

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Mirtor 15 mg tablety dispergovatelné v ústech

Mirtor 30 mg tablety dispergovatelné v ústech

Mirtor 45 mg tablety dispergovatelné v ústech

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna dispergovatelná tableta přípravku Mirtor 15 mg obsahuje mirtazapinum 15 mg.

Jedna dispergovatelná tableta přípravku Mirtor 30 mg obsahuje mirtazapinum 30 mg.

Jedna dispergovatelná tableta přípravku Mirtor 45 mg obsahuje mirtazapinum 45 mg.

Pomocné látky se známým účinkem:

Jedna dispergovatelná tableta přípravku Mirtor 15 mg obsahuje 3 mg aspartamu (E951).

Jedna dispergovatelná tableta přípravku Mirtor 30 mg obsahuje 6 mg aspartamu (E951).

Jedna dispergovatelná tableta přípravku Mirtor 45 mg obsahuje 9 mg aspartamu (E951).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tablety dispergovatelné v ústech.

15 mg dispergovatelná tableta: Bílá, kulatá, s označením „36“ na jedné straně a písmenem „A“ na druhé straně

30 mg dispergovatelná tableta: Bílá, kulatá, s označením „37“ na jedné straně a písmenem „A“ na druhé straně

45 mg dispergovatelná tableta: Bílá, kulatá, s označením „38“ na jedné straně a písmenem „A“ na druhé straně

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Mirtor 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 by měli 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 střední až těžkou poruchou funkce ledvin může být clearance mirtazapinu snížena (clearance kreatininu < 40 ml/min). 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 vážné poruchy funkce jater, neboť pacienti s vážnou poruchou funkce jater nebyli v klinických hodnoceních studování (viz bod 4.4).

Pediatrická populace

Z důvodů bezpečnosti (viz body 4.4, 4.8 a 5.1), a jelikož účinnost nebyla ve dvou krátkodobých klinických studiích prokázána (viz bod 5.1), se mirtazapin nemá používat u dětí a dospívajících do 18 let věku.

Způsob podání

Biologický poločas mirtazapinu je 20-40 hodin, a proto je Mirtor vhodný pro podávání jednou denně. Měl by se užívat pokud možno v jedné večerní dávce před spaním.

Mirtor je možno podávat také ve dvou rozdělených dávkách (jednou ráno a jednou večer, kdy vyšší dávka by měla být užitá večer). Tablety by se měly užívat perorálně. Tableta se rychle rozpadne a je možno ji spolknout i bez zapití vodou.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku mirtazapin 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 by neměl být použit k terapii dětí a dospívajících do 18 let. Sebevražedné chování (pokus o sebevraždu a sebevražedné myšlenky) a hostilita (převážně agresivita, opoziční chování a hněv) byly v klinických studiích mnohem častěji pozorovány u dětí a dospívajících léčených antidepresivou v porovnání s těmi, kteří byli léčeni placebem. Nicméně jestliže je na základě klinické potřeby přesto rozhodnuto o léčbě, pak by měl být pacient 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 klinické zhoršení

Deprese je spojena se zvýšeným rizikem sebevražedných myšlenek, sebepoškozování a sebevraždy (se sebevraždou související události). Riziko přetrvává až do objevení se prokazatelné remise. Jelikož se zlepšení nemusí objevit během několika prvních a více týdnů léčby, pacienti musí být pečlivě monitorováni, dokud k takovému zlepšení nedojde. Je obecnou klinickou zkušeností, že riziko sebevraždy se může v časných stádiích léčby zvýšit.

Pacienti s anamnézou sebevražedného chování v minulosti, nebo ti, kteří projeví významnou míru sebevražedných představ před začátkem léčby, mají zvýšené riziko sebevražedných myšlenek a pokusů a měli by být během léčby pečlivě sledováni. Z meta-analýz placebem kontrolovaných studií s použitím antidepresiv u psychiatrických poruch vyplývá zvýšené riziko sebevražd u antidepresiv v porovnání s placebem u pacientů mladších 25 let.

Je nutný bedlivý dohled nad pacienty, a zvláště nad těmi, u kterých může doprovázet terapii antidepresiv vysoké riziko, zvláště v počátcích léčby a po změnách dávkování. Pacienti (a

ošetřovatelé pacientů) by měli být upozorněni na nutnost sledovat jakékoli klinické zhoršení, sebevražedné chování nebo myšlenky a nezvyklé změny v chování a okamžitě vyhledat lékařskou pomoc, pokud se tyto příznaky objeví.

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

Útlum kostní dřeně

V průběhu léčby mirtazapinem byl hlášen 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 velmi vzácně hlášen výskyt agranulocytózy, většinou reverzibilní, ale v některých případech fatální. Většina případů fatální agranulocytózy se týkala pacientů starších 65 let. Lékaři by měli 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, měl by být mirtazapin u pacientů s anamnézou záchvatů nasazován s opatrností. Léčba by měla být přerušena u pacientů, u kterých se záchvaty objevily, nebo u kterých došlo ke zvýšení počtu záchvatů.
- 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, okolo 55 %.
- porucha funkce ledvin: po jednorázové perorální dávce 15 mg mirtazapinu pacientům se středně těžkou (clearance kreatininu < 40 ml/min) a těžkou (clearance kreatininu ≤ 10 ml/min) poruchou funkce ledvin byla clearance kreatininu snížena přibližně o 30 % a 50 % v porovnání s normálními pacienty. Průměrná plazmatická koncentrace mirtazapinu byla zvýšena přibližně o 55 % a 115 %. Nebyly nalezeny žádné signifikantní rozdíly mezi pacienty s mírnou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu < 80 ml/min) v porovnání s kontrolní skupinou.
- onemocnění srdce, jako např. převodní poruchy, angina pectoris a infarkt myokardu v nedávné době, v tom případě je třeba učinit běžná opatření a současně užívané léky podávat s opatrností.
- nízkým krevním tlakem.
- diabetes mellitus: U pacientů s diabetem mohou antidepresiva změnit kontrolu glykémie. Dávka insulinu a/nebo perorálních antidiabetik může vyžadovat úpravu a je doporučováno pečlivé monitorování.

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

- Při podání antidepresiv pacientům se schizofrenií nebo jinou psychotickou poruchou, neboť 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 by měli být pečlivě monitorováni. U pacientů, kteří vstoupí do manické fáze, má být léčba mirtazapinem ukončena.
- Přestože mirtazapin není návykový, postmarketingová zkušenost ukázala, že náhlé ukončení léčby po dlouhodobém podávání může někdy vést k příznakům z vysazení. Většina příznaků z vysazení je mírná a spontánně mizí. Mezi nejčastěji hlášené příznaky z vysazení patří závrať, agitovanost, úzkost, bolest hlavy a nauzea. Přestože byly označeny za příznaky z vysazení, mělo by být na paměti, že to mohou být i 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 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 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.

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 starší pacienti nebo pacienti současně léčení léčivými přípravky, o nichž je známo, že způsobují hyponatrémii.

Serotoninový syndrom

Interakce se serotonergními léky: serotoninový syndrom se může objevit, pokud jsou selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (SSRI) podávány v kombinaci s dalšími 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 komatu. Při kombinaci serotonergních léků s mirtazapinem je nutná opatrnost a pečlivé monitorování pacienta. Pokud se vyskytnou příznaky serotoninového syndromu, léčba mirtazapinem musí být přerušena a musí být zahájena podpůrná symptomatická léčba. Z postmarketingové zkušenosti vyplývá, že serotoninový syndrom se jen velmi vzácně 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.

Aspartam

Tento léčivý přípravek obsahuje aspartam, zdroj fenylalaninu. Jedna dispergovatelná 15 mg tableta obsahuje 3 mg aspartamu. Jedna dispergovatelná 30 mg tableta obsahuje 6 mg aspartamu. Jedna dispergovatelná 45 mg tableta obsahuje 9 mg aspartamu. Může být škodlivý pro pacienty s fenylketonurií.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Farmakodynamické interakce

- Mirtazapin by neměl 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, buprenorfin, linezolid, methylenová modř, SSRI, venlafaxin, litium 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 zvýšit sedativní vlastnosti benzodiazepinů a ostatních sedativ (zejména antipsychotik, antagonistů antihistaminu H₁, opioidů). V případě společné preskripce s mirtazapinem je nutná opatrnost.

- Mirtazapin může zvýšit tlumivý účinek alkoholu na CNS. Proto je pacientům doporučeno vyhýbat se během užívání mirtazapinu alkoholickým nápojům.

- Mirtazapin dávkován po 30 mg jednou denně způsobuje malé, ale statisticky významné zvýšení INR u osob léčených warfarinem. Jelikož nemůže být vyloučeno, že s vyšší dávkou mirtazapinu dochází ke zřetelnějšímu účinku, je vhodné monitorovat INR v případě společné léčby warfarinem a mirtazapinem.

- Při současném užívání léčivých přípravků, které prodlužují interval QT (např. některá antipsychotika nebo antibiotika), může být zvýšené riziko prodloužení intervalu QT a/nebo ventrikulárních arytmií (např. torsades de pointes).

Farmakokinetické interakce

- Karbamazepin a fenytoin, induktory CYP3A4, zvyšují clearance mirtazapinu přibližně dvojnásobně s následným snížením průměrné plazmatické hladiny 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 % a 50 %.

- Pokud je cimetidin (slabý inhibitor CYP1A2, CYP2D6 a CYP3A4) podáván spolu s mirtazapinem, může hlavní plazmatická koncentrace mirtazapinu vzrůst více než o 50 %. Je nutná opatrnost a dávka by měla být snížena, pokud je mirtazapin podáván se silnými inhibitory CYP3A4, inhibitory HIV proteázy, azolových antimykotik, erythromycinu, cimetidinu nebo nefazodonu.

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

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 při předepisování těhotným ženám. Pokud je mirtazapin 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 mirtazapinem, má být učiněno na základě zvážení přínosu kojení pro dítě a 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). Léčení pacienti se v době výskytu těchto účinků 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 indikací jiných než těžkých depresivních poruch) byly zhodnoceny na nežádoucí účinky mirtazapinu. Meta-analýza zahrnovala 20 studií, s plánovanou délkou trvání léčby delší než 12 týdnů, 1501 pacientů (134 pacient-roků, "person years") dostávajících dávky mirtazapinu do 60 mg a 850 pacientů (79 pacient-roků, "person years") dostávajících placebo. 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, