpośrednio przed snem. Dawkę dobową można także podzielić na dwie dawki przyjmowane rano i przed snem. Większą dawkę należy przyjmować wieczorem.

Działanie przeciwdepresyjne mirtazapiny występuje zwykle po 1 do 2 tygodni przyjmowania leku. W przypadku stosowania odpowiednio dobranej dawki pozytywna odpowiedź na leczenie powinna wystąpić w ciągu 2 do 4 tygodni. Jeśli odpowiedź jest niewystarczająca, dawkę można zwiększyć do maksymalnej dawki. Po uzyskaniu optymalnego efektu klinicznego i ustąpieniu objawów u pacjenta, leczenie należy kontynuować przez 4 do 6 miesięcy, po czym należy rozważyć stopniowe odstawianie leku. Jeśli w ciągu 2 do 4 tygodni leczenia dawką maksymalną nie wystąpi odpowiedź kliniczna, lek należy stopniowo odstawiać. Stopniowe zmniejszanie dawki jest niezbędne w celu uniknięcia objawów odstawiennych.

#### **4.3 Przeciwwskazania**

Nadwrażliwość na mirtazapinę lub którąkolwiek substancję pomocniczą.

#### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

##### **Stosowanie u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat**

Nie należy stosować mirtazapiny w leczeniu dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. W toku prób klinicznych zachowania samobójcze (próby samobójstwa i myśli samobójcze) oraz wrogość (szczególnie agresję, zachowania buntownicze i przejawy gniewu) obserwowano częściej u dzieci i młodzieży leczonych lekami przeciwdepresyjnymi niż u grupy, której podawano placebo. Jeśli, w oparciu o istniejącą potrzebę kliniczną podjęta zostanie jednak decyzja o leczeniu, pacjent powinien być uważnie obserwowany pod kątem wystąpienia objawów samobójczych. Ponadto, brak jest długoterminowych danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania u dzieci i młodzieży dotyczących wzrostu, dojrzewania oraz rozwoju poznawczego i rozwoju zachowania.

U pacjentów stosujących mirtazapinę opisywano przypadki zahamowania czynności szpiku kostnego, zwykle objawiające się granulocytopenią lub agranulocytozą. Działanie to występuje zazwyczaj po 4 do 6 tygodniach leczenia, jednak zwykle ustępuje po przerwaniu leczenia. Jednakże w bardzo rzadkich przypadkach agranulocytoza może być śmiertelna. Rzadkie przypadki występowania przemijającej agranulocytozy opisywano również w badaniach klinicznych z zastosowaniem mirtazapiny. Po wprowadzeniu mirtazapiny na rynek zgłaszano bardzo rzadkie przypadki występowania agranulocytozy, przeważnie przemijającej, ale w kilku przypadkach zakończonej zgonem. Wszystkie przypadki śmiertelne dotyczyły pacjentów w wieku powyżej 65 lat. Lekarz prowadzący powinien zwrócić szczególną uwagę na występowanie gorączki, bólu gardła, zapalenia jamy ustnej oraz innych objawów przedmiotowych i podmiotowych świadczących o infekcji. W razie wystąpienia tych objawów, należy przerwać leczenie i wykonać badanie morfologiczne krwi z rozmazem.

Produkt leczniczy należy stosować z ostrożnością i należy prowadzić uważną obserwację pacjentów z:

- padaczką lub organicznym uszkodzeniem mózgu; chociaż doświadczenie kliniczne wskazuje, że podczas leczenia mirtazapiną napady padaczkowe występują rzadko, tak jak w przypadku innych preparatów przeciwdepresyjnych, mirtazapina powinna być wprowadzana ostrożnie u pacjentów z napadami padaczkowymi w wywiadzie. W przypadku wystąpienia drgawek u pacjenta lub zwiększenia częstości występowania drgawek, należy przerwać leczenie. Należy unikać stosowania leków przeciwdepresyjnych u pacjentów z niestabilnymi napadami drgawek/ padaczką, a pacjenci z kontrolowaną padaczką powinni być poddani ścisłej obserwacji;
- niewydolnością wątroby lub nerek;

- chorobą serca, taką jak: zaburzenia przewodnictwa, dławica piersiowa lub niedawno przebyty zawał serca, która wymaga konwencjonalnych środków ostrożności podczas jednoczesnego stosowania z innymi produktami leczniczymi;
- niedociśnieniem tętniczym.

