

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

AuroMirta ORO, 15 mg, tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej  
AuroMirta ORO, 30 mg, tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej  
AuroMirta ORO, 45 mg, tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki ulegająca rozpadowi w jamie ustnej zawiera 15 mg mirtazapiny.  
Każda tabletki ulegająca rozpadowi w jamie ustnej zawiera 30 mg mirtazapiny.  
Każda tabletki ulegająca rozpadowi w jamie ustnej zawiera 45 mg mirtazapiny.

#### Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

Każda 15 mg tabletki ulegająca rozpadowi w jamie ustnej zawiera 3 mg aspartamu.  
Każda 30 mg tabletki ulegająca rozpadowi w jamie ustnej zawiera 6 mg aspartamu.  
Każda 45 mg tabletki ulegająca rozpadowi w jamie ustnej zawiera 9 mg aspartamu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki ulegająca rozpadowi w jamie ustnej.

#### AuroMirta ORO, 15 mg, tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej

Białe, okrągłe tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej z wytłoczonym po jednej stronie napisem „36” i po drugiej stronie „A” oraz z wytłoczonym okrągłym brzegiem.

#### AuroMirta ORO, 30 mg, tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej

Białe, okrągłe tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej z wytłoczonym po jednej stronie napisem „37” i po drugiej stronie „A” oraz z wytłoczonym okrągłym brzegiem.

#### AuroMirta ORO, 45 mg, tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej

Białe, okrągłe tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej z wytłoczonym po jednej stronie napisem „38” i po drugiej stronie „A” oraz z wytłoczonym okrągłym brzegiem.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

Mirtazapina jest wskazana do stosowania u dorosłych w leczeniu epizodów dużej depresji.

#### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

##### Dawkowanie

##### *Dorośli*

Skuteczna dobową dawkę wynosi zwykle od 15 mg do 45 mg; dawka początkowa wynosi 15 mg lub 30 mg.

Mirtazapina zaczyna wywierać ogólne działanie po 1-2 tygodniach leczenia. Leczenie odpowiednią dawką powinno dać pozytywną odpowiedź w ciągu 2-4 tygodni. Przy niewystarczającej odpowiedzi

dawkę można zwiększyć do dawki maksymalnej. Jeśli brak odpowiedzi w ciągu kolejnych 2-4 tygodni, leczenie należy przerwać.

Pacjenci z depresją powinni być leczeni efektywnie przez okres co najmniej 6 miesięcy, aby upewnić się, że są wolni od objawów.

Zaleca się stopniowe przerywanie leczenia mirtazapiną, aby uniknąć objawów odstawienia (patrz punkt 4.4).

#### *Osoby w podeszłym wieku*

Zalecana dawka jest taka sama jak u dorosłych. U pacjentów w podeszłym wieku należy zwiększać dawkę pod ścisłym nadzorem, aby uzyskać zadowalającą i bezpieczną odpowiedź.

#### *Zaburzenia czynności nerek*

Klirens mirtazapiny może być zmniejszony u pacjentów z umiarkowanymi do ciężkich zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny < 40 ml/min). Należy to wziąć pod uwagę, przepisując produkt leczniczy AuroMirta ORO tej grupie pacjentów (patrz punkt 4.4).

#### *Zaburzenia czynności wątroby*

Klirens mirtazapiny może być zmniejszony u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Należy wziąć to pod uwagę, przepisując produkt leczniczy AuroMirta ORO tej grupie pacjentów, szczególnie z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby, ponieważ pacjenci z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby nie byli badani (patrz punkt 4.4).

#### *Dzieci i młodzież*

Nie należy stosować produktu leczniczego AuroMirta ORO u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat, ponieważ skuteczność nie została wykazana w dwóch krótkoterminowych badaniach klinicznych (patrz punkt 5.1) oraz ze względów bezpieczeństwa (patrz punkty 4.4, 4.8 i 5.1).

#### Sposób podawania

Okres półtrwania mirtazapiny wynosi 20-40 godzin, dlatego też produkt leczniczy AuroMirta ORO jest odpowiedni do podawania raz na dobę. Zaleca się przyjmowanie go najlepiej jako pojedynczej dawki nocnej stosowanej przed snem. Produkt leczniczy AuroMirta ORO można również podawać w dwóch dawkach podzielonych (raz rano i raz wieczorem, większą dawkę należy przyjmować wieczorem). Tabletki należy przyjmować doustnie. Tabletkę ulega szybkiemu rozpadowi i może zostać połknięta bez popijania wodą.

### **4.3 Przeciwwskazania**

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Jednoczesne stosowanie mirtazapiny z inhibitorami monoaminooksydazy (MAO) (patrz punkt 4.5).

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

#### Dzieci i młodzież

Produkt leczniczy AuroMirta ORO nie powinien być stosowany w leczeniu dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Zachowania związane z samobójstwem (próby samobójcze i myśli samobójcze) oraz wrogość (głównie agresja, zachowania opozycyjne i gniew) częściej obserwowano w badaniach klinicznych wśród dzieci i młodzieży leczonych lekami przeciwdepresyjnymi w porównaniu z placebo. Jeśli jednak, w zależności od potrzeb klinicznych, mimo wszystko zostanie podjęta decyzja o leczeniu, pacjenta należy dokładnie monitorować pod kątem wystąpienia objawów samobójczych. Ponadto, brakuje długoterminowych danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania u dzieci i młodzieży dotyczących wzrostu, dojrzewania oraz rozwoju poznawczego i rozwoju zachowania.

#### Samobójstwo/myśli samobójcze lub pogorszenie stanu klinicznego

Depresja wiąże się ze zwiększonym ryzykiem myśli samobójczych, samookaleczenia i samobójstwa

(zdarzenia związane z samobójstwem). Ryzyko to utrzymuje się do momentu wystąpienia znaczącej remisji. Ponieważ poprawa może nie nastąpić w ciągu pierwszych kilku tygodni leczenia lub dłużej, pacjentów należy monitorować do czasu wystąpienia poprawy. Z ogólnego doświadczenia klinicznego wynika, że ryzyko samobójstwa może wzrosnąć we wczesnych stadiach powrotu do zdrowia.

Wiadomo, że pacjenci, u których w przeszłości występowały zdarzenia związane z samobójstwem lub którzy wykazują znaczny stopień myśli samobójczych przed rozpoczęciem leczenia, są bardziej narażeni na myśli samobójcze lub próby samobójcze i powinni być uważnie monitorowani podczas leczenia. Metaanaliza kontrolowanych placebo badań klinicznych leków przeciwdepresyjnych u dorosłych pacjentów z zaburzeniami psychicznymi wykazała zwiększone ryzyko zachowań samobójczych podczas stosowania leków przeciwdepresyjnych w porównaniu z placebo u pacjentów w wieku poniżej 25 lat.

Ścisły nadzór nad pacjentami, a zwłaszcza z pacjentami z grup wysokiego ryzyka, powinien towarzyszyć terapii lekami przeciwdepresyjnymi, szczególnie na początku leczenia i po zmianie dawki. Pacjentów (i ich opiekunów) należy ostrzec o konieczności monitorowania pod kątem pogorszenia stanu klinicznego, zachowań lub myśli samobójczych oraz nietypowych zmian w zachowaniu i natychmiastowego zasięgnięcia porady lekarza, jeśli objawy te wystąpią.

W odniesieniu do prawdopodobieństwa samobójstwa, w szczególności na początku leczenia, należy podawać tylko ograniczoną liczbę tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej produktu leczniczego AuroMirta ORO, które umożliwiają odpowiednią kontrolę stanu pacjenta, aby zmniejszyć ryzyko przedawkowania.

#### Depresja szpiku kostnego

Podczas leczenia mirtazapiną zgłaszano depresję szpiku kostnego, zwykle występującą jako granulocytopenia lub agranulocytoza. Odwracalna agranulocytoza była zgłaszana jako rzadkie zjawisko w badaniach klinicznych z mirtazapiną. W okresie po wprowadzeniu do obrotu mirtazapiny zgłaszano bardzo rzadkie przypadki agranulocytozy, głównie odwracalne, ale w niektórych przypadkach śmiertelne. Przypadki śmiertelne dotyczyły głównie pacjentów w wieku powyżej 65 lat. Lekarz powinien ostrzec o takich objawach, jak gorączka, ból gardła, zapalenie jamy ustnej lub inne objawy zakażenia; gdy wystąpią takie objawy, leczenie należy przerwać i wykonać badanie krwi.

#### Żółtaczka

W przypadku wystąpienia żółtaczki leczenie należy przerwać.

#### **Stan pacjenta wymagający nadzoru**

Ostrożne dawkowanie oraz regularne i ściśle monitorowanie jest konieczne u pacjentów z:

- padaczką i organicznym zespołem mózgowym: chociaż doświadczenie kliniczne wskazuje, że napady padaczkowe występują rzadko podczas leczenia mirtazapiną, podobnie jak w przypadku innych leków przeciwdepresyjnych, należy ostrożnie wprowadzać produkt leczniczy AuroMirta ORO u pacjentów z napadami w wywiadzie. Leczenie należy przerwać u każdego pacjenta, u którego wystąpią napady drgawkowe lub gdy częstość napadów wzrasta.
- zaburzenia czynności wątroby: po podaniu pojedynczej doustnej dawki 15 mg mirtazapiny klirens mirtazapiny zmniejszył się o około 35% u pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby, w porównaniu do pacjentów z prawidłową czynnością wątroby. Średnie stężenie mirtazapiny w osoczu wzrosło o około 55%.
- zaburzenia czynności nerek: po pojedynczej doustnej dawce 15 mg mirtazapiny, u pacjentów z umiarkowanymi (klirens kreatyniny < 40 ml/min) i ciężkimi (klirens kreatyniny ≤ 10 ml/min) zaburzeniami czynności nerek klirens mirtazapiny odpowiednio zmniejszył się o około 30% i 50%, w porównaniu z osobami normalnymi. Średnie stężenie mirtazapiny w osoczu wzrosło odpowiednio około 55% i 115%. Nie stwierdzono istotnych różnic u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny < 80 ml/min) w porównaniu z grupą kontrolną.
- choroby serca, takie jak zaburzenia przewodzenia, dławica piersiowa i niedawny zawał mięśnia sercowego, w których należy zachować normalne środki ostrożności i ostrożnie podawać jednocześnie stosowane leki.
- niskie ciśnienie krwi

- cukrzyca: u pacjentów z cukrzycą leki przeciwdepresyjne mogą zmieniać kontrolę glikemii. Może być konieczne dostosowanie dawki insuliny i (lub) doustnej hipoglikemii, dlatego zaleca się ściśle monitorowanie.

Podobnie jak w przypadku innych leków przeciwdepresyjnych, należy wziąć pod uwagę:

- Nasilenie objawów psychotycznych, które może wystąpić, gdy leki przeciwdepresyjne są podawane pacjentom ze schizofrenią lub innymi zaburzeniami psychotycznymi; myśli paranoiczne mogą się zintensyfikować.
- Podczas leczenia fazy depresyjnej choroby afektywnej dwubiegunowej, może ona przekształcić się w fazę maniakalną. Pacjenci z historią manii/hipomanii powinni być ściśle monitorowani. Mirtazapinę należy odstawić u każdego pacjenta wchodzącego w fazę maniakalną.
- Chociaż produkt leczniczy AuroMirta ORO nie uzależnia, doświadczenia po wprowadzeniu do obrotu pokazują, że nagłe przerwanie leczenia po długotrwałym podawaniu może czasami powodować objawy odstawienia. Większość reakcji odstawienia jest łagodna i samoograniczająca się. Spośród różnych zgłaszanych objawów odstawienia najczęściej zgłaszane są: zawroty głowy, pobudzenie, niepokój, ból głowy i nudności. Chociaż zgłaszano je jako objawy odstawienia, należy zdawać sobie sprawę, że objawy te mogą być związane z chorobą podstawową. Jak wskazano w punkcie 4.2, zaleca się stopniowe przerywanie leczenia mirtazapiną.
- Należy zachować ostrożność u pacjentów z zaburzeniami mikcji, takimi jak przerost prostaty, oraz u pacjentów z ostrą jaskrą z wąskim kątem przesączania i zwiększonym ciśnieniem wewnątrzgałkowym (choć istnieje niewielka szansa na problemy z mirtazapiną z powodu jej bardzo słabej aktywności antycholinergiczej).
- Akatyzja/niepokój psychoruchowy: stosowanie leków przeciwdepresyjnych wiąże się z rozwojem akatyzji, charakteryzującej się subiektywnie nieprzyjemnym lub silnym niepokojem i potrzebą poruszania się, której często towarzyszy niezdolność do siedzenia lub stania w miejscu. U pacjentów, u których wystąpią te objawy, zwiększenie dawki może być szkodliwe.
- Po wprowadzeniu do obrotu mirtazapiny zgłaszano przypadki wydłużenia odstępu QT, *torsade de pointes*, częstoskurczu komorowego i nagłej śmierci. Większość zgłoszeń dotyczyła przedawkowania lub pacjentów z innymi czynnikami ryzyka wydłużenia odstępu QT, w tym jednoczesnego stosowania leków wydłużających odstępek QTc (patrz punkt 4.5 i punkt 4.9). Należy zachować ostrożność, gdy produkt leczniczy AuroMirta ORO jest przepisywany pacjentom z rozpoznaną chorobą sercowo-naczyniową lub z wydłużeniem odstępu QT w wywiadzie rodzinnym, a także podczas jednoczesnego stosowania z innymi produktami leczniczymi, które wydłużają odstępek QTc.

### Hiponatremia

Hiponatremia, prawdopodobnie spowodowana niewłaściwym wydzielaniem hormonu antydiuretycznego (ang. *syndrome of inappropriate ADH secretion*, SIADH), była zgłaszana bardzo rzadko podczas stosowania mirtazapiny. Należy zachować ostrożność u pacjentów z grupy ryzyka, takich jak pacjenci w podeszłym wieku lub pacjenci leczeni jednocześnie lekami, o których wiadomo, że powodują hiponatremię.

### Zespół serotoninowy

Interakcje z serotoninergicznymi substancjami czynnymi: zespół serotoninowy może wystąpić, gdy selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny (ang. *selective serotonin reuptake inhibitor*, SSRI) są stosowane jednocześnie z innymi serotoninergicznymi substancjami czynnymi (patrz punkt 4.5). Objawami zespołu serotoninowego mogą być: hipertermia, sztywność, mioklonie, niestabilność autonomiczna z możliwymi szybkimi wahaniami parametrów życiowych, zmianami stanu psychicznego, które obejmują splątanie, drażliwość i ekstremalne pobudzenie prowadzące do majaczenia i śpiączki. Należy zachować ostrożność i konieczne jest ściślejsze monitorowanie kliniczne, gdy te substancje czynne są łączone z mirtazapiną. Leczenie mirtazapiną należy przerwać, jeśli takie zdarzenia wystąpią, i należy rozpocząć wspomagające leczenie objawowe. Z doświadczenia po wprowadzeniu do obrotu wynika, że zespół serotoninowy występuje bardzo rzadko u pacjentów leczonych samą mirtazapiną (patrz punkt 4.8).

### Osoby w podeszłym wieku

Osoby w podeszłym wieku są często bardziej wrażliwe, szczególnie w odniesieniu do działań niepożądanych leków przeciwdepresyjnych. Podczas badań klinicznych mirtazapiny, działania niepożądane nie były zgłaszane częściej u pacjentów w podeszłym wieku niż w innych grupach wiekowych.

#### Poważne niepożądane reakcje skórne

W związku z leczeniem produktem leczniczym AuroMirta ORO notowano poważne niepożądane reakcje skórne (ang. *severe cutaneous adverse reactions*, SCAR), które mogą zagrażać życiu lub prowadzić do zgonu, w tym zespół Stevensa-Johnsona (ang. *Stevens-Johnson syndrome*, SJS), toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka (ang. *toxic epidermal necrolysis*, TEN), reakcję polekową z eozynofilią i objawami ogólnymi (ang. *drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*, DRESS), pęcherzowe zapalenie skóry i rumień wielopostaciowy.

Jeśli wystąpią podmiotowe lub przedmiotowe objawy powyższych reakcji, należy natychmiast odstawić produkt leczniczy AuroMirta ORO.

Jeżeli którakolwiek z powyższych reakcji wystąpiła u pacjenta w związku ze stosowaniem produktu leczniczego AuroMirta ORO, leczenia tego nie należy nigdy więcej u niego wznawiać.

#### Aspartam

Produkt leczniczy AuroMirta ORO zawiera aspartam, źródło fenyloalaniny. Każda tabletkę z 15 mg, 30 mg i 45 mg mirtazapiny zawiera odpowiednio 3 mg, 6 mg i 9 mg fenyloalaniny. Może być szkodliwa dla pacjentów z fenyloketonurią.

### **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

#### Interakcje farmakodynamiczne

- Mirtazapiny nie należy podawać jednocześnie z inhibitorami MAO, a także w ciągu dwóch tygodni po zakończeniu leczenia inhibitorem MAO. W ten sam sposób powinno upłynąć około dwóch tygodni, zanim pacjenci leczeni mirtazapiną będą leczeni inhibitorami MAO (patrz punkt 4.3).
- Ponadto, podobnie jak w przypadku SSRI, jednoczesne podawanie z innymi serotonergicznymi substancjami czynnymi (L-tryptofan, tryptany, tramadol, linezolid, błękit metylenowy, SSRI, wenlafaksyna, lit i preparaty z ziela dziurawca zwyczajnego - *Hypericum perforatum*) może prowadzić do wystąpienia działań związanych z serotoniną (zespół serotoninowy: patrz punkt 4.4). Należy zachować ostrożność i konieczne jest ściślejsze monitorowanie kliniczne, gdy te substancje czynne są stosowane jednocześnie z mirtazapiną.
- Mirtazapina może zwiększać właściwości uspokajające benzodiazepin i innych środków uspokajających (zwłaszcza większości leków przeciwpsychotycznych, antyhistaminowych antagonistów H<sub>1</sub>, opioidów). Należy zachować ostrożność, przepisując te produkty lecznicze jednocześnie z mirtazapiną.
- Mirtazapina może nasilać alkoholowe działanie hamujące na OUN. Dlatego należy zalecić pacjentom unikanie napojów alkoholowych podczas przyjmowania mirtazapiny.
- Mirtazapina podawana w dawce 30 mg raz na dobę powodowała niewielki, ale statystycznie istotny wzrost międzynarodowego współczynnika znormalizowanego (INR) u pacjentów leczonych warfaryną. Ponieważ przy wyższej dawce mirtazapiny nie można wykluczyć wyraźniejszego działania, zaleca się monitorowanie INR w przypadku jednoczesnego leczenia warfaryną i mirtazapiną.
- Ryzyko wydłużenia odstępu QT i (lub) arytmii komorowych (np. *torsade de pointes*) może być zwiększone w przypadku jednoczesnego stosowania z lekami wydłużającymi odstęp QTc (np. niektóre leki przeciwpsychotyczne i antybiotyki).

