

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Mirtazapin +pharma 30 mg tablety dispergovatelné v ústech

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tableta dispergovatelná v ústech Mirtazapin +pharma 30 mg obsahuje mirtazapinum 30 mg.

Pomocná látka se známým účinkem:

Jedna tableta dispergovatelná v ústech Mirtazapin +pharma 30 mg obsahuje 12 mg aspartamu.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta dispergovatelná v ústech

Mirtazapin +pharma 30 mg: bílé až téměř bílé, kulaté, bikonvexní, nepotahované tablety o průměru 10 mm s označením M2.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikace

Léčba epizod depresivní poruchy.

Mirtazapin +pharma je indikován k léčbě dospělých.

#### 4.2 Dávkování a způsob podání

##### Dávkování

##### *Dospělí*

Účinná denní dávka je obvykle mezi 15 a 45 mg; počáteční dávka je 15 nebo 30 mg.

Účinek mirtazapinu se začne projevovat obvykle po 1-2 týdnech léčby. Léčba dostatečnou dávkou by měla navodit příznivou odpověď během 2–4 týdnů. Nedostaví-li se dostatečná odpověď, je možno dávku zvýšit až na maximální dávku. Nedostaví-li se odpověď během dalších 2-4 týdnů, má být léčba ukončena.

### *Starší pacienti*

Doporučená dávka je stejná jako dávka pro dospělé. U starších pacientů je třeba dávku zvyšovat pod pečlivým dohledem, aby bylo dosaženo uspokojivé a bezpečné odpovědi.

### *Pediatrická populace*

Bezpečnost a účinnost přípravku Mirtazapin +pharma u dětí ve věku od 0 do 18 let nebyla dosud stanovena.

Mirtazapin +pharma nemají užívat děti a dospívající do 18 let, protože ve dvou krátkodobých klinických studiích nebyla prokázána účinnost (viz bod 5.1) a kvůli obavám ohledně bezpečnosti (viz body 4.4, 4.8 a 5.1).

### *Porucha funkce ledvin*

U pacientů se středně těžkou až těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu < 40 ml/min) může být clearance mirtazapinu snížena. To je nutno brát v úvahu při předepisování přípravku Mirtazapin +pharma této skupině pacientů (viz bod 4.4).

### *Porucha funkce jater*

U pacientů s poruchou funkce jater může být clearance mirtazapinu snížena. To je nutno brát v úvahu při předepisování přípravku Mirtazapin +pharma této skupině pacientů, zejména u vážné poruchy funkce jater, neboť pacienti s vážnou poruchou funkce jater nebyli zkoumáni v klinických studiích (viz bod 4.4).

Biologický poločas mirtazapinu je 20-40 hodin, a proto je přípravek Mirtazapin +pharma vhodný pro podávání jednou denně. Má se užívat pokud možno v jedné večerní dávce před spaním. Přípravek Mirtazapin +pharma je možno podávat také ve dvou rozdělených dávkách (jednou ráno a jednou večer, kdy vyšší dávka má být užita večer).

Pacienti s depresí mají být léčeni dostatečnou dobu, nejméně však 6 měsíců k zajištění, že zůstanou bez příznaků.

Je doporučováno ukončit léčbu mirtazapinem postupně, aby se předešlo příznakům z vysazení (viz bod 4.4).

### Způsob podání

Tablety se mají užívat perorálně. Tableta se rychle rozpustí a může být polknuta bez vody.

## **4.3 Kontraindikace**

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Užívání mirtazapinu společně s inhibitory monoaminoxidázy (MAO) (viz bod 4.5).

## **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

### *Pediatrická populace*

Mirtazapin +pharma se nemá používat k terapii dětí a dospívajících do 18 let.

Sebevražedné chování (pokus o sebevraždu a sebevražedné myšlenky) a hostilita (převážně agresivita, opoziční chování a hněv) byly v klinických studiích mnohem častěji pozorovány u dětí a dospívajících léčených antidepresivou v porovnání s těmi, kteří byli léčeni placebem. Nicméně jestliže je na základě klinické potřeby přesto rozhodnuto o léčbě, pak má být pacient pečlivě sledován z hlediska výskytu

sebevražedných symptomů. Navíc nejsou k dispozici dostačující údaje o dlouhodobé bezpečnosti použití u dětí a dospívajících týkající se růstu, dospívání a rozvoje kognitivních a behaviorálních funkcí.