Podobnie jak w przypadku innych leków przeciwdepresyjnych, należy zachować ostrożność podając ten produkt leczniczy pacjentom z:

- zaburzeniami oddawania moczu, np. w rozroście gruczołu krokowego (choć mirtazapina wykazuje tylko nieznaczne działanie antycholinergiczne);
- ostrą jaskrą z wąskim kątem przesączania i zwiększonym ciśnieniem wewnątrzgałkowym (podczas leczenia mirtazapiną ryzyko tych powikłań jest bardzo małe z powodu nieznacznego działania antycholinergicznego mirtazapiny);
- z niedrożnością żołądkowo-jelitową lub niedrożnością jelita (podczas leczenia mirtazapiną ryzyko powstania tych zaburzeń jest bardzo małe z powodu nieznacznego działania antycholinergicznego mirtazapiny);
- cukrzycą. U pacjentów z cukrzycą leki przeciwdepresyjne mogą zaburzyć kontrolę stężenia glukozy we krwi. Może być konieczne dostosowanie dawki insuliny i (lub) doustnych leków przeciwcukrzycowych. Zaleca się uważną obserwację pacjenta.

Leczenie należy przerwać w przypadku wystąpienia żółtaczki.

Jak w przypadku innych leków przeciwdepresyjnych, należy pamiętać o poniższych problemach:

- W trakcie stosowania leków przeciwdepresyjnych u pacjentów ze schizofrenią lub innymi psychozami może dojść do zaostrzenia objawów psychotycznych; myśli paranoidalne mogą również ulec nasileniu.
- W czasie leczenia fazy depresji w zaburzeniu afektywnym dwubiegunowym, może nastąpić zmiana fazy na maniakalną. W przypadku wystąpienia objawów maniakalnych należy przerwać leczenie.
- Próby samobójstwa/myśli samobójcze: depresja związana jest ze zwiększeniem ryzyka myśli samobójczych, samookaleczeniem i prób samobójczych (zdarzeń związanych z zachowaniami samobójczymi). Ryzyko to istnieje aż do uzyskania znaczącej remisji objawów. Ponieważ poprawa stanu pacjenta może nie nastąpić podczas pierwszych kilku tygodni lub dłuższego okresu od momentu rozpoczęcia leczenia, pacjenci powinni pozostawać pod ścisłą

obserwacją, aż do czasu wystąpienia poprawy. Z ogólnego doświadczenia klinicznego wynika, że ryzyko próby samobójczej może zwiększać się we wczesnej fazie ustępowania objawów.

Pacjenci z zachowaniami samobójczymi w wywiadzie lub wykazujący w znacznym stopniu myśli samobójcze przed rozpoczęciem leczenia należą do grupy wysokiego ryzyka wystąpienia myśli lub prób samobójczych i powinni znajdować się pod ścisłą kontrolą w trakcie leczenia. Dodatkowo występuje możliwość zwiększonego ryzyka zachowań samobójczych u młodych osób dorosłych.

Należy poinformować pacjentów (i ich opiekunów) o potrzebie monitorowania występowania tych zdarzeń oraz konieczności natychmiastowej konsultacji z lekarzem w przypadku ich wystąpienia.

Ze względu na ryzyko samobójstwa, w szczególności na początku leczenia, pacjentom należy przepisywać ograniczoną liczbę tabletek mirtazapiny.

- Pomimo iż leki przeciwdepresyjne nie powodują uzależnienia, nagłe przerwanie długotrwałego leczenia może spowodować niepokój, pobudzenie, nudności, ból głowy i złe samopoczucie.
- Pacjenci w podeszłym wieku są często bardziej wrażliwi, szczególnie na działania niepożądane leków przeciwdepresyjnych. W badaniach klinicznych z zastosowaniem mirtazapiny częstość występowania działań niepożądanych u pacjentów w wieku podeszłym nie była większa niż u pacjentów w innych grupach wiekowych. Jednakże doświadczenie jest ciągle ograniczone.
- Interakcje mirtazapiny z innymi serotonergicznymi produktami leczniczymi (np. SSRI) opisano w punkcie 4.5.