#### Interakcje farmakokinetyczne

- Karbamazepina i fenytoina, induktory CYP3A4, zwiększyły klirens mirtazapiny około dwukrotnie, powodując zmniejszenie średniego stężenia mirtazapiny w osoczu odpowiednio o 60% i 45%. Po dodaniu karbamazepiny lub jakiegokolwiek innego induktora metabolizmu

wątrobowego (takiego jak ryfampicyna) do leczenia mirtazapiną, może być konieczne zwiększenie dawki mirtazapiny.

- W przypadku przerwania leczenia takim produktem leczniczym, może być konieczne zmniejszenie dawki mirtazapiny. Jednoczesne podawanie silnego inhibitora CYP3A4, ketokonazolu, zwiększało maksymalne stężenie w osoczu i AUC mirtazapiny odpowiednio o około 40% i 50%.
- Gdy cymetydyna (słaby inhibitor CYP1A2, CYP2D6 i CYP3A4) jest podawana z mirtazapiną, średnie stężenie mirtazapiny w osoczu może wzrosnąć o ponad 50%. Należy zachować ostrożność i może być konieczne zmniejszenie dawki podczas jednoczesnego podawania mirtazapiny z silnymi inhibitorami CYP3A4, inhibitorami proteazy HIV, azolowymi lekami przeciwgrzybiczymi, erytromycyną, cymetydyną lub nefazodonom.
- Badania interakcji nie wykazały żadnego istotnego wpływu farmakokinetycznego na równoczesne leczenie mirtazapiną paroksetyną, amitryptyliną, rysperydonem lub litem.

#### Dzieci i młodzież

Badania interakcji przeprowadzono tylko u dorosłych.

### **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

#### Ciąża

Ograniczone dane dotyczące stosowania mirtazapiny u kobiet w ciąży nie wskazują na zwiększone ryzyko wad wrodzonych. Badania na zwierzętach nie wykazały żadnego działania teratogennego o znaczeniu klinicznym, jednak zaobserwowano toksyczość rozwojową (patrz punkt 5.3).

Dane epidemiologiczne sugerują, że stosowanie SSRI w ciąży, szczególnie w późnej ciąży, może zwiększać ryzyko utrzymującego się nadciśnienia płucnego u noworodka (ang. *persistent pulmonary hypertension of the newborn*, PPHN).

Chociaż żadne badania nie wykazały związku PPHN z leczeniem mirtazapiną, tego potencjalnego ryzyka nie można wykluczyć, biorąc pod uwagę powiązany mechanizm działania (wzrost stężenia serotoniny).

Należy zachować ostrożność przepisując lek kobietom w ciąży. Jeśli produkt leczniczy AuroMirta ORO jest stosowany do porodu lub krótko przed porodem, zaleca się monitorowanie noworodka po urodzeniu, aby uwzględnić ewentualne skutki przerwania leczenia.

#### Karmienie piersią

Badania na zwierzętach i ograniczone dane z badań na ludziach wykazały, że mirtazapina przenika do mleka kobiecego tylko w bardzo małych ilościach. Decyzję o tym, czy kontynuować/przerwać karmienie piersią, czy kontynuować/przerwać leczenie produktem leczniczym AuroMirta ORO, należy podjąć, biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia produktem leczniczym AuroMirta ORO dla kobiety.

#### Płodność

Niekliniczne badania toksyczości reprodukcyjnej na zwierzętach nie wykazały żadnego wpływu na płodność.

### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Produkt leczniczy AuroMirta ORO ma niewielki lub umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Produkt leczniczy AuroMirta ORO może zaburzać koncentrację i czujność (szczególnie w początkowej fazie leczenia).

Pacjenci powinni unikać wykonywania potencjalnie niebezpiecznych zadań, które wymagają czujności i dobrej koncentracji, takich jak prowadzenie pojazdów mechanicznych lub obsługiwanie maszyn, w dowolnym momencie, gdy ma to wpływ.

### **4.8 Działania niepożądane**

#### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

W związku z leczeniem produktem leczniczym AuroMirta ORO zgłaszano poważne niepożądane

reakcje skórne (SCAR), w tym zespół Stevensa-Johnsona (SJS), toksyczne martwicze oddzielenie się naskórka (TEN), reakcję polekową z eozynofilią i objawami ogólnymi (DRESS), pęcherzowe zapalenie skóry i rumień wielopostaciowy, mogące zagrażać życiu lub prowadzić do zgonu (patrz punkt 4.4).