#### *Sebevražda/sebevražedné myšlenky nebo zhoršení klinického stavu*

Deprese je spojena se zvýšeným rizikem sebevražedných myšlenek, sebepoškození a sebevraždy (příhody související se sebevraždou). Toto riziko přetrvává, dokud nenastane významná remise. Protože ke zlepšení nemusí dojít během prvních několika či více týdnů léčby, pacienty je třeba pečlivě sledovat, dokud takové zlepšení nenastane. Platí obecná klinická zkušenost, že se riziko sebevraždy může zvyšovat v počátečních stádiích uzdravování.

Je známo, že pacienti s anamnézou příhod souvisejících se sebevraždou nebo pacienti projevující významný stupeň sebevražedných představ před zahájením léčby mají vyšší riziko sebevražedných myšlenek či sebevražedných pokusů a mají být během léčby pečlivě sledováni. Metaanalýza placebem kontrolovaných klinických hodnocení antidepresiv u dospělých pacientů s psychiatrickými poruchami ukázala v porovnání s placebem zvýšené riziko sebevražedného chování u pacientů mladších 25 let léčených antidepresivy.

Terapie antidepresivy má zejména na počátku léčby a po změně dávek probíhat pod pečlivým dohledem, a to zejména u pacientů se zvýšeným rizikem. Pacienti (a jejich pečovatelé) mají být důrazně upozorněni na potřebu sledování jakéhokoliv zhoršení klinického stavu, sebevražedného chování či myšlenek na sebepoškození, neobvyklých změn v chování a okamžitého vyhledání lékařské pomoci, jestliže jsou tyto příznaky přítomny.

Vzhledem k riziku sebevraždy, zvláště v počátcích léčby, má být v souladu se správnou péčí o pacienta dáno pacientovi pouze limitované množství dispergovatelných tablet přípravku Mirtazapin +pharma, aby se snížilo riziko předávkování

#### *Útlum kostní dřeně*

Útlum kostní dřeně, obvykle se projevující jako granulocytopenie nebo agranulocytóza, byl hlášen během léčby mirtazapinem. Reverzibilní agranulocytóza byla v průběhu klinických studií s mirtazapinem hlášena vzácně. Po uvedení mirtazapinu na trh byly hlášeny velmi vzácné případy agranulocytózy, které byly převážně reverzibilní, avšak některé z nich byly fatální. Fatální případy byly většinou u pacientů starších 65 let. Lékař musí věnovat pozornost příznakům, jako je horečka, bolest v krku, stomatitida nebo další příznaky infekce: při výskytu těchto příznaků, je třeba léčbu ukončit a vyšetřit krevní obraz.

#### *Žloutenka*

Při výskytu žloutenky je třeba léčbu přerušit.

#### *Stavy, které vyžadují sledování*

Opatrné dávkování, stejně jako pravidelné a pečlivé sledování, je nezbytné u pacientů s:

- epilepsií a organickým postižením mozku: i když klinické zkušenosti dokládají, že u pacientů léčených mirtazapinem, stejně jako ostatními antidepresivy, se epileptické záchvaty objevují vzácně, u pacientů s anamnézou záchvatů je třeba Mirtazapin +pharma nasazovat opatrně. Léčbu je třeba přerušit u pacientů, u nichž se rozvinou záchvaty nebo v případech, kdy dojde ke zvýšení jejich frekvence.
- poruchou funkce jater: po jednorázové perorální dávce 15 mg mirtazapinu byla u pacientů s mírnou až středně těžkou poruchou funkce jater clearance mirtazapinu snížena přibližně o 35 % v porovnání s osobami s normální jaterní funkcí. Průměrná plazmatická koncentrace mirtazapinu byla zvýšena přibližně o 55 %.
- poruchou funkce ledvin: po jednorázové perorální dávce 15 mg mirtazapinu pacientům se středně těžkou (clearance kreatininu < 40 ml/min) a těžkou (clearance kreatininu ≤ 10 ml/min) poruchou funkce ledvin byla clearance kreatininu snížena přibližně o 30 % a 50 % v porovnání s normálními

pacienty. Průměrná plazmatická koncentrace mirtazapinu byla zvýšena přibližně o 55 % a 115 %. Nebyly nalezeny žádné signifikantní rozdíly mezi pacienty s mírnou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu < 80 ml/min) v porovnání s kontrolní skupinou.

