

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Mirtazapin +pharma 30 mg tablety dispergovatelné v ústech

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

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

Pomocné látky se známým účinkem:

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

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta dispergovatelná v ústech.

Bílé až téměř bílé, kulaté, bikonvexní, nepotahované tablety o průměru 10 mm s označením M2.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Mirtazapin +pharma je indikován k léčbě epizod depresivní poruchy u 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.

Pacienti s depresí mají být léčeni dostatečnou dobu, nejméně však 6 měsíců, aby se zajistilo, že jsou bez příznaků.

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

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.

Porucha funkce ledvin

U pacientů se středně těžkou až těžkou poruchou funkce ledvin může být clearance mirtazapinu snížena (clearance kreatininu < 40 ml/min). 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 pacientů s těžkou poruchou funkce jater, neboť pacienti s těžkou poruchou funkce jater nebyli studováni (viz bod 4.4).

Pediatrická populace

Přípravek Mirtazapin +pharma nemá být užíván u dětí a dospívajících ve věku do 18 let, protože ve dvou krátkodobých klinických studiích nebyla jeho účinnost prokázána (viz bod 5.1) a vzhledem k obavám ohledně bezpečnosti (viz body 4.4, 4.8 a 5.1).

Způsob podání

Biologický poločas mirtazapinu je 20-40 hodin, a proto je přípravek Mirtazapin +pharma vhodný pro podávání jednou denně. Má být užíván, 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).

Tablety mají být užívány perorálně. Tableta se rychle rozpadne a je možno ji spolknout i bez zapití vodou.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na 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 antidepresivy v porovnání s těmi, kteří byli léčeni placebem. Nicméně jestliže je na základě klinické potřeby přesto rozhodnuto o léčbě, 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, sebepoškozování 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 vydáno pacientovi pouze malé množství tablet přípravku Mirtazapin +pharma, aby se snížilo riziko předávkování

Útlum kostní dřeně

V průběhu léčby mirtazapinem byl hlášen útlum kostní dřeně, obvykle se projevující jako granulocytopenie nebo agranulocytóza. 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 % resp. 50 % v porovnání s normálními pacienty. Průměrná plazmatická koncentrace mirtazapinu byla zvýšena přibližně o 55 % resp. 115 %. Nebyly nalezeny žádné signifikantní rozdíly mezi pacienty s mírnou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu < 80 ml/min) v porovnání s kontrolní skupinou.
- onemocněním 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.
- diabetem mellitus: u pacientů s diabetem mohou antidepresiva změnit kontrolu 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:

- Při podání antidepresiv pacientům se schizofrenií nebo jinou psychotickou poruchou může dojít ke zhoršení psychotických příznaků; 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, zkušenost po uvedení přípravku na trh 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 nejčastěji hlášené příznaky z vysazení, patří závrať, agitovanost, úzkost, bolest hlavy a nauzea. Přestože byly hlášeny jako příznaky z vysazení, je třeba si uvědomit, že tyto příznaky mohou mít souvislost s probíhajícím onemocněním. Jak bylo uvedeno v bodě 4.2, je doporučováno vysazovat léčbu mirtazapinem postupně.
- Pozornost má být věnována pacientům s poruchami močení, jako je hypertrofie prostaty, a pacientům s akutním glaukomem s uzavřeným úhlem a zvýšeným intraokulárním tlakem (ačkoli je zde malá šance výskytu potíží, protože mirtazapin 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.

Závažné kožní nežádoucí účinky

V souvislosti s léčbou mirtazapinem byly hlášeny závažné kožní nežádoucí účinky, včetně Stevensova-Johnsonova syndromu (SJS), toxické epidermální nekrolýzy (TEN), lékové reakce s eozinofilií a systémové příznaky (DRESS), bulózní dermatitidy a erythema multiforme, které mohou být život ohrožující či fatální.

Pokud se objeví známky a příznaky naznačující tyto reakce, je třeba mirtazapin okamžitě vysadit.

Pokud se u pacienta v souvislosti s užíváním mirtazapinu vyskytne některý z těchto nežádoucích účinků, nesmí být léčba mirtazapinem u tohoto pacienta již nikdy znovu zahájena.

Hyponatrémie

Hyponatrémie, způsobená pravděpodobně nepřiměřenou sekrecí 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 léky: Pokud jsou selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (SSRI) podávány současně s dalšími 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 jsou tyto léčivé látky užívány společně s mirtazapinem, je třeba opatrnost a pečlivé klinické sledování. Pokud se

objeví uvedené příznaky, má být léčba mirtazapinem přerušena a má být zahájena podpůrná symptomatická léčba. Ze zkušeností po uvedení přípravku na trh 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

Tento léčivý přípravek obsahuje aspartam. Jedna tableta dispergovatelná v ústech přípravku Mirtazapin +pharma 30 mg obsahuje 12 mg aspartamu.

Aspartam je zdrojem fenylalaninu. Může být škodlivý pro osoby s fenylketonurií, což je vzácné genetické onemocnění, při kterém se v těle hromadí fenylalanin, protože ho tělo nedokáže správně odstranit.

Sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

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 MAO (viz bod 4.3).
Navíc, shodně jako u SSRI, společné podání spolu s ostatními serotoninergními léčivými látkami (L-tryptofan, triptany, tramadol, linezolid, methylenová modř, SSRI, venlafaxin, lithium a přípravky s třezalkou tečkovanou – *Hypericum perforatum*) může vést k výskytu nežádoucích účinků spojených se serotoninem (serotoninový syndrom: viz bod 4.4). V případě, že jsou tyto léčivé látky užívány společně s mirtazapinem, je doporučena opatrnost a je nutné pečlivé klinické sledování.
- Mirtazapin může zvýšit sedativní vlastnosti benzodiazepinů a ostatních sedativ (zejména antipsychotik, antagonistů H₁ 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 během užívání mirtazapinu alkoholickým nápojům.
- Mirtazapin v dávce 30 mg jednou denně způsobuje malé, ale statisticky významné zvýšení mezinárodního normalizovaného poměru (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 mirtazapinu přibližně o 40 % a AUC přibližně o 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.
- V interakčních studiích 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. Proto je někdy obtížné zjistit, které příznaky jsou způsobeny samotným onemocněním, a které léčbou mirtazapinem.

Souhrn bezpečnostního profilu

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.

V souvislosti s léčbou mirtazapinem byly hlášeny závažné kožní nežádoucí účinky, včetně Stevensova-Johnsonova syndromu (SJS), toxické epidermální nekrolýzy (TEN), lékové reakce s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS), bulózní dermatitidy a erythema multiforme (viz bod 4.4).

Tabulkový přehled nežádoucích účinků

Všechny randomizované placebem kontrolované studie (včetně jiných indikací než je depresivní porucha) byly zhodnoceny na nežádoucí účinky mirtazapinu. Meta-analýza zahrnovala 20 studií, s plánovanou délkou trvání léčby až 12 týdnů, 1 501 pacientů (134 pacient-roků, "person years") dostávajících dávky mirtazapinu do 60 mg a 850 pacientů (79 pacient-roků, "person years") dostávajících placebo. Rozšiřující fáze těchto studií byly vyloučeny 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, doplněný 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 placebem kontrolovaných patientských studiích s mirtazapinem, byly klasifikovány jako „není známo“.

Tabulka 1. Nežádoucí účinky mirtazapinu

Třídy orgánových systémů	Velmi časté (≥ 1/10)	Časté (≥ 1/100 až < 1/10)	Méně časté (≥ 1/1 000 až < 1/100)	Vzácné (≥ 1/10 000 až < 1/1 000)	Není známo (z dostupných údajů nelze určit)
<i>Poruchy krve a lymfatického systému</i>					Útlum kostní dřeně (granulocytopenie, agranulocytóza, aplastická anémie, trombocytopenie) Eosinofilie
<i>Endokrinní poruchy</i>					Nepřiměřená sekrece antidiuretického hormonu Hyperprolaktinémie (a související projevy galaktorea a gynekomastie)
<i>Poruchy metabolismu a výživy</i>	Zvýšení tělesné hmotnosti ¹ Zvýšená chuť k jídlu ¹				Hyponatrémie

<i>Psychiatrické poruchy</i>		Abnormální sny Zmatenost Úzkost ^{2,5} Nespavost ^{3,5}	Noční můry ² Mánie Agitovanost ² Halucinace Psycho-motorický neklid (včetně akatizie, hyperkineze)	Agresivita	Sebevražedné představy ⁶ Sebevražedné chování ⁶ Somnambulismus
<i>Poruchy nervového systému</i>	Ospalost ^{1,4} Sedace ^{1,4} Bolest hlavy ²	Letargie ¹ Závrať Třes Amnézie ⁷	Parestézie ² Pocit neklidných nohou Synkopa	Myoklonus	Křeče (poranění) Serotoninový syndrom Orální parestézie Dysartrie
<i>Cévní poruchy</i>		Ortostatická hypotenze	Hypotenze ²		
<i>Gastrointestinální poruchy</i>	Sucho v ústech	Nevolnost ³ Průjem ² Zvracení ² Zácpa ¹	Orální hypestézie	Pankreatitida	Otok v ústech Zvýšené slinění
<i>Poruchy jater a žlučových cest</i>				Zvýšená aktivita transamináz v séru	
<i>Poruchy kůže a podkožní tkáň</i>		Exantém ²			Stevens-Johnsonův syndrom Bulózní dermatitida Erythema multiforme Toxická epidermální nekrolýza Léková reakce s eozinofilií a

					systémovými příznaky (DRESS)
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně		Artralgie Myalgie Bolesti zad ¹			Rhabdomyolýza
Poruchy ledvin a močových cest					Retence moči
Poruchy reprodukčního systému a prsů					Priapismus
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace		Periferní edém ¹ Únava			Generalizovaný edém Lokální edém
Vyšetření					Zvýšení kreatinikázy

¹ V klinických studiích se tyto účinky vyskytly statisticky významně častěji při léčbě mirtazapinem než při podávání placebo.

² V klinických studiích se tyto účinky vyskytly častěji u pacientů dostávajících placebo než u pacientů léčených mirtazapinem, nicméně ne statisticky významně častěji.

