

Sp. zn. sukls299421/2021

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Mirzaten 30 mg potahované tablety

Mirzaten 45 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje mirtazapinum 30 mg nebo 45 mg (ve formě hemihydrátu).

Pomocná látka se známým účinkem:

	30mg tablety	45mg tablety
laktosa	120,56 mg	180,84 mg

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta

Mirzaten 30 mg: oválné, bikonvexní oranžovohnědé potahované tablety, z jedné strany s půlicí rýhou.

Mirzaten 45 mg: oválné, bikonvexní bílé potahované tablety.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Mirzaten 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.

Přípravek Mirzaten o síle 15 mg není na trhu k dispozici. Pro toto dávkování jsou na trhu k dispozici jiné přípravky obsahující mirtazapin.

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

Pacienti s depresí mají být léčeni dostatečnou dobu trvající nejméně 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 s lehkou až těžkou poruchou funkce ledvin může být clearance mirtazapinu snížena (clearance kreatininu < 40 ml/min). To je nutno brát v úvahu při předepisování přípravku Mirzaten 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 Mirzaten této skupině pacientů, zejména u těžké poruchy funkce jater, neboť pacienti s těžkou poruchou funkce jater nebyli studováni (viz bod 4.4).

Pediatrická populace

Přípravek Mirzaten nemají užívat děti a dospívající do 18 let, jelikož ve dvou krátkodobých klinických studiích nebyla jeho účinnost prokázána (viz bod 5.1) a z důvodu obav ohledně bezpečnosti (viz body 4.4, 4.8 a 5.1).

Způsob podání

Biologický poločas mirtazapinu je 20-40 hodin, a proto je přípravek Mirzaten vhodný pro podávání jednou denně. Přípravek Mirzaten se má užívat pokud možno v jedné večerní dávce před spaním.

Přípravek Mirzaten je možno podávat také ve dvou rozdělených dávkách (jednou ráno a jednou večer, kdy vyšší dávka má být užita večer).

Tablety se mají užívat perorálně, zapít tekutinou a polknout bez rozkousání.

(*pouze pro sílu 45 mg: Tablety přípravku Mirzaten jsou dostupné ve dvou lékových silách, 30 mg a 45 mg, aby se usnadnilo správné dávkování.)

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

Přípravek Mirzaten nemá být používán 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, pak má být pacient pečlivě sledován pro výskyt 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. Jelikož zlepšení nemusí nastat během prvních několika nebo více týdnů léčby, mají být pacienti pečlivě sledováni, dokud takové zlepšení nenastane. Všeobecnou klinickou zkušeností je, že se riziko sebevraždy může v časných stádiích uzdravování zvýšit.

Pacienti s příhodami vztahujícími se k sebevraždě v anamnéze nebo ti, kteří vykazují významný stupeň sebevražedných myšlenek před zahájením léčby, jsou vystaveni vyššímu riziku sebevražedných

představ nebo sebevražedných pokusů, a mají být během léčby pečlivě sledováni. Meta-analýza placebem kontrolovaných klinických studií prováděných na dospělých trpících psychickými poruchami prokázala vyšší riziko sebevražedného chování u mladých dospělých do 25 let léčených antidepresivy ve srovnání s placebem.

Pacienti, a zvláště ti se zvýšeným rizikem mají být pečlivě sledováni v průběhu léčby, zejména pak na počátku léčby antidepresivy a následně při změnách dávkování. Pacienti (a jejich ošetřovatelé) mají být poučeni o nutnosti sledovat jakékoliv zhoršení klinického stavu, sebevražedné chování nebo myšlenky a neobvyklé změny v chování a vyhledat lékařskou pomoc okamžitě, jakmile se tyto symptomy objeví.

Vzhledem k riziku sebevraždy by zvláště v počátcích léčby má být vydáno pacientovi, v souladu se správnou péčí o pacienta, pouze malé množství přípravku Mirzaten, aby se snížilo riziko předávkování.

