

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Mirtazapin Sandoz 15 mg potahované tablety

Mirtazapin Sandoz 30 mg potahované tablety

Mirtazapin Sandoz 45 mg potahované tablety

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje mirtazapinum 15, 30 nebo 45 mg.

Pomocné látky se známým účinkem:

Laktosa (94,1 mg, 188,1 mg nebo 282,2 mg v jedné tabletě).

Mirtazapin Sandoz 15 mg potahované tablety obsahuje hlinitý lak oranžové žlutí.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Potahované tablety.

#### **Popis přípravku:**

15 mg: žlutá kulatá bikonvexní tableta s půlicí rýhou na jedné straně. Tabletů lze rozdělit na stejné dávky.

30 mg: béžová kulatá bikonvexní tableta s půlicí rýhou na jedné straně. Tabletů lze rozdělit na stejné dávky.

45 mg: bílá kulatá bikonvexní tableta.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### **4.1 Terapeutické indikace**

Léčba epizod depresivní poruch.

#### **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 adekvátně dlouhou dobu, alespoň 6 měsíců, aby se zajistilo, že zůstanou bez příznaků.

Léčba mirtazapinem má být postupně snižována, aby se zabránilo 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 (clearance kreatininu < 40 ml/min) může být clearance mirtazapinu snížena. To je nutno brát v úvahu při předepisování mirtazapinu 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 mirtazapinu této skupině pacientů, zejména u těžké poruchy funkce jater, neboť pacienti s těžkou poruchou funkce jater nebyli zařazeni do žádné ze studií (viz bod 4.4).

#### ***Děti a dospívající do 18 let***

Mirtazapin Sandoz nemá být používán u dětí a dospívajících do 18 let, jelikož jeho účinnost nebyla prokázána ve dvou krátkodobých klinických studiích (viz bod 5.1), a také vzhledem k obavám ohledně bezpečnosti (viz body 4.4, 4.8 a 5.1).

#### ***Způsob podání***

Eliminační poločas mirtazapinu je 20-40 hodin, a proto je Mirtazapin Sandoz vhodný k podávání jednou denně. Má se užívat pokud možno v jedné večerní dávce před spaním. Mirtazapin Sandoz je možno podávat také ve dvou rozdělených dávkách (jednou ráno a jednou večer, kdy vyšší dávka se má užívat večer). Tablety se užívají perorálně, zapíjejí tekutinou a polykají bez rozkousání.

### **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**

#### **Použití u dětí a dospívajících do 18 let**

Mirtazapin se nemá používat u 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 rozhodnutí o léčbě založeno na klinické potřebě, pak pacient má být pečlivě sledován pro výskyt sebevražedných symptomů. Navíc, údaje o dlouhodobé bezpečnosti použití u dětí a dospívajících týkající se růstu, dospívání a rozvoje kognitivních a behaviorálních funkcí jsou omezené.

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

Deprese je spojena se zvýšeným rizikem sebevražedných myšlenek, sebepoškozování a sebevraždy (příhod souvisejících se sebevraždou). Riziko přetrvává až do doby, dokud nedojde k významné remisi. Jelikož se zlepšení nemusí projevit během několika prvních nebo i dalších týdnů léčby, mají být pacienti pečlivě sledováni až do té doby, dokud k tomuto zlepšení nedojde. Všeobecnou klinickou zkušeností je, že se riziko sebevraždy může v časných stádiích uzdravování zvýšit.

Pacienti, kteří mají v anamnéze před zahájením léčby příhody související se sebevraždou, nebo ti, kteří vykazují významný stupeň sebevražedné představivosti před začátkem léčby, mají vyšší riziko sebevražedných myšlenek nebo pokusů o sebevraždu a musí být během léčby pečlivě sledováni.

Meta-analýza placebem kontrolovaných klinických studií prováděných na dospělých s psychiatrickými poruchami prokázala ve srovnání s placebem vyšší riziko sebevražedného chování u mladých dospělých do 25 let léčených antidepresivy.

Pacienti a zvláště ti, kteří mají zvýšené riziko, mají být během léčby pečlivě sledováni, a to především na začátku léčby a po změně dávkování. Pacienti (a jejich ošetřovatelé) mají být upozorněni na to, že je nutné sledovat jakékoli zhoršení jejich stavu, vznik sebevražedného chování nebo myšlenky a neobvyklých změn chování a na to, že pokud se tyto příznaky objeví, musí okamžitě vyhledat lékařskou pomoc.