- onemocnění srdce, jako např. převodní poruchy, angina pectoris a infarkt myokardu v nedávné době, v tom případě je třeba učinit běžná opatření a pečlivě podávat současně užívané léky.
- nízkým krevním tlakem.
- diabetes mellitus: u pacientů s diabetem mohou antidepresiva změnit kompenzaci glykémie. Může být zapotřebí provést úpravu dávky inzulínu nebo perorálních antidiabetik a doporučuje se pečlivé sledování.

Stejně jako v případě jiných antidepresiv, je třeba vzít v úvahu následující:

- Ke zhoršení psychotických příznaků může dojít při podání antidepresiv pacientům se schizofrenií nebo jinou psychotickou poruchou; možný je nárůst intenzity paranoidních myšlenek.
- Při léčbě depresivní fáze bipolární poruchy může dojít k přechodu do manické fáze. Pacienti s anamnézou mánie/hypománie mají být pečlivě monitorováni. U pacientů, kteří vstoupí do manické fáze, má být léčba mirtazapinem přerušena.
- Přestože mirtazapin není návykový, postmarketingová zkušenost ukázala, že náhlé ukončení léčby po dlouhodobém podávání může někdy vést k příznakům z vysazení. Většina příznaků z vysazení je mírná a spontánně mizí. Mezi příznaky z vysazení, které byly nejčastěji hlášeny, patří závratě, agitovanost, úzkost, bolesti hlavy a nauzea. Přestože byly označeny za příznaky z vysazení, je třeba mít na paměti, že to mohou být také příznaky probíhajícího onemocnění. Jak bylo uvedeno v bodě 4.2, je doporučováno vysazovat léčbu mirtazapinem postupně.
- Pozornost má být věnována pacientům s poruchami močení – např. při hypertrofii prostaty, a pacientům s akutním glaukomem s uzavřeným úhlem a zvýšeným intraokulárním tlakem (ačkoli je zde malá šance výskytu potíží, protože Mirtazapin +pharma má jen velmi slabé anticholinergní účinky).
- Akatizie/psychomotorický neklid: Užívání antidepresiv je spojováno s vývojem akatizie, charakterizované subjektivně nepříjemným nebo úzkostným neklidem a potřebou pohybu často doprovázenou neschopností vydržet sedět nebo stát v klidu. Toto se často vyskytuje během několika prvních týdnů léčby. U pacientů, u kterých se objeví tyto příznaky, může být zvýšení dávky škodlivé.
- Po uvedení mirtazapinu na trh byly hlášeny případy prodloužení intervalu QT, Torsades de pointes, ventrikulární tachykardie a náhlé smrti. Většina těchto hlášení se objevila v souvislosti s předávkováním nebo u pacientů s dalšími rizikovými faktory pro prodloužení intervalu QT, včetně současného podávání přípravků prodlužujících interval QTc (viz body 4.5 a 4.9). Je třeba opatrnost, pokud je mirtazapin předepsán pacientům se známým kardiovaskulárním onemocněním nebo prodloužením intervalu QT v rodinné anamnéze a při současném užívání jiných léčivých přípravků, o kterých se soudí, že prodlužují interval QTc.

#### *Hyponatrémie*

Hyponatrémie, pravděpodobně následkem nepřiměřené sekrece antidiuretického hormonu (SIADH), byla velmi vzácně hlášena ve spojení s užíváním mirtazapinu. Je nutná opatrnost u rizikových pacientů, jako jsou staří pacienti nebo pacienti současně léčení léčivými přípravky, o nichž je známo, že způsobují hyponatrémii.