Útlum kostní dřeně

Během léčby mirtazapinem byl zaznamenán útlum kostní dřeně, který se obvykle projevoval granulocytopenií či agranulocytózou. Reverzibilní agranulocytóza byla také ve vzácných případech zaznamenána v průběhu klinických studií s mirtazapinem. V postmarketingovém období byl u mirtazapinu hlášen výskyt agranulocytózy, většinou reverzibilní, ale v některých případech fatální. Většina případů fatální agranulocytózy byla zaznamenána u pacientů starších 65 let. Ošetřující lékař má věnovat pozornost výskytu příznaků jako je horečka, bolest v krku, stomatitida nebo jiné příznaky infekce; při výskytu těchto příznaků je třeba léčbu ukončit a vyšetřit krevní obraz.

Žloutenka

Při výskytu žloutenky je třeba léčbu přerušit.

Stavy vyžadující sledování

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

- epilepsií a organickým mozkovým syndromem; i když klinická zkušenost ukazuje, že epileptické záchvaty jsou při léčbě mirtazapinem, stejně jako u jiných antidepresiv, vzácné. Přípravek Mirzaten má být nasazován s opatrností u pacientů s anamnézou záchvatů. Léčba má být přerušena u pacientů, u kterých se záchvaty objevily, nebo kde došlo ke zvýšení frekvence záchvatů.
- poruchou funkce jater: po jednorázové perorální dávce 15 mg mirtazapinu byla u pacientů s lehkou 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 %.
- postižením 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 lehkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu < 80 ml/min) v porovnání s kontrolní skupinou.
- onemocněním srdce, jako např. poruchy převodního systému srdečního, angina pectoris a infarkt myokardu v nedávné době. V tom případě je třeba učinit běžná opatření a pečlivě podávat souběžně užívané léčivé přípravky.
- nízkým krevním tlakem.
- diabetem mellitem: U pacientů s diabetem mohou antidepresiva změnit kontrolu glykemie. Dávka insulínu a/nebo perorálních antidiabetik může vyžadovat úpravu a je doporučováno pečlivé monitorování.

Stejně jako v případě jiných antidepresiv, je zapotřebí 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 ukončena.

- Přestože přípravek Mirzaten není návykový, postmarketingová zkušenost ukázala, že náhlé ukončení léčby po dlouhodobém podávání může vést někdy k příznakům z vysazení. Většina příznaků z vysazení je mírná a spontánně mizí. Mezi příznaky z vysazení, které byly nejčastěji hlášeny, patří závrať, neklid, úzkost, bolest hlavy a nauzea. Přestože byly označeny za příznaky z vysazení, má být na paměti, že mohou být příznaky probíhajícího onemocnění. 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 úzkým úhlem a zvýšeným intraokulárním tlakem (přestože je zde malá šance výskytu potíží, protože přípravek Mirzaten 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 QT intervalu, torsade 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 QT intervalu, včetně souběžného podávání přípravků prodlužujících QT interval (viz body 4.5 a 4.9). Je třeba opatrnost, pokud je přípravek Mirzaten předepsán pacientům se známým kardiovaskulárním onemocněním nebo prodloužením QT intervalu v rodinné anamnéze a při souběžném užívání jiných léčivých přípravků, o kterých se soudí, že prodlužují QT interval.

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 systémovými 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.

Hyponatremie

Hyponatremie, pravděpodobně z nepřiměřené sekrece antidiuretického hormonu (SIADH), byla velmi vzácně hlášena ve spojení s užíváním mirtazapinu. Je nutná opatrnost u rizikových pacientů, jako jsou starší pacienti nebo pacienti souběžně léčení léčivými přípravky, o nichž je známo, že způsobují hyponatremii.

Serotoninový syndrom

Interakce se serotonergními léčivými látkami: serotoninový syndrom se může objevit, pokud jsou selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (SSRI) podávány v kombinaci s ostatními serotonergními léčivými přípravky (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 kómatu. Obezřetnost a důsledné klinické monitorování je potřeba v případě, že jsou tyto léčivé látky kombinovány s mirtazapinem. Pokud se uvedené příznaky objeví, léčba mirtazapinem se má přerušit a má být zahájena podpurná symptomatická léčba. Z postmarketingové zkušenosti vyplývá, že serotoninový syndrom se jen velmi vzácně objevuje u pacientů, kteří jsou léčení pouze mirtazapinem (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.