³ V klinických studiích se tyto účinky vyskytly statisticky významně častěji při podávání placebo než při léčbě mirtazapinem.

⁴ Pozn. Redukce dávky obecně nevede k nižší ospalosti/sedaci, ale může ohrozit účinnost antidepresiv.

⁵ 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.

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

⁷ Ve většině případů se pacienti zotavili po vysazení léčivého přípravku.

V laboratorním hodnocení 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

Následující nežádoucí účinky byly často pozorovány v klinických studiích u dětí: 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.

4.9 Předávkování

Současné zkušenosti s předávkováním samotným mirtazapinem ukazují, že symptomy jsou obvykle mírné. Byl zaznamenán útlum centrální nervové soustavy s dezorientací a prodlouženou sedací, doprovázený 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. Také má 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: Jiná antidepresiva ATC kód: N06AX11

Mechanismus účinku/farmakodynamické účinky

Mirtazapin je centrálně působící presynaptický α_2 -antagonista, který zvyšuje centrální noradrenergí a serotonergní neurotransmisi. Posílení serotonergního přenosu je specificky modulováno prostřednictvím 5-HT₁ receptorů, protože 5-HT₂ a 5-HT₃ receptory jsou mirtazapinem blokovány.

Předpokládá se, že se na antidepresivním účinku podílejí oba enantiomery mirtazapinu, S(+) enantiomer blokádu α_2 a 5-HT₂ receptorů a R(-) enantiomer blokádu 5-HT₃ receptorů.

Klinická účinnost a bezpečnost

Příčinou sedativních vlastností mirtazapinu je jeho antagonistické působení na histaminové H₁ receptory. Nevykazuje prakticky žádné anticholinergní účinky a v terapeutických dávkách má pouze omezené účinky na kardiovaskulární systém (např. ortostatická hypotenze).

Účinek mirtazapinu na QTc interval byl hodnocen v randomizované, placebem a moxifloxacinem kontrolované klinické studii zahrnující 54 zdravých dobrovolníků užívajících pravidelnou dávku 45 mg a supratherapeutickou dávku 75 mg. Lineární e-max modelování naznačuje, že prodloužení QTc intervalu zůstalo pod hranicí klinické významnosti (viz bod 4.4).

Pediatrická populace

Dvě randomizované dvojité zaslepené placebem kontrolované studie u dětí ve věku mezi 7 a 18 lety s depresivní poruchou (n=259), při užívání flexibilní dávky (15-45 mg mirtazapinu) během prvních 4 týdnů a následně fixní dávky (15, 30 nebo 45 mg mirtazapinu) po dobu dalších 4 týdnů neprokázaly signifikantní rozdíly mezi mirtazapinem a placebem v primárním a všech sekundárních koncových bodech. Signifikantní přírůstek tělesné hmotnosti ($\geq 7\%$) byl pozorován u 48,8 % subjektů léčených mirtazapinem v porovnání s 5,7 % v placebové větvi. Často byla také hlášena 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 absorbuje (biologická dostupnost ~50%), maximální plazmatické hladiny je dosaženo přibližně za 2 hodiny. Příjem potravy nemá žádný vliv na farmakokinetiku mirtazapinu.

Distribuce

Vazba mirtazapinu na bílkoviny krevní plazmy je přibližně 85%.

Biotransformace

Hlavními biotransformačními cestami jsou demethylace a oxidace, následované konjugací. Údaje získané *in vitro* z humánních jaterních mikrozomů ukazují, že enzymy cytochromu P450 CYP2D6 a CYP1A2 se účastní procesu tvorby 8-hydroxy metabolitu mirtazapinu, zatímco CYP3A4 je zodpovědný za tvorbu N-demethyl a N-oxid metabolitů. Demethyl metabolit je farmakologicky aktivní a zdá se, že má stejný farmakokinetický profil jako mateřská látka.

Eliminace

Mirtazapin je ve velké míře metabolizován a eliminován prostřednictvím moči a stolice během několika dnů. Střední poločas eliminace je 20 - 40 hodin; v ojedinělých případech byl zaznamenán delší poločas- až 65 hodin; u mladých mužů byl pozorován kratší poločas. Poločas eliminace postačuje k tomu, aby stačilo dávkování 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.

Zvláštní populace

Porucha funkce ledvin nebo jater může mít za následek snížení clearance mirtazapinu.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po opakovaném podání, genotoxicity, hodnocení kancerogenního potenciálu a reprodukční a vývojové toxicity neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

Ve studiích reprodukční toxicity u laboratorních potkanů a králíků nebyly pozorovány 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 ke snížení přežití mláďat během prvních tří dnů laktace.

Mirtazapin nejevil známky genotoxicity v sérii testů na genové mutace a poškození chromozomů a DNA. Nádory štítné žlázy u potkana a hepatocelulární novotvary u myši ve studiích na sledování kancerogenity jsou považovány za druhově specifické negenotoxické odpovědi spojené 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 hyprolosa
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 uchovávání

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/ REGISTRAČNÍ ČÍSLA

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

23. 4. 2021