#### *Serotoninový syndrom*

Interakce se serotonergními léčivými látkami: Pokud jsou selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (SSRI) podávány v kombinaci s jinými serotonergními léčivými přípravky, může se objevit serotoninový syndrom (viz bod 4.5). Příznaky serotoninového syndromu mohou být hypertermie, rigidita, myoklonus, autonomní nestabilita s možnými rychlými výkyvy vitálních funkcí, změny mentálního stavu, které zahrnují zmatenost, podrážděnost a extrémní agitovanost s vývojem k deliriu a komatu. Pokud se

výše uvedené léčivé látky kombinují s mirtazapinem, je třeba opatrnost a podrobné klinické sledování. Pokud se objeví uvedené příznaky, musí být léčba mirtazapinem ukončena a je třeba zahájit podpůrnou symptomatickou léčbu. Z postmarketingové zkušenosti vyplývá, že serotoninový syndrom se u pacientů, kteří jsou léčeni pouze mirtazapinem objevuje velmi vzácně (viz bod 4.8).

#### *Starší pacienti*

Starší pacienti jsou často citlivější, zvláště k nežádoucím účinkům antidepresiv. Během klinických studií s mirtazapinem nebyly u starších pacientů zaznamenány nežádoucí účinky častěji, než u jiných věkových skupin.

#### *Aspartam*

Mirtazapin +pharma obsahuje aspartam, zdroj fenylalaninu. Ten může být škodlivý pro pacienty s fenylketonurií.

### **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

#### *Farmakodynamické interakce*

- Mirtazapin nemá být podáván spolu s inhibitory MAO nebo v průběhu dvou týdnů po ukončení léčby inhibitory MAO. Na druhou stranu musí uplynout dva týdny, než u pacientů, kteří byli léčeni mirtazapinem, může být zahájena léčba inhibitory MAO (viz bod 4.3). Navíc, shodně jako u SSRI, společné podání spolu s ostatními serotonergními léčivými látkami (L-tryptofan, triptany, tramadol, linezolid, SSRI, venlafaxin, lithium a přípravky s trezalkou tečkovanou) může vést k výskytu nežádoucích účinků spojených se serotoninem (serotoninový syndrom: viz bod 4.4). Je doporučena opatrnost a je nutné pečlivé klinické sledování v případě, že jsou tyto léčivé látky užívány společně s mirtazapinem.
- Mirtazapin může zvýšit sedativní vlastnosti benzodiazepinů a ostatních sedativ (zejména antipsychotik, antagonistů H<sub>1</sub> receptorů, opioidů). V případě společné preskripce s mirtazapinem je nutná opatrnost.
- Mirtazapin může zvýšit depresivní účinek alkoholu na CNS. Proto je pacientům doporučeno vyhýbat se alkoholickým nápojům, pokud užívají mirtazapin.
- Mirtazapin dávkován po 30 mg jednou denně způsobuje malé, ale statisticky významné zvýšení INR u osob léčených warfarinem. Jelikož nemůže být vyloučeno, že s vyšší dávkou mirtazapinu dochází ke zřetelnějšímu účinku, je vhodné monitorovat INR v případě společné léčby warfarinem a mirtazapinem.
- Při současném užívání léčivých přípravků, které prodlužují interval QT (např. některá antipsychotika nebo antibiotika), může být zvýšené riziko prodloužení intervalu QT a/nebo ventrikulárních arytmií (např. Torsades de pointes).

#### *Farmakokinetické interakce*

- Karbamazepin a fenytoin, induktory CYP3A4, zvyšují clearance mirtazapinu přibližně dvojnásobně s následným snížením průměrné plazmatické koncentrace mirtazapinu o 60 % resp. 45 %. Při přidání karbamazepinu nebo jiného induktoru jaterního metabolismu (jako je rifampicin) k léčbě mirtazapinem, může být nutné zvýšit dávku mirtazapinu. Jestliže je léčba těmito léčivými přípravky ukončena, může být nutné snížení dávky mirtazapinu.
- Současné podávání silného inhibitoru CYP3A4 ketokonazolu zvyšuje maximální plazmatickou koncentraci a AUC mirtazapinu přibližně o 40 % a 50 %.
- Pokud je cimetidin (slabý inhibitor CYP1A2, CYP2D6 a CYP3A4) podáván spolu s mirtazapinem, může střední plazmatická koncentrace mirtazapinu vzrůst o více než 50 %. Je nutná opatrnost a dávka má být snížena, pokud je mirtazapin podáván se silnými inhibitory CYP3A4, inhibitory HIV proteázy, azolovými antimykotiky, erythromycinem, cimetidinem nebo nefazodonem.