Laktosa

Tento léčivý přípravek obsahuje laktosu. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktosy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukosy a galaktosy nemají tento přípravek užívat.

Sodík

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

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Farmakodynamické interakce

- Mirtazapin se nemá podávat souběžně s inhibitory MAO nebo v průběhu dvou týdnů po skončení terapie inhibitory MAO. Na druhou stranu musí uplynout dva týdny, než pacienti léčení mirtazapinem mohou být léčení inhibitory MAO (viz bod 4.3).
- Navíc, shodně jako u SSRI, společné podání spolu s dalšími serotonergními léčivými látkami (L-tryptofan, triptany, buprenorfin, 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, doporučuje se opatrnost a je nutné pečlivé klinické sledování.
- Mirtazapin může zvyšovat sedativní účinky benzodiazepinů a dalších sedativ (zejména antipsychotik, antagonistů antihistaminu H₁, opioidů). Při předepisování těchto léčivých přípravků spolu s mirtazapinem je nutná opatrnost.
- Mirtazapin může zvyšovat depresivní účinek alkoholu na centrální nervovou soustavu. 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 souběžném užívání léčivých přípravků, které prodlužují QT interval (např. některá antipsychotika nebo antibiotika), může být zvýšené riziko prodloužení QT intervalu a/nebo ventrikulárních arytmií (např. torsade 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.
- Souběžné podávání vysoce účinného inhibitory CYP3A4 ketokonazolu zvyšovalo maximální plazmatické hladiny mirtazapinu zhruba o 40 % a AUC (plochu pod křivkou plazmatické koncentrace) mirtazapinu zhruba o 50 %.
- Pokud je cimetidin (slabý inhibitor CYP1A2, CYP2D6 a CYP3A4) podáván spolu s mirtazapinem, může průměrná plazmatická koncentrace mirtazapinu vzrůst více než o 50 %. Při souběžném podávání mirtazapinu s vysoce účinnými inhibitory CYP3A4, inhibitory HIV proteázy, azolovými antimykotiky, erythromycinem, cimetidinem nebo nefazodonem je nutná opatrnost a dávka má být snížena.
- Ve studiích interakce neovlivňovala souběžná léčba mirtazapinem farmakokinetiku souběžně 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 na zvířatech neprokázaly žádné klinicky významné teratogenní účinky, nicméně byl pozorován rozvoj toxicity (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 mirtazapin předepsán těhotným ženám. Pokud je přípravek Mirzaten užíván do porodu nebo krátce před porodem, je doporučeno postnatální sledování novorozence pro možné příznaky z vysazení.

Kojení

Studie na zvířatech 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 Mirzaten, má být učiněno na podkladě zvážení přínosu kojení pro dítě a přínosu léčby přípravkem Mirzaten pro ženu.

Fertilita

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

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Mirzaten má malý nebo mírný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Přípravek Mirzaten může zhoršovat soustředění a pozornost (zejména na počátku léčby). Léčení pacienti se mají vyhnout potenciálně nebezpečným činnostem vyžadujícím pozornost a náležitou koncentraci, jako je řízení motorových vozidel nebo obsluha strojů, kdykoli tyto účinky pociťují.

4.8 Nežádoucí účinky

Pacienti s depresí mají řadu příznaků souvisejících se samotnou chorobou. Proto je někdy obtížné určit, které symptomy jsou výsledkem této choroby samotné a které vyplývají z léčby přípravkem Mirzaten.

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, závrať 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 seznam nežádoucích účinků

Všechny randomizované placebem kontrolované studie (včetně indikací jiných než depresivní porucha) byly zhodnoceny na nežádoucí účinky mirtazapinu. Meta-analýza zahrnovala 20 studií, s plánovanou délkou léčby do 12 týdnů, zahrnující 1501 pacientů (134 pacient-roků, „person years“) užívajících dávky mirtazapinu do 60 mg a 850 pacientů (79 pacient-roků, „person years“) užívajících placebo.