Pacjenci z depresją wykazują szereg objawów związanych z samą chorobą. Dlatego czasami trudno jest ustalić, które objawy są wynikiem samej choroby, a które są wynikiem leczenia produktem leczniczym AuroMirta ORO.

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi, występującymi u ponad 5% pacjentów leczonych mirtazapiną w randomizowanych badaniach kontrolowanych placebo (patrz poniżej) są: senność, uspokojenie, suchość w ustach, zwiększenie masy ciała, wzrost apetytu, zawroty głowy i zmęczenie.

Wszystkie randomizowane kontrolowane placebo badania z udziałem pacjentów (w tym wskazania inne niż ciężkie zaburzenie depresyjne) oceniono pod kątem działań niepożądanych mirtazapiny.

W metaanalizie uwzględniono 20 badań z planowanym czasem trwania leczenia do 12 tygodni, z udziałem 1501 pacjentów (134 osobołat) otrzymujących dawki mirtazapiny do 60 mg i 850 pacjentów (79 osobołat) otrzymujących placebo. Fazy przedłużenia tych badań zostały wykluczone, aby zachować porównywalność z leczeniem placebo.

Tabela 1 pokazuje skategoryzowaną częstość występowania działań niepożądanych, które występowały w badaniach klinicznych statystycznie istotnie częściej podczas leczenia mirtazapiną niż placebo, dodanych z działaniami niepożądanymi zgłaszanymi spontanicznie. Częstość występowania działań niepożądanych zgłaszanych spontanicznie opiera się na częstości zgłaszania tych zdarzeń w badaniach klinicznych. Częstość występowania działań niepożądanych zgłaszanych spontanicznie, dla których nie zaobserwowano przypadków w randomizowanych kontrolowanych placebo badaniach pacjentów z mirtazapiną, została sklasyfikowana jako „nieznana”.

**Tabela 1. Działania niepożądane produktu leczniczego AuroMirta ORO**

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często (≥ 1/10)	Często (≥ 1/100 do < 1/10)	Niezbyt często (≥ 1/1 000 do < 1/100)	Rzadko (≥ 1/10 000 do < 1/1 000)	Nieznana (nie może zostać określona na podstawie dostępnych danych)
Zaburzenia krwi i układu chłonnego					Depresja szpiku kostnego (granulocytopenia, agranulocytoza, niedokrwistość aplastyczna i małopłytkowość) Eozynofilia
Zaburzenia układu immunologicznego					Niewłaściwe wydzielanie hormonu antydiuretycznego
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Wzrost masy ciała <sup>1</sup> Wzrost apetytu <sup>1</sup>				Hiponatremia

<b>Zaburzenia psychiczne</b>		Nienormalne sny Dezorientacja Lęk <sup>2,5</sup> Bezsenna <sup>3,5</sup>	Koszmary senne <sup>2</sup> Mania Pobudzenie <sup>2</sup> Omamy Niepokój psychoruchowy (w tym akatyzyja, hiperkineza)	Zachowania agresywne	Myśli samobójcze <sup>6</sup> Zachowania samobójcze <sup>6</sup>
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>	Senność <sup>1,4</sup> Sedacja <sup>1,4</sup> Ból głowy <sup>2</sup>	Letarg <sup>1</sup> Zawroty głowy Drżenie Amnezja <sup>7</sup>	Parestezja <sup>2</sup> Niespokojne nogi Omdlenie	Mioklonie	Drgawki (napady padaczki) Zespół serotoninowy Parestezje ustne Dyzartria
<b>Zaburzenia naczyniowe</b>		Niedociśnienie ortostatyczne	Niedociśnienie <sup>2</sup>		
<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>	Suchość w ustach	Nudności <sup>3</sup> Biegunka <sup>2</sup> Wymioty <sup>2</sup> Zaparcia <sup>1</sup>	Niedoczulica jamy ustnej	Zapalenie trzustki	Obrzęk jamy ustnej Zwiększone wydzielanie śliny
<b>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</b>				Zwiększenie aktywności aminotransferaz w surowicy	
<b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>		Osutka krostkowa <sup>2</sup>			zespół Stevensa-Johnsona, pęcherzowe zapalenie skóry, rumień wielopostaciowy, toksyczna nekroliza naskórka, reakcja polekowa z eozynofilią i objawami ogólnymi (DRESS)
<b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</b>		Ból stawów Bóle mięśni Ból pleców <sup>1</sup>			Rabdomioliza
<b>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</b>					Zatrzymanie moczu
<b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>		Obrzęki obwodowe <sup>1</sup> Zmęczenie			Somnambulizm Uogólniony obrzęk Zlokalizowany obrzęk
<b>Badania diagnostyczne</b>					Zwiększenie kinazy kreatyninowej

<sup>1</sup> W badaniach klinicznych zdarzenia te występowały statystycznie istotnie częściej podczas leczenia mirtazapiną niż placebo.