- Ve studiích interakcí neovlivňovala současná léčba mirtazapinem farmakokinetiku současně podávaného paroxetinu, amitriptylinu, risperidonu nebo lithia.

Pediatrická populace

Studie interakcí byly provedeny pouze u dospělých.

#### **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

##### Těhotenství

Omezené údaje o podávání mirtazapinu těhotným ženám nenaznačují zvýšené riziko kongenitálních malformací. Studie provedené u zvířat nevykazovaly žádné klinicky významné teratogenní účinky, nicméně byla pozorována vývojová toxicita (viz bod 5.3).

Epidemiologické údaje naznačují, že užívání SSRI během těhotenství, zvláště v jeho pozdním stádiu, může zvýšit riziko vzniku perzistující plicní hypertenze novorozenců (PPHN). Ačkoliv nebyly provedeny studie zkoumající souvislost mezi léčbou mirtazapinem a rizikem vzniku PPHN, nelze vzhledem k podobnému mechanismu účinku (zvýšení koncentrace serotoninu) riziko vzniku PPHN vyloučit.

Je nutná opatrnost, pokud je přípravek předepisován těhotným ženám. Pokud je Mirtazapin +pharma užíván do porodu nebo krátce před porodem, je doporučeno postnatální sledování novorozence pro možné příznaky z vysazení.

##### Kojení

Pokusy u zvířat a limitovaná data z klinických studií prokázaly, že je mirtazapin vylučován do mateřského mléka jen ve velmi malém množství. Rozhodnutí, zda pokračovat/nepokračovat v kojení nebo pokračovat/nepokračovat v léčbě přípravkem Mirtazapin +pharma, má být učiněno na podkladě zvážení přínosu kojení pro dítě a přínosu léčby přípravkem Mirtazapin +pharma pro ženu.

##### Fertilita

Neklinické studie reprodukční toxicity na zvířatech neprokázaly žádný vliv na fertilitu.

#### **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

Mirtazapin +pharma má malý nebo mírný vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje. Mirtazapin +pharma může narušit schopnost koncentrace a pozornost (zvláště v počáteční fázi léčby). Léčení pacienti se mají vyhýbat potenciálně nebezpečným činnostem vyžadujícím pozornost a náležitou koncentraci, jako je řízení motorových vozidel nebo obsluha strojů.

#### **4.8 Nežádoucí účinky**

Pacienti v depresi vykazují řadu příznaků spojených se samotným onemocněním. Je proto někdy obtížné zjistit, které příznaky jsou působeny samotným onemocněním, a které léčbou mirtazapinem.

Nejčastěji hlášené nežádoucí účinky v randomizovaných placebem kontrolovaných studiích vyskytující se u více než 5 % pacientů léčených mirtazapinem (viz níže) jsou ospalost, sedace, sucho v ústech, zvýšení tělesné hmotnosti, zvýšení chuti k jídlu, závratě a únava.

Všechny randomizované placebem kontrolované studie (včetně indikací jiných než léčba depresivních epizod) byly zhodnoceny na nežádoucí účinky mirtazapinu. Meta-analýza zahrnovala 20 studií, s plánovanou délkou trvání léčby až 12 týdnů, 1501 pacientů (134 pacient-roků, "person years")

dostávajících dávky mirtazapinu do 60 mg a 850 pacientů (79 pacient-roků, “person years”) dostávajících placebo. Rozšíření fází těchto studií bylo vyloučeno pro zachování komparability s léčbou placebem.