Zespół serotoninowy (charakteryzujący się występowaniem grupy objawów, takich jak: hipertermia, sztywność mięśni, drgawki kloniczne mięśni oraz niestabilność układu autonomicznego z możliwą gwałtowną zmiennością objawów czynności życiowych, zmiany stanu psychicznego, w tym splątanie, drażliwość, nadmierne pobudzenie prowadzące do majaczenia i śpiączki) występuje bardzo rzadko u pacjentów leczonych mirtazapiną w monoterapii.

Tabletki mirtazapiny zawierają aspartam, który jest źródłem fenyloalaniny. Może być szkodliwy dla pacjentów z fenyloketonurią.

#### **4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji**

### *Interakcje farmakodynamiczne*

Nie należy stosować mirtazapiny jednocześnie z inhibitorami monoaminooksydazy (MAO) lub w ciągu dwóch tygodni po zaprzestaniu leczenia inhibitorami MAO.

Mirtazapina może nasilać działanie uspokajające benzodiazepin i innych uspokajających substancji czynnych. Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania tych preparatów z mirtazapiną, ponieważ może to powodować nasilenie niepożądanego działania hamującego czynność ośrodkowego układu nerwowego.

Mirtazapina może nasilać hamujący wpływ alkoholu na ośrodkowy układ nerwowy i odwrotnie. Należy poinformować pacjentów o konieczności unikania spożywania napojów alkoholowych.

W przypadku jednoczesnego stosowania innych serotoninerгіcznych produktów leczniczych (np. leków z grupy SSRI (selektywne inhibitory wychwyту zwrotnego serotoniny), SNRI (inhibitory wychwyту zwrotnego serotoniny i noradrenaliny) np. wenlafaksyna, trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne i tramadol) z mirtazapiną, istnieje ryzyko interakcji, które mogą prowadzić do wystąpienia zespołu serotoninowego. Z doświadczeń uzyskanych po wprowadzeniu leku do obrotu wynika, że zespół serotoninowy występuje bardzo rzadko u pacjentów leczonych mirtazapiną w skojarzeniu z lekami z grupy SSRI lub wenlafaksyną (SNRI). Jeśli skojarzenie tych leków jest konieczne, należy ostrożnie dokonywać zmian dawkowania i uważnie obserwować, czy nie występują objawy nadmiernego pobudzenia serotoninerгіcznego.

Podczas jednoczesnego stosowania mirtazapiny i litu nie zaobserwowano znaczących objawów klinicznych lub zmian w farmakokinetyce.

### *Interakcje farmakokinetyczne*

Mirtazapina jest prawie całkowicie metabolizowana przez CYP2D6 i CYP3A4 cytochromu P<sub>450</sub>, oraz w mniejszym stopniu przez CYP1A2. Badania interakcji u zdrowych ochotników wykazały, że paroksetyna, inhibitor CYP2D6, nie wpływa na farmakokinetykę mirtazapiny w stanie stacjonarnym. Jednoczesne stosowanie silnego inhibitora CYP3A4, ketokonazolu, powoduje zwiększenie maksymalnego stężenia w osoczu i pola pod krzywą AUC mirtazapiny, odpowiednio o około 40 % i 50 %. Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania mirtazapiny i silnych inhibitorów CYP3A4, inhibitorów proteazy ludzkiego wirusa upośledzenia odporności (HIV), leków przeciwgrzybiczych z grupy azoli, erytromycyny lub nefazodonu.

Karbamazepina, induktor CYP3A4, około dwukrotnie zwiększa osoczowy klirens mirtazapiny, powodując zmniejszenie stężenia mirtazapiny w osoczu o 45 do 60%. Jeśli w trakcie stosowania mirtazapiny dodana zostaje karbamazepina lub inny induktor metabolizmu wątrobowego (taki jak ryfampicyna lub fenytoina), to może być konieczne zwiększenie dawki mirtazapiny. W przypadku odstawiania tych leków, dawka mirtazapiny może wymagać zmniejszenia.

Jeśli jednocześnie jest stosowana cymetydyna, biodostępność mirtazapiny może się zwiększyć o ponad 50%. Podczas leczenia skojarzonego z cymetyną może być konieczne zmniejszenie dawki mirtazapiny po włączeniu cymetydyny lub zwiększenie dawki mirtazapiny po zakończeniu stosowania cymetydyny.