Vzhledem k riziku sebevraždy zvláště v počátcích léčby má být dáno pacientovi, v souladu se správnou péčí o pacienta, pouze malé množství potahovaných tablet přípravku Mirtazapin Sandoz, 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 velmi vzácný výskyt agranulocytózy, většinou reverzibilní, ale v některých případech fatální. Většina případů fatální agranulocytózy byla zaznamenána u pacientů starších 65 let. Lékaři mají 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, které vyžadují sledování**

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

- epilepsií a organickým poškozením mozku: Přestože klinická zkušenost ukazuje, že epileptické záchvaty jsou během léčby mirtazapinem, stejně jako u jiných antidepresiv, vzácné, má být mirtazapin nasazován s opatrností u pacientů s anamnézou epileptických záchvatů. Léčba má být přerušena u pacientů, u kterých se epileptické záchvaty objevily, nebo kde došlo ke zvýšení počtu epileptických 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 funkcí jater. 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 pacienty s normální funkcí ledvin. Průměrná plazmatická koncentrace mirtazapinu byla zvýšena přibližně o 55 % resp. 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. převodní poruchy, angina pectoris a infarkt myokardu prodělaný v nedávné době, u kterých je třeba učinit běžná opatření a současně užívané léky dávkovat s opatrností.
- nízkým krevním tlakem.

- onemocněním diabetes mellitus: U pacientů s diabetem mohou antidepresiva ovlivnit kontrolu glykémie. Dávka insulinu a/nebo perorálních antidiabetik může vyžadovat úpravu a je doporučováno pečlivé monitorování.

#### **Stejně jako v případě jiných antidepresiv, je zapotřebí opatrnost:**

- Při podání antidepresiv pacientům se schizofrenií nebo jinými psychotickými poruchami, neboť může dojít ke zhoršení psychotických příznaků; možný je nárůst intenzity paranoidních projevů.
- Při léčbě depresivní fáze bipolární afektivní poruchy může dojít k přechodu do fáze mánie. Pacienti s anamnézou mánie/hypománie mají být pečlivě monitorováni. U pacientů, kteří vstoupí do manické fáze, musí být léčba mirtazapinem ukončena.
- Přestože mirtazapin 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, agitovanost, anxieta, 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 úzkým úhlem a zvýšeným intraokulárním tlakem (je zde malá pravděpodobnost výskytu potíží, protože mirtazapin má jen velmi slabé anticholinergní účinky).
- Akatisie/psychomotorický neklid: Užívání antidepresiv je spojováno s vývojem akatisie, charakterizované subjektivně nepříjemným nebo úzkostným neklidem a potřebou pohybu často doprovázenou neschopností vydržet v klidu sedět nebo stát. Toto se pravděpodobněji 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 QT (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, které mohou prodlužovat interval QT.

#### **Závažné kožní nežádoucí účinky**

V souvislosti s léčbou mirtazapinem byly hlášeny závažné kožní nežádoucí účinky, včetně Stevens-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, 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 současně léčení léčivými přípravky, o nichž je známo, že způsobují hyponatrémii.

#### **Serotoninový syndrom**

Interakce se serotonergními léčivými přípravky: serotoninový syndrom se může objevit, pokud jsou selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (SSRI) podávány v kombinaci s jinými

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. Je doporučena opatrnost a je nutné pečlivé klinické sledování v případě, že jsou tyto léčivé látky užívány společně s mirtazapinem. Pokud se takové příznaky objeví, má být léčba mirtazapinem přerušena a má být zahájena podpůrná symptomatická léčba. Z postmarketingové zkušenosti vyplývá, že serotoninový syndrom se jen velmi zřídka objevuje u pacientů, kteří jsou léčeni 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.

Přípravek obsahuje **laktosu**. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy nemají tento přípravek užívat.

**Barvivo hlinitý lak oranžové žluti (E 110)** v přípravku Mirtazapin Sandoz 15 mg může způsobit alergickou reakci.

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

#### ***Farmakodynamické interakce***

- Mirtazapin nesmí být podáván spolu s inhibitory MAO nebo v průběhu dvou týdnů po ukončení léčby 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 ostatními serotonergními léčivými látkami (L-tryptofan, triptany, tramadol, linezolid, methylenová modř, SSRI, venlafaxin, lithium a přípravky s třezalkou 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, H1 antihistaminik, opioidů). V případě společné preskripce s mirtazapinem je nutná opatrnost.
- Mirtazapin může zvýšit depresivní účinek alkoholu na CNS. Proto je pacientům doporučeno vyhýbat se konzumaci alkoholických nápojů, pokud užívají mirtazapin.
- Mirtazapin v dávkách 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 arytmí (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 vrchol plazmatické hladiny a AUC mirtazapinu přibližně o 40 % resp. 50 %.