Tabulka 1 ukazuje rozřazený výskyt nežádoucích účinků, které se vyskytly v klinických studiích statisticky významně častěji během léčby mirtazapinem, oproti placebu a doplněné o nežádoucí účinky ze spontánního hlášení. Frekvence nežádoucích účinků ze spontánních hlášení jsou založeny na četnosti hlášení těchto účinků v klinických studiích. Frekvence nežádoucích účinků ze spontánních hlášení, které nebyly pozorovány v randomizovaných placem kontrolovaných patientských studiích s mirtazapinem, byly klasifikovány jako „není známo“.

**Tabulka 1. Nežádoucí účinky mirtazapinu**

<b>Třídy orgánových systémů</b>	<b>Velmi časté (≥ 1/10)</b>	<b>Časté (≥ 1/100 až &lt; 1/10)</b>	<b>Méně časté (≥ 1/1 000 až &lt; 1/100)</b>	<b>Vzácné (≥ 1/10 000 až &lt; 1/1 000)</b>	<b>Frekvence není známo</b>
<i><b>Poruchy krve a lymfatického systému</b></i>					Útlum kostní dřeně (granulocytopenie, agranulocytóza, aplastická anémie, trombocytopenie)  Eosinofilie
<i><b>Endokrinní poruchy</b></i>					Nepřiměřená sekrece antidiuretického hormonu
<i><b>Poruchy metabolismu a výživy</b></i>	Zvýšení tělesné hmotnosti <sup>1</sup>  Zvýšená chuť k jídlu <sup>1</sup>				Hyponatrémie
<i><b>Psychiatrické poruchy</b></i>		Abnormální sny  Zmatenost  Úzkost <sup>2, 5</sup>  Nespavost <sup>3, 5</sup>	Noční můry <sup>2</sup>  Mánie  Agitovanost <sup>2</sup>  Halucinace  Psycho-motorický neklid (včetně akatázie, hyperkineze)	Agresivita	Sebevražedné představy <sup>6</sup>  Sebevražedné chování <sup>6</sup>
<i><b>Poruchy nervového systému</b></i>	Ospalost <sup>1, 4</sup>	Letargie <sup>1</sup>	Parestázie <sup>2</sup>	Myoklonus	Křeče (poranění)

	Sedace <sup>1, 4</sup> Bolesti hlavy <sup>2</sup>	Závratě Třes	Pocit neklidných nohou Synkopa		Serotoninový syndrom Orální parestézie Dysartrie
<b>Cévní poruchy</b>		Ortostatická hypotenze	Hypotenze <sup>2</sup>		
<b>Gastrointestinální poruchy</b>	Sucho v ústech	Nevolnost <sup>3</sup> Průjem <sup>2</sup> Zvracení <sup>2</sup> Zácpa <sup>1</sup>	Orální hypestézie	Pankreatitida	Otok v ústech Zvýšené slinění
<b>Poruchy jater a žlučových cest</b>				Zvýšená aktivita transamináz v séru	
<b>Poruchy kůže a podkožní tkáň</b>		Exantém <sup>2</sup>			Stevens-Johnsonův syndrom Bulózní dermatitida Erythema multiforme Toxická epidermální nekrolýza
<b>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň</b>		Artralgie Myalgie Bolesti zad <sup>1</sup>			Rhabdomyolýza
<b>Poruchy ledvin a močových cest</b>					Močová retence
<b>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</b>		Periferní otok <sup>1</sup> Únava			Somnambulismus Generalizovaný edém Lokální edém
<b>Vyšetření</b>					Zvýšení kreatinkinázy

<sup>1</sup> V klinických studiích se tyto účinky vyskytly statisticky významně častěji při léčbě mirtazapinen, než u placebo.

<sup>2</sup> V klinických studiích se tyto účinky vyskytly častěji u pacientů dostávajících placebo, než u pacientů léčených mirtazapinen, nicméně ne statisticky významně častěji.



<sup>3</sup> V klinických studiích se tyto účinky vyskytly statisticky významně častěji během léčby placebem, než při léčbě mirtazapinem.

<sup>4</sup> POZOR! Redukce dávky obecně nevede k nižší ospalosti/sedaci, ale může ohrozit účinnost antidepresiv.

<sup>5</sup> Obecně se při léčbě antidepresivy mohou rozvinout nebo zhoršit úzkost a nespavost (což můžou být příznaky deprese). Během léčby mirtazapinem byl hlášen rozvoj nebo zhoršení úzkosti a nespavosti.

<sup>6</sup> Případy sebevražedných představ a sebevražedného chování byly hlášeny během léčby mirtazapinem nebo časně po jejím ukončení (viz bod 4.4).

V laboratorním vyšetření v rámci klinických studií bylo pozorováno přechodné zvýšení transamináz a gamma-glutamyltransferázy (asociované nežádoucí účinky však nebyly hlášeny statisticky významně častěji při léčbě mirtazapinem, než ve skupině s placebem).

#### *Pediatrická populace*

V klinických studiích u dětí byly často pozorovány následující nežádoucí účinky: přírůstek tělesné hmotnosti, kopřivka a hypertriglyceridémie (viz také bod 5.1).

#### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: [www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek](http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek).

## **4.9 Předávkování**

Současné zkušenosti s předávkováním mirtazapinem ukazují, že symptomy jsou obvykle mírné. Byl popsán útlum centrálního nervového systému se zmateností a prodlouženou sedací, spolu s tachykardií a mírnou hypertenzí nebo hypotenzí. Je zde ale možnost velmi závažných dopadů (včetně fatálních) při mnohem vyšším dávkování než je terapeutická dávka, obzvláště jde-li o smíšené předávkování. V těchto případech bylo také hlášeno prodloužení intervalu QT a Torsades de pointes.

Pacienti s předávkováním mají pro udržení vitálních funkcí dostat příslušnou symptomatickou a podpůrnou léčbu. Má také být sledováno EKG.

Doporučuje se zvážit také podání živočišného uhlí nebo výplach žaludku.

#### *Pediatrická populace*

V případě předávkování u pediatrické populace mají být dodržena stejná opatření jako v případě předávkování dospělých.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: Antidepresiva, jiná antidepresiva,

ATC kód: N06AX11

#### Mechanismus účinku

Mirtazapin je centrálně působící presynaptický  $\alpha_2$ -antagonista, který zvyšuje centrální noradrenergí a serotoninergní neurotransmisi. Posílení serotoninergního přenosu je specificky modulováno prostřednictvím 5-HT<sub>1</sub> receptorů, protože receptory 5-HT<sub>2</sub> a 5-HT<sub>3</sub> jsou mirtazapinem blokovány.

Předpokládá se, že se na antidepresivním účinku podílejí oba enantiomery mirtazapinu, S(+) enantiomer blokádu  $\alpha_2$  a 5-HT<sub>2</sub> receptorů a R(-) enantiomer blokádu 5-HT<sub>3</sub> receptorů.

Příčinou sedativních vlastností mirtazapinu je jeho antagonistické působení proti histaminovým H<sub>1</sub> receptorům. Anticholinergní aktivita mirtazapinu není téměř žádná a v terapeutických dávkách nemá prakticky žádný účinek na kardiovaskulární systém.

#### *Pediatrická populace*

Dvě randomizované dvojitě zaslepené placebem kontrolované studie u dětí ve věku 7 a 18 let se závažnou depresivní poruchou (n=259) užívající proměnnou dávku po dobu prvních 4 týdnů (15-45 mg mirtazapinu) a následně fixní dávku (15, 30 nebo 45 mg mirtazapinu) po dobu dalších 4 týdnů neprokázaly signifikantní rozdíly mezi mirtazapinem a placebem v primárních a sekundárních koncových bodech (endpoints). Signifikantní váhový přírůstek hmotnosti ( $\geq 7\%$ ) byl zaznamenán u 48,8 % subjektů léčených mirtazapinem ve srovnání s 5,7 % v placebové skupině. Často byly rovněž hlášeny kopřivka (11,8 % vs 6,8 %) a hypertriglyceridémie (2,9 % vs 0 %).

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

### Absorpce

Po perorálním podání se mirtazapin rychle a dobře vstřebává (biologická dostupnost je přibližně 50%), vrcholových hodnot plazmatické hladiny dosáhne přibližně za 2 hodiny.

### Distribuce

Vazba mirtazapinu na bílkoviny krevní plazmy je přibližně 85%.