W badaniach interakcji *in vivo* mirtazapina nie miała wpływu na farmakokinetykę rysperydonu (substrat CYP2D6) lub paroksetyny (substrat i inhibitor CYP2D6), karbamazepiny (substrat i induktor CYP3A4), amitryptyliny i cymetydyny.

Mirtazapina stosowana w dawce 30 mg raz na dobę powodowała niewielkie, ale istotne statystycznie zwiększenie międzynarodowego współczynnika znormalizowanego (INR) u pacjentów leczonych warfaryną. Nie można wykluczyć, że podczas stosowania większych dawek mirtazapiny efekt ten może być większy. U pacjentów leczonych równocześnie warfaryną i mirtazapiną zaleca się kontrolę współczynnika INR.

#### **4.6 Ciąża i laktacja**

Brak odpowiednich danych dotyczących stosowania mirtazapiny u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach nie wykazały działania teratogennego lub toksycznego wpływu na rozrodczość o znaczeniu klinicznym (patrz punkt 5.3). Potencjalne ryzyko u ludzi jest nieznane. Mirtazapiny nie należy stosować podczas ciąży, chyba że zastosowanie produktu jest wyraźnie wskazane po wnikliwym rozważeniu stosunku ryzyka do korzyści wynikających z leczenia.

**Nie wiadomo czy mirtazapina przenika do mleka kobiet karmiących piersią. Badania na zwierzętach wskazują, że mirtazapina przenika do mleka tylko w niewielkich ilościach. Decyzja o kontynuowaniu/przerwaniu karmienia piersią lub o kontynuowaniu/przerwaniu leczenia mirtazapiną powinna zostać podjęta po wzięciu pod uwagę korzyści wynikających z karmienia piersią dla dziecka oraz korzyści wynikających z leczenia mirtazapiną dla kobiety.**

#### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu**

Mirtazapina wywiera umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu.

Mirtazapina może umiarkowanie zaburzać koncentrację i czujność, szczególnie na początku leczenia. Przed rozpoczęciem czynności wymagających zwiększonej czujności i koncentracji, takich jak prowadzenie pojazdów i obsługiwanie niebezpiecznych urządzeń, należy wziąć ten fakt pod uwagę. Senność, często występujące działanie niepożądane, również stanowi czynnik ryzyka.

#### **4.8 Działania niepożądane**

U pacjentów z depresją występuje wiele objawów przedmiotowych i podmiotowych związanych z samą chorobą. Z tego względu czasami trudno jest określić, które objawy są wynikiem samej choroby, a które wynikają z leczenia mirtazapiną.

Zastosowano następujące kryteria częstości występowania:

Bardzo często ( $\geq 1/10$ ); często ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); niezbyt często ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ); rzadko ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ); bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ), nie znana częstość (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

##### *Zaburzenia krwi i układu chłonnego*

Rzadko: zahamowanie czynności szpiku kostnego (granulocytopenia, agranulocytoza, niedokrwistość aplastyczna i trombocytopenia) (patrz także punkt 4.4), eozynofilia.

##### *Zaburzenia układu nerwowego*

Często: senność (która może osłabiać czujność), zwykle występuje podczas kilku pierwszych tygodni leczenia (zmniejszenie dawki zwykle nie powoduje zmniejszonej sedacji, a może znacznie zaburzać skuteczność przeciwdepresyjną); zawroty i bóle głowy.

Rzadko: omdlenia, drgawki (napady padaczkowe), drżenia, mioklonie, parestezje, zespół niespokojnych nóg.

Bardzo rzadko: zespół serotoninowy, parestezja ust.

##### *Zaburzenia żołądka i jelit*

Niezbyt często: nudności.

Rzadko: suchość błony śluzowej jamy ustnej i biegunka, wymioty.

Bardzo rzadko: niedoczulica ust, obrzęk ust.

### *Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej*

Rzadko: wysypka.

### *Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe, tkanki łącznej i kości*

Rzadko: bóle stawów, bóle mięśni.

### *Zaburzenia endokrynologiczne*

Rzadko: hiponatremia.

Większość doniesień dotyczyła pacjentów w podeszłym wieku.