Rozšířené fáze těchto studií byly vyloučeny pro zachování komparability s léčbou placebem.

Tabulka 1 ukazuje kategorizaci výskytu nežádoucích účinků, které se vyskytly v klinických studiích statisticky významně častěji během léčby mirtazapinem, oproti placebo a doplněné o nežádoucí účinky ze spontánního hlášení. Frekvence nežádoucích účinků ze spontánního hlášení, je založeno na hlášení

těchto účinků během klinických studií. Frekvence nežádoucích účinků ze spontánního hlášení, které nebyly pozorovány v randomizovaných placeb 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
Poruchy krve a lymfatického systému					- Útlum kostní dřeně (granulocytopenie, agranulocytóza, aplastická anémie, trombocytopenie) - Eozinofilie
Endokrinní poruchy					- Nepřiměřená sekrece antidiuretického hormonu - Hyperprolaktinemie (a související příznaky galaktorea a gynekomastie)
Poruchy metabolismu a výživy	- Nárůst tělesné hmotnosti ¹ - Zvýšená chuť k jídlu ¹				- Hyponatremie
Psychiatrické poruchy		- Abnormální sny - Zmatenost - Úzkost ^{2, 5} - Nespavost ^{3,5}	- Noční můry ² - Mánie - Agitovanost ² - Halucinace - Psychomotorický neklid (vč. akatizie, hyperkineze)	- Agrese	- Sebevražedné představy ⁶ - Sebevražedné chování ⁶ - Somnambulismus
Poruchy nervového systému	- 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
Cévní poruchy		- Ortostatická hypotenze	- Hypotenze ²		
Gastrointestinální poruchy	- Sucho v ústech	- Nauzea ³ - Průjem ² - Zvracení ² - Zácpa ¹	- Orální hypestézie	- Pankreatitida	- Otok v ústech - Zvýšená tvorba slin

Poruchy jater a žlučových cest				- Zvýšená aktivita transamináz v séru	
Poruchy kůže a podkožní tkáň		- Exantém ²			- Stevensův-Johnsonův syndrom - Bulózní dermatitida - Erythema multiforme - Toxická epidermální nekrolýza - Léková reakce s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS)
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň		- Artralgie - Myalgie - Bolest zad ¹			- Rabdomyolýza
Poruchy ledvin a močových cest					- Retence moči
Poruchy reprodukčního systému a prsou					- Priapismus
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace		- Periferní otok ¹ - Únava			- Generalizovaný edém - Lokalizovaný edém
Vyšetření					- Zvýšení kreatinikínázy

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

² V klinických studiích se tyto účinky vyskytly častěji během léčby placebem než mirtazapinem, nicméně ne statisticky významně častěji.

³ V klinických studiích se tyto účinky vyskytly statisticky významně častěji během léčby placebem než mirtazapinem.

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

⁵ Obecně se při léčbě antidepresivy mohou rozvinout nebo zhoršit úzkost a nespavost (což můžou být známky 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 ukončení léčby (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 hypertriglyceridemie (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: <http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek>

4.9 Předávkování

Symptomy

Současné zkušenosti týkající se předávkování mirtazapinem samotným ukazují, že symptomy jsou obvykle mírné. Byl zaznamenán útlum centrální nervové soustavy s desorientací a prodlouženým sedací, spolu s tachykardií a mírnou hypertenzí či hypotenzí. Avšak je zde možnost závažnějších následků (včetně úmrtí) při dávkách mnohem vyšších, než je terapeutická dávka, zejména při kombinovaných případech předávkování. V těchto případech bylo také hlášeno prodloužení intervalu QT a torsade de pointes.

Léčba

Pacienti s předávkováním mají pro udržení vitálních funkcí dostat příslušnou symptomatickou a podpůrnou léčbu. Má být sledováno EKG. Doporučuje se zvážit podání živočišného uhlí nebo výplach žaludku.