- <sup>2</sup> W badaniach klinicznych zdarzenia te występowały częściej podczas leczenia placebo niż mirtazapiną, jednak nie statystycznie istotnie częściej.
- <sup>3</sup> W badaniach klinicznych zdarzenia te występowały statystycznie istotnie częściej podczas leczenia placebo niż mirtazapiną.
- <sup>4</sup> Uwaga: Zmniejszenie dawki na ogół nie prowadzi do zmniejszenia senności/sedacji, ale może zagrozić skuteczności leków przeciwdepresyjnych.
- <sup>5</sup> Po ogólnym leczeniu lekami przeciwdepresyjnymi. lęk i bezsenność (które mogą być objawami depresji) mogą się rozwinąć lub nasilić. Podczas leczenia mirtazapiną zgłaszano rozwój lub nasilenie lęku i bezsenności.
- <sup>6</sup> Zgłaszano przypadki myśli i zachowań samobójczych podczas leczenia mirtazapiną lub wkrótce po zakończeniu leczenia (patrz punkt 4.4).
- <sup>7</sup> W większości przypadków pacjenci wracali do zdrowia po odstawieniu leku.

W badaniach laboratoryjnych podczas przeprowadzania badania klinicznego obserwowano przemijające zwiększenie aktywności aminotransferaz i gammaglutamylotransferazy (jednak towarzyszące działania niepożądane nie były statystycznie istotnie częstsze w przypadku mirtazapiny niż w grupie placebo).

#### Dzieci i młodzież

Następujące zdarzenia niepożądane obserwowano często w badaniach klinicznych u dzieci: zwiększenie masy ciała, pokrzywka i hipertriglicydemia (patrz także punkt 5.1).

#### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel.: + 48 22 49 21 301, faks: + 48 22 49 21 309, strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>  
Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

## **4.9 Przedawkowanie**

Obecne doświadczenia dotyczące przedawkowania samej mirtazapiny wskazują, że objawy są zwykle łagodne. Zgłaszano depresję ośrodkowego układu nerwowego z dezorientacją i przedłużoną sedacją, wraz z tachykardią i łagodnym nadciśnieniem lub niedociśnieniem. Istnieje jednak możliwość wystąpienia poważniejszych skutków (w tym śmiertelnych) przy dawkach znacznie wyższych niż dawka terapeutyczna, szczególnie przy mieszanych dawkach. W tych przypadkach zgłaszano również wydłużenie odstępu QT i wystąpienie *torsade de pointes*.

W przypadku przedawkowania należy zastosować odpowiednie leczenie objawowe i podtrzymujące funkcje życiowe. Należy podjąć monitorowanie elektrokardiograficzne (EKG). Należy również wziąć pod uwagę węgiel aktywowany lub płukanie żołądka.

#### Dzieci i młodzież

W przypadku przedawkowania u dzieci należy podjąć odpowiednie działania opisane dla postępowania w przypadku dorosłych.

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: inne leki przeciwdepresyjne, kod ATC: N06AX11

#### Mechanizm działania/działanie farmakodynamiczne

Mirtazapina jest centralnie aktywnym presynaptycznym  $\alpha_2$ -antagonistą, który zwiększa centralną neurotransmisję noradrenergiczną i serotonergiczną. Wzmocnienie neurotransmisji serotonergicznej

odbywa się za pośrednictwem receptorów 5-HT<sub>1</sub>, ponieważ receptory 5-HT<sub>2</sub> i 5-HT<sub>3</sub> są blokowane przez mirtazapinę. Przyjmuje się, że oba enancjomery mirtazapiny przyczyniają się do działania przeciwdepresyjnego, enancjomer S (+) poprzez blokowanie receptorów  $\alpha_2$  i 5-HT<sub>2</sub> oraz enancjomer R (-) poprzez blokowanie receptorów 5-HT<sub>3</sub>.

#### Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo

Antagonistyczne działanie mirtazapiny na receptor histaminowy H<sub>1</sub> związane jest z jej właściwościami uspokajającymi. Nie ma praktycznie żadnej aktywności antycholinergiczej, a przy dawkach terapeutycznych ma jedynie ograniczony wpływ (np. niedociśnienie ortostatyczne) na układ sercowo-naczyniowy.