- Pokud je cimetidin (slabý inhibitor CYP1A2, CYP2D6 a CYP3A4) podáván spolu s mirtazapinem, může průměrná plasmatická koncentrace mirtazapinu vzrůst více než o 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 interakce neovlivňovala 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 studie 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 předepsán těhotným ženám. Pokud je mirtazapin užíván do porodu nebo krátce před porodem, je doporučeno postnatální sledování novorozence pro možné příznaky z vysazení.

#### Kojení

Pokusy na zvířatech a limitovaná data z klinických studií prokázala, že je mirtazapin vylučován do mateřského mléka jen ve velmi malém množství. Rozhodnutí, zda pokračovat/nepokračovat v kojení nebo pokračovat/nepokračovat v léčbě mirtazapinem, má být učiněno na podkladě zvážení přínosu kojení pro dítě či přínosu léčby mirtazapinem pro ženu.

#### Fertilita

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

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

Mirtazapin má malý nebo mírný vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje. Mirtazapin může narušit schopnost koncentrace a pozornost (zvláště v počáteční fázi léčby). Pacienti se mají vyhýbat potenciálně nebezpečným činnostem vyžadujícím zvýšenou pozornost a náležitou koncentraci, jako je řízení motorových vozidel nebo obsluha strojů, pokud se u nich tyto potíže objeví.

### **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.

#### 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 Stevens-Johnsonova syndromu (SJS), toxické epidermální nekrolýzy (TEN), lékové reakce s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS), bulózní dermatitidy a erythema multiforme (viz bod 4.4).

#### Tabulka nežádoucích účinků

Všechny randomizované placebem kontrolované studie (včetně jiných indikací než depresivní poruchy) byly zhodnoceny na nežádoucí účinky mirtazapinu. Metaanalýza zahrnovala 20 studií, s plánovanou délkou léčby maximálně 12 týdnů, 1501 pacientů (134 pacientoroků), kterým byl podáván mirtazapin v dávce 60 mg a 850 pacientů (79 pacientoroků), kterým bylo podáváno placebo. Rozšíření fází těchto studií bylo vyloučeno pro zachování komparability s léčbou placebem.

Níže je uveden 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 spontánního hlášení je založena na míře jejich výskytu v klinických studiích. Frekvence nežádoucích účinků ze spontánního hlášení, které nebyly pozorovány v randomizovaných placebem kontrolovaných patientských studiích s mirtazapinem, byly klasifikovány jako „není známo“.

Definice četnosti výskytu:

Velmi časté  $\geq 1/10$

Časté  $\geq 1/100$  až  $< 1/10$

Méně časté  $\geq 1/1000$  až  $< 1/100$

Vzácné  $\geq 1/10\,000$  až  $< 1/1000$

Velmi vzácné  $< 1/10\,000$

Není známo z dostupných údajů nelze určit

| <b>Třídy<br/>orgánových<br/>systémů</b>      | <b>Velmi<br/>časté</b>                                                              | <b>Časté</b>                                                                   | <b>Méně časté</b>                                                                                                                                | <b>Vzácné</b> | <b>Z dostupných údajů<br/>nelze určit</b>                                                                                       |
|----------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Poruchy krve<br>a<br>lymfatického<br>systému |                                                                                     |                                                                                |                                                                                                                                                  |               | Útlum kostní dřeně<br>(granulocytopenie,<br>agranulocytóza, aplastická<br>anémie, trombocytopenie),<br>eosinofilie              |
| Endokrinní<br>poruchy                        |                                                                                     |                                                                                |                                                                                                                                                  |               | Nepřiměřená sekrece<br>antidiuretického hormonu,<br>hyperprolaktinémie (a<br>související příznaky<br>galaktorea a gynekomastie) |
| Poruchy<br>metabolismu a<br>výživy           | Zvýšení tělesné<br>hmotnosti <sup>1</sup> ,<br>zvýšená chuť k<br>jídlu <sup>1</sup> |                                                                                |                                                                                                                                                  |               | Hyponatraémie                                                                                                                   |
| Psychiatrické<br>poruchy                     |                                                                                     | Abnormální sny,<br>zmatenost, úzkost <sup>2,5</sup> ,<br>insomnie <sup>3</sup> | Noční můry <sup>2</sup> ,<br>mánie,<br>agitovanost <sup>2</sup> ,<br>halucinace,<br>psychomotorický<br>neklid (vč.<br>akatisie,<br>hyperkinesie) | Agresivita    | Somnambulismus,<br>sebevražedné myšlenky <sup>6</sup> ,<br>sebevražedné chování <sup>6</sup>                                    |

| <b>Třídy orgánových systémů</b>                      | <b>Velmi časté</b>                                                            | <b>Časté</b>                                                                           | <b>Méně časté</b>                                           | <b>Vzácné</b>                       | <b>Z dostupných údajů nelze určit</b>                                                                                                                          |
|------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|-------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Poruchy nervového systému                            | Somnolence <sup>1,4</sup> , sedace <sup>1,4</sup> , bolest hlavy <sup>2</sup> | Letargie <sup>1</sup> , závrať, třes, amnézie <sup>7</sup>                             | Parestézie <sup>2</sup> , syndrom neklidných nohou, synkopa | Myoclonus                           | Konvulze (epileptické záchvaty), serotoninový syndrom, orální parestézie, dysartrie                                                                            |
| Cévní poruchy                                        |                                                                               | Ortostatická hypotenze                                                                 | Hypotenze                                                   |                                     |                                                                                                                                                                |
| Gastrointestinální poruchy                           | Sucho v ústech                                                                | Nauzea <sup>3</sup> , průjem <sup>2</sup> , zvracení <sup>2</sup> , zácpa <sup>1</sup> | Orální hypestézie                                           | Pankreatitida                       | Otok v ústech, zvýšené slinění                                                                                                                                 |
| Poruchy jater a žlučových cest                       |                                                                               |                                                                                        |                                                             | Zvýšená aktivita transamináz v séru |                                                                                                                                                                |
| Poruchy kůže a podkožní tkáně                        |                                                                               | Exanthem <sup>2</sup>                                                                  |                                                             |                                     | 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, bolest zad <sup>1</sup>                                            |                                                             |                                     | Rhabdomyolýza                                                                                                                                                  |
| Poruchy reprodukčního systému a prsu                 |                                                                               |                                                                                        |                                                             |                                     | Priapismus                                                                                                                                                     |
| Poruchy ledvin a močových cest                       |                                                                               |                                                                                        |                                                             |                                     | Retence moči                                                                                                                                                   |
| Celkové poruchy a reakce v místě aplikace            |                                                                               | Periferní otok <sup>1</sup> , únava                                                    |                                                             |                                     | Generalizovaný edém, lokální edém                                                                                                                              |
| Vyšetření                                            |                                                                               |                                                                                        |                                                             |                                     | Zvýšená hladina kreatinkinázy                                                                                                                                  |

<sup>1</sup> V klinických studiích se tyto účinky vyskytly statisticky významně častěji při léčbě mirtazapinem než s placebem.

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

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

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

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

<sup>6</sup> Během užívání mirtazapinu nebo záhy po přerušení léčby byly hlášeny případy sebevražedných myšlenek či sebevražedného chování (viz bod 4.4).

<sup>7</sup> 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 pozorovány zejména v klinických studiích u dětí: zvýšení 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**

Stávající zkušenosti s předávkováním samotným mirtazapinem ukazují, že příznaky jsou obvykle mírné. Byl zaznamenán útlum centrální nervové soustavy s dezorientací a déletrvající 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 k udržení vitálních funkcí dostat příslušnou symptomatickou a podpůrnou léčbu. Je třeba také sledovat EKG. Doporučuje se zvážit také podání aktivního uhlí nebo výplach žaludku.

#### Pediatrická populace

V případě předávkování u pediatrické populace musí 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/farmakodynamické účinky

Mirtazapin je centrálně působící presynaptický  $\alpha_2$ -antagonista receptorů, který zvyšuje centrální noradrenergní a serotonergní neurotransmisí. Potenciace serotonergní neurotransmise je specificky mediována prostřednictvím 5-HT<sub>1</sub> receptorů, protože 5-HT<sub>2</sub> a 5-HT<sub>3</sub> receptory 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.

#### Klinická účinnost a bezpečnost

Příčinou sedativních vlastností mirtazapinu je jeho antagonistické působení proti histaminovým H<sub>1</sub> receptorům. Nevykazuje prakticky žádné anticholinergní účinky a v terapeutických dávkách má pouze malé účinky na kardiovaskulární systém (např. ortostatická hypotenze).

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

#### Pediatrická populace

Dvě randomizované dvojité 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 cílových parametrech. 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 přípravku Mirtazapin Sandoz se léčivá látka mirtazapin rychle a dobře vstřebává (biologická dostupnost je asi 50 %), nejvyšších hodnot plazmatické hladiny dosáhne asi za 2 hodiny po podání. Příjem potravy farmakokinetiku mirtazapinu neovlivňuje.

### Distribuce

Na plazmatické proteiny se váže přibližně 85 % mirtazapinu.

### Biotransformace

Hlavními biotransformačními cestami jsou demethylace a oxidace, následované konjugací. Údaje získané *in vitro* z lidských 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 postačilo dávkování jedenkrát denně. Ustáleného stavu je dosaženo za 3 - 4 dny, poté k další akumulaci nedochází.

### Linearita/nelinearita

V rámci doporučeného dávkování vykazuje mirtazapin lineární farmakokinetiku.

### Zvláštní populace

Clearance mirtazapinu může být snížena v důsledku renální nebo hepatální insuficience.

## 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 a reprodukční a vývojové toxicity neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

Ve studiích zkoumajících reprodukční toxicitu u laboratorních potkanů a králíků nebyl pozorován teratogenní efekt. Při dvojnásobné systémové expozici v porovnání s maximální terapeutickou expozicí u člověka, došlo u potkanů ke zvýšení postimplantačních ztrát, snížení porodní hmotnosti mláďat a k redukci přežití mláďat během prvních tří dnů laktace.

Mirtazapin nejevil známky genotoxicity v sérii testů na genové mutace, 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 dlouhodobou léčbou vysokými dávkami induktorů jaterních enzymů.

## 6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

### 6.1 Seznam pomocných látek

#### **Mirtazapin Sandoz 15 mg:**

*Jádro tablety:* Monohydrát laktosy, kukuřičný škrob, hyprolosa, koloidní bezvodý oxid křemičitý, magnesium-stearát.

*Potahová vrstva:* Hypromelosa, makrogol 8000, oxid titaničitý, žlutý oxid železitý, hlinitý lak chinolinové žluti, hlinitý lak oranžové žluti.

#### **Mirtazapin Sandoz 30 mg:**

*Jádro tablety:* Monohydrát laktosy, kukuřičný škrob, hyprolosa, koloidní bezvodý oxid křemičitý, magnesium-stearát.

*Potahová vrstva:* Hypromelosa, makrogol 8000, oxid titaničitý, žlutý oxid železitý, červený oxid železitý, černý oxid železitý.

#### **Mirtazapin Sandoz 45 mg:**

*Jádro tablety:* Monohydrát laktosy, kukuřičný škrob, hyprolosa, koloidní bezvodý oxid křemičitý, magnesium-stearát.

*Potahová vrstva:* Hypromelosa, makrogol 8000, oxid titaničitý.

### 6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

### 6.3 Doba použitelnosti

3 roky.

### 6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

### 6.5 Druh obalu a obsah balení

Bílý, neprůhledný PVC-PVDC/Al blistr, krabička

#### ***Balení:***

Mirtazapin Sandoz 15 mg: 10, 20, 30, 50, 60 a 100 potahovaných tablet

Mirtazapin Sandoz 30 mg: 20, 30, 50, 60 a 100 potahovaných tablet

Mirtazapin Sandoz 45 mg: 20, 30, 50, 60 a 100 potahovaných tablet

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

### 6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky.

## 7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Sandoz s.r.o., Piktova 1737/1a, 140 00 Praha 4 - Nusle, Česká republika

#### **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA**

Mirtazapin Sandoz 15 mg: 30/135/06-C

Mirtazapin Sandoz 30 mg: 30/136/06-C

Mirtazapin Sandoz 45 mg: 30/137/06-C

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

Datum první registrace: 12. 4. 2006

Datum posledního prodloužení: 14. 3. 2012

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

2. 9. 2024