Pediatrická populace

V případě předávkování u pediatrické populace má 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 přenos. Posílení serotonergního přenosu je specificky modulováno prostřednictvím 5-HT₁ receptorů, protože 5-HT₂ i 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 proti histaminovým H₁ receptorům. Nevykazuje prakticky žádné anticholinergní účinky a v terapeutických dávkách nemá prakticky žádný vliv na kardiovaskulární systém.

Účinek mirtazapinu na QTc interval byl hodnocen v randomizované klinické studii kontrolované placebem a moxifloxacinem zahrnující 54 zdravých dobrovolníků při použití pravidelné dávky 45 mg a supra-terapeutické dávky 75 mg. Lineární modelace e-max předpokládá, že prodloužení QTc intervalů je pod prahem pro klinicky významné prodloužení (viz bod 4.4).

Pediatrická populace

Dvě randomizované dvojitě zaslepené placebem kontrolované klinické 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 rozdíl 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 hypertriglyceridemie (2,9 % vs. 0 %).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Po perorálním podání přípravku Mirzaten se léčivá složka mirtazapin rychle a dobře absorbuje (biologická dostupnost \approx 50 %) s dosažením maximálních plazmatických hladin zhruba po 2 hodinách. 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 mikrosomů 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 umožňoval 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.

Speciální 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 podávání, genotoxicity, hodnocení kancerogenního potenciálu, reprodukční a vývojové toxicity neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

Ve studiích zkoumajících reprodukční toxicitu u laboratorních potkanů a králíků, nebyly pozorovány teratogenní účinky. Při dvojnásobném systémovém vystavení v porovnání s maximálním terapeutickým vystavením u lidí, došlo u potkanů ke zvýšení postimplantačních ztrát, poklesu porodní váhy mláďat a ke snížení přežití mláďat potkanů během prvních tří dnů laktace.

Mirtazapin nebyl genotoxický v řadě testů genové mutace, poškození chromozomů a DNA. Tumory štítné žlázy pozorované ve studii karcinogenity u potkanů a hepatocelulární nádory pozorované při studiích karcinogenity u myši se považují za druhově specifické, negenotoxické odpovědi související s dlouhodobou léčbou vysokými dávkami látek, které indukují jaterní enzymy.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety:

Monohydrát laktosy

Prášková celulóza

Sodná sůl karboxymethylškrobu

Předbobtnalý kukuřičný škrob
Kolloidní bezvodý oxid křemičitý
Magnesium-stearát

Potahová vrstva:

Mirzaten 30 mg:

Hypromelosa
Oxid titaničitý (E 171)
Žlutý oxid železitý (E 172)
Červený oxid železitý (E 172)
Mastek
Makrogol 6000

Mirzaten 45 mg:

Hypromelosa
Oxid titaničitý (E 171)
Mastek
Makrogol 6000

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

5 let

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Bílý PVC/PVDC/Al blistr.

Mirzaten 30 mg: 10, 14, 18, 20, 28, 30, 48, 50, 56, 60, 70, 90, 96, 100, 200, 250, 300, 500, 100 × 1 potahovaných tablet.

Mirzaten 45 mg: 10, 14, 18, 20, 28, 30, 48, 50, 56, 60, 70, 90, 96, 100, 200, 250, 300, 500, 100 × 1 potahovaných tablet.

Balení 200, 250, 300 a 500 potahovaných tablet jsou určena pro použití v nemocnici.

Plastová HDPE lahvička.

Mirzaten 30 mg: 250, 500 potahovaných tablet

Mirzaten 45 mg: 250 potahovaných tablet

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovinsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

Mirzaten 30 mg: 30/081/05-C

Mirzaten 45 mg: 30/082/05-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 23. 3. 2005

Datum posledního prodloužení registrace: 16. 5. 2010

10. DATUM REVIZE TEXTU

6. 1. 2022

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Státního ústavu pro kontrolu léčiv (www.sukl.cz).