#### Dzieci i młodzież

Dwa randomizowane, podwójnie zaślepienie, kontrolowane placebo badania z udziałem dzieci w wieku od 7 do 18 lat z ciężkimi zaburzeniami depresyjnymi (n = 259) z zastosowaniem dawki elastycznej przez pierwsze 4 tygodnie (15-45 mg mirtazapiny), a następnie ustalonej dawki (15, 30 lub 45 mg mirtazapiny) przez kolejne 4 tygodnie nie wykazało istotnych różnic między mirtazapiną a placebo w odniesieniu do pierwszorzędnego i wszystkich drugorzędowych punktów końcowych. Znaczący przyrost masy ciała ( $\geq 7\%$ ) zaobserwowano u 48,8% pacjentów leczonych mirtazapiną w porównaniu do 5,7% w grupie placebo. Często obserwowano także pokrzywkę (11,8% vs 6,8%) i hipertriglicydemię (2,9% vs 0%).

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

#### *Wchłanianie*

Po doustnym podaniu mirtazapiny substancja czynna mirtazapina jest szybko i dobrze wchłaniana (biodostępność  $\approx 50\%$ ), osiągając maksymalne stężenie w osoczu po ok. dwóch godzinach. Spożycie pokarmu nie ma wpływu na farmakokinetykę mirtazapiny.

#### *Dystrybucja*

Wiązanie mirtazapiny z białkami osocza wynosi około 85%.

#### *Metabolizm*

Głównymi szlakami metabolizmu są demetylacja i utlenianie, a następnie sprzęganie. Dane *in vitro* z mikrosomów ludzkiej wątroby wskazują, że enzymy cytochromu P450 CYP2D6 i CYP1A2 biorą udział w tworzeniu 8-hydroksy metabolitu mirtazapiny, podczas gdy CYP3A4 jest uważany za odpowiedzialny za tworzenie się metabolitów N-demetylu i N-tlenku. Metabolit demetylowy jest farmakologicznie aktywny i wydaje się mieć taki sam profil farmakokinetyczny jak związek macierzysty.

#### *Eliminacja*

Mirtazapina jest intensywnie metabolizowana i wydalana z moczem i kałem w ciągu kilku dni. Średni okres półtrwania eliminacji wynosi 20-40 godzin; sporadycznie rejestrowano dłuższe okresy półtrwania, do 65 godzin, oraz krótsze okresy półtrwania u młodych mężczyzn. Okres półtrwania eliminacji jest wystarczający, aby uzasadnić dawkowanie raz na dobę. Stan stacjonarny zostaje osiągnięty po 3-4 dniach, po których nie następuje dalsza akumulacja.

#### Liniowość/nieliniowość

Mirtazapina wykazuje liniową farmakokinetykę w zalecanym zakresie dawek.

#### Specjalne populacje pacjentów

Klirens mirtazapiny może być zmniejszony w wyniku zaburzeń czynności nerek lub wątroby.

## **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

Dane przedkliniczne, wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności, potencjalnego działania rakotwórczego, toksycznego wpływu na reprodukcję i rozwój, nie ujawniają żadnego szczególnego zagrożenia dla człowieka.

W badaniach toksyczności reprodukcyjnej u szczurów i królików nie zaobserwowano działania teratogennego. Przy dwukrotnej ekspozycji ogólnoustrojowej w porównaniu z maksymalną ekspozycją terapeutyczną u ludzi, zaobserwowano wzrost poronień po implantacji, zmniejszenie masy urodzeniowej młodych i zmniejszenie przeżywalności młodych podczas pierwszych trzech dni laktacji u szczurów. Mirtazapina nie wykazywała działania genotoksycznego w serii testów mutacji genów oraz uszkodzeń chromosomów i DNA. Guzy tarczycy wykryte w badaniu rakotwórczości u szczurów i nowotwory wątrobowokomórkowe stwierdzone w badaniu rakotwórczości u myszy są uważane za specyficzne gatunkowo, niegenotoksyczne odpowiedzi związane z długotrwałym leczeniem dużymi dawkami induktorów enzymów wątrobowych.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Krospowidon (typ B)

Mannitol

Celuloza mikrokrystaliczna

Aspartam

Krzemionka koloidalna, bezwodna

Magnezu stearynian

Aromat truskawkowo-guaranowy (maltodekstryna, glikol propylenowy, sztuczne substancje nadające smak i zapach, kwas octowy)

Aromat miętowy (sztuczne substancje nadające smak i zapach, skrobia kukurydziana)

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

3 lata

### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

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

Blistry jednodawkowe z folii Poliamid/Aluminium/PVC/Papier/Poliester/Aluminium, w tekturowym pudełku.

Wielkość opakowania:

15 mg: 6 x 1 i 30 x 1 tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej.

30 mg i 45 mg: 30 x 1 tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znaleźć się w obrocie.

### **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania**

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

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

Aurovitas Pharma Polska Sp. z o.o.  
ul. Sokratesa 13D lokal 27  
01-909 Warszawa

**8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

15 mg - pozwolenie nr: 26681

30 mg - pozwolenie nr: 26682

45 mg - pozwolenie nr: 26683

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU  
I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 2021-10-19

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

2021-12-27