### Biotransformace

Mirtazapin je ve velké míře metabolizován a eliminován prostřednictvím moči a stolice během několika dnů. Hlavními biotransformačními cestami jsou demethylace a oxidace, následované konjugací. Údaje získané *in vitro* z lidských jaterních mikrozomů ukazují, že procesu tvorby 8-hydroxymetabolitu mirtazapinu se účastní enzymy cytochromu P450 CYP2D6 a CYP1A2, zatímco CYP3A4 se považuje za enzym odpovědný za tvorbu N-demethyl- a N-oxidových metabolitů. Demetylovaný metabolit je farmakologicky aktivní a zdá se, že má podobný farmakokinetický profil jako mateřská látka. Porucha funkce ledvin nebo jater může mít za následek snížení clearance mirtazapinu.

### Eliminace

Průměrný eliminační poločas je 20 - 40 hodin, ojediněle byl hlášen delší poločas, až 65 hodin, zatímco kratší poločasy byly pozorovány u mladých mužů. Poločas eliminace postačuje k tomu, aby mohl být mirtazapin podáván jedenkrát denně. Ustáleného stavu je dosaženo za 3-4 dny, poté k další akumulaci nedochází.

### Linearita/nelinearita

V rámci doporučeného dávkovacího rozmezí je farmakokinetika mirtazapinu lineární. Příjem potravy farmakokinetiku mirtazapinu neovlivňuje.

## **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

Neklinické údaje, založené na běžných farmakologických studiích bezpečnosti, toxicity po opakované dávce, karcinogenity nebo genotoxicity neprokazují žádné zvláštní riziko u lidí.

Ve studiích reprodukční toxicity na potkanech a králících nebyly pozorovány žádné teratogenní účinky. Při systémové expozici dávkám dvakrát vyšším, než je maximální terapeutická dávka u lidí, došlo u potkanů ke zvýšení postimplantačních ztrát, poklesu porodní hmotnosti a snížení počtu přežívajících novorozenců během prvních tří dnů laktace.

V řadě testů, zkoumajících genové mutace a poškození chromozomů a DNA, nebyl mirtazapin genotoxický. Nádory štítné žlázy zjištěné ve studiích karcinogenity u potkanů a hepatocelulární novotvary zjištěné ve studiích karcinogenity u myši se považují za druhově specifické negenotoxické odpovědi, které souvisí s dlouhodobým podáváním vysokých dávek induktorů jaterních enzymů.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

mannitol  
mikrokrytalická celulóza  
těžký zásaditý uhličitan hořečnatý  
částečně substituovaná hyprolóza  
krospovidon  
koloidní bezvodý oxid křemičitý  
methionin

mikrokrytalická celulóza a guar galaktomanan  
aspartam (E951)  
pomerančové aroma  
magnesium-stearát

### **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

### **6.3 Doba použitelnosti**

3 roky.

### **6.4 Zvláštní opatření pro uchování**

Blistr v krabičce: Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkem a světlem.

Lahvička: Uchovávejte v původním pevně uzavřeném obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkem a světlem.

### **6.5 Druh obalu a obsah balení**

Al/Al blistr

Velikosti balení: 6, 18, 30, 48, 90, 96, 180 (18x10 nemocniční balení) tablet

Al/Al odlupovací blistr jednodávkový

Velikosti balení: 6, 18, 30, 48, 90, 96, 180 (18x10 nemocniční balení) tablet

PP lahvička s LDPE víčkem, uvnitř vysoušedlo

Velikost balení: 50 a 100 tablet.

HDPE lahvička s LDPE/HDPE víčkem, uvnitř vysoušedlo  
Velikost balení: 50 a 100 tablet.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

#### **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním**

Žádné zvláštní požadavky.

#### **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

+pharma arzneimittel gmbh  
Hafnerstrasse 211  
8054 Graz  
Rakousko

#### **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)**

Mirtazapin +pharma 30 mg: 30/358/07-C

#### **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 13. 6. 2007

Datum posledního prodloužení registrace: 8. 8. 2011

#### **10. DATUM REVIZE TEXTU**

12. 3. 2018