### *Zaburzenia metabolizmu i odżywiania*

Często: zwiększenie apetytu i zwiększenie masy ciała.

### *Zaburzenia naczyniowe*

Rzadko: niedociśnienie tętnicze (ortostatyczne).

### *Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania*

Często: uogólniony lub obwodowy obrzęk i towarzyszące zwiększenie masy ciała.

Rzadko: zmęczenie.

Chociaż mirtazapina nie powoduje uzależnienia, badania po wprowadzeniu leku do obrotu wykazują, że nagłe przerwanie leczenia po długotrwałym stosowaniu może czasem powodować objawy odstawienne. Większość objawów jest łagodna i ustępuje samoistnie. Spośród różnych zgłaszanych objawów najczęściej występują nudności, lęk i pobudzenie. Zgodnie z zaleceniami zawartymi w punkcie 4.2, leczenie mirtazapiną należy kończyć stopniowo.

### *Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych*

Rzadko: zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych.

### *Zaburzenia psychiczne*

Rzadko: pobudzenie, niepokój psychoruchowy (w tym akatyzyja, hiperkineza), mania, splątanie, omamy, lęk\*, bezsenność\*, koszmary senne/malownicze sny.

(\*Lęk i bezsenność, które mogą być objawami depresji, mogą rozwijać się podczas

leczenia mirtazapiną rozwój lub nasilenie lęku albo bezsenności były zgłaszane bardzo rzadko).

#### **4.9 Przedawkowanie**

Obecne doświadczenia dotyczące przedawkowania samej mirtazapiny wskazują, że objawy przedawkowania są zwykle łagodne. Odnotowano hamowanie czynności ośrodkowego układu nerwowego z dezorientacją i przedłużonym działaniem uspokajającym, razem z tachykardią i łagodnym nadciśnieniem lub niedociśnieniem tętnicznym. Jednakże istnieje możliwość wystąpienia cięższych powikłań (w tym zakończonych zgonem) po zażyciu dawek znacznie większych niż dawka terapeutyczna, zwłaszcza w przypadku jednoczesnego przedawkowania innych preparatów. W przypadku przedawkowania należy zastosować węgiel aktywowany, leczenie podtrzymujące czynności życiowe i objawowe. Jeśli konieczne, można rozważyć płukanie żołądka.

### **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

#### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: Inne leki przeciwdepresyjne

Kod ATC: N06AX 11

Mirtazapina jest presynaptycznym antagonistą receptora  $\alpha_2$ , zwiększającym noradrenergiczną i serotonergiczną transmisję w ośrodkowym układzie nerwowym. Działanie serotonergiczne jest wynikiem specyficznego wpływu na receptory 5-HT<sub>1</sub>, gdyż mirtazapina blokuje oba receptory 5-HT<sub>2</sub> i 5-HT<sub>3</sub>. Obydwa enancjomery mirtazapiny są substancjami czynnymi. Enancjomer S(+) blokuje receptory  $\alpha_2$  i 5-HT<sub>2</sub>, podczas gdy enancjomer R(-) blokuje receptory 5-HT<sub>3</sub>.

Uważa się, że działanie uspokajające mirtazapiny jest spowodowane antagonistycznym działaniem na receptor H<sub>1</sub>. Mirtazapina praktycznie nie wykazuje aktywności antycholinergicznej i w dawkach terapeutycznych praktycznie nie wpływa na układ krążenia.

#### **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

##### *Wchłanianie*

Po podaniu doustnym tabletek, substancja czynna, mirtazapina wchłania się szybko i dobrze (biodostępność około 50%), osiągając maksymalne stężenia w osoczu po około 2 godzinach. Przyjmowanie pokarmu nie ma wpływu na farmakokinetykę mirtazapiny.

##### *Dystrybucja*

Okolo 85% mirtazapiny wiąże się z białkami osocza. Stężenia w stanie stacjonarnym są osiągane po 3 - 4 dniach, po tym czasie nie następuje dalsza kumulacja mirtazapiny. W zakresie zalecanych dawek farmakokinetyka mirtazapiny jest liniowa.

#### *Metabolizm i wydalanie*

Średni okres półtrwania w fazie eliminacji wynosi 20 do 40 godzin; w sporadycznych przypadkach opisywano dłuższe okresy półtrwania, wynoszące do 65 godzin, jednak u młodych mężczyzn okresy półtrwania były krótsze.

Mirtazapina jest skutecznie metabolizowana i wydalana z moczem i kałem w ciągu kilku dni. Biotransformacja odbywa się głównie poprzez demetylację i oksydację, a następnie sprzęganie. Badania *in vitro* mikrosomów wątroby ludzkiej wykazały, że w powstawaniu 8-hydroksymetabolitu mirtazapiny biorą udział enzymy cytochromu P450, CYP2D6 i CYP1A2, podczas gdy enzym CYP3A4 jest odpowiedzialny za tworzenie metabolitu N-demetylowego i metabolitu w postaci N-tlenku. Metabolit demetylowy jest farmakologicznie czynny, a jego profil farmakokinetyczny jest podobny do profilu farmakokinetycznego niezmetabolizowanej substancji leczniczej.

#### *Specjalne grupy pacjentów*

Klirens mirtazapiny może być zmniejszony u pacjentów z niewydolnością nerek lub wątroby.

### **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

Dane przedkliniczne uzyskane z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, toksyczności po podaniu wielokrotnym, rakotwórczości, genotoksyczności lub toksycznego wpływu na rozrodczość nie wykazują specjalnego zagrożenia dla ludzi.

Mirtazapina nie wywoływała działania o znaczeniu klinicznym w długotrwałych badaniach dotyczących bezpieczeństwa przeprowadzonych na szczurach lub psach i badaniach dotyczących toksycznego wpływu na reprodukcję, przeprowadzonych na szczurach lub królikach. W badaniach dotyczących toksycznego wpływu na rozrodczość, przeprowadzonych na szczurach i królikach z zastosowaniem dużych dawek, odpowiednio 20- i 17-krotnie większych od maksymalnej dawki stosowanej u ludzi w przeliczeniu na  $\text{mg}/\text{m}^2\text{pc}$ , nie zaobserwowano działania teratogennego. Jednakże opisano zwiększoną liczbę poronień, zmniejszenie masy urodzeniowej potomstwa oraz zmniejszenie przeżywalności potomstwa w ciągu pierwszych trzech dni laktacji. Mirtazapina nie była genotoksyczna w szeregu testów mutacji genowych i chromosomalnych oraz uszkodzeń kwasu

deoksyrybonukleinowego (DNA). Guzy tarczycy znalezione u szczurów podczas badań dotyczących działania rakotwórczego oraz przypadki nowotworu wątrobowokomórkowego u myszy są uważane za specyficzną dla danego gatunku, niegenotoksyczną odpowiedź na długotrwałe leczenie dużymi dawkami induktorów enzymów wątrobowych.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Mannitol

Celuloza mikrokrystaliczna

Magnezu węglan ciężki

Hydroksypropyloceluloza niskopodstawiona

Krospowidon

Krzemionka koloidalna bezwodna

L-Metionina

Celuloza mikrokrystaliczna i guma guar (Avicel CE-15)

Aspartam (E951)

Aromat pomarańczowy

Magnezu stearynian

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres trwałości**

2 lata.

### **6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu**

Blister: Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią i światłem.

Pojemnik: Przechowywać w oryginalnym, szczelnie zamkniętym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią i światłem.

### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Blister Aluminium/Aluminium:

Wielkości opakowań: 6, 18, 30, 48, 90, 96, 180 (18 x 10 opakowanie szpitalne) tabletek.

Blister perforowany podzielny na dawki pojedyncze (Aluminium/Aluminium):

Wielkości opakowań: 6, 18, 30, 48, 90, 96, 180 (18 x 10 opakowanie szpitalne) tabletek.

Pojemnik z PP lub HDPE z wieczkiem z LDPE lub LDPE/HDPE i środkiem pochłaniającym wilgoć:

Wielkości opakowań: 50 i 100 tabletek.

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

#### 6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania

Brak szczególnych wymagań.

### 7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Actavis Group PTC ehf.

Reykjavíkurvegur 76-78

IS-220 Hafnarfjordur

Islandia

### 8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr *14080 - Remista Oro*  
*14081 - Remista Oro*  
*14082 - Remista Oro*

### 9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

*05.09.2007r.*

### 10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

*05.09.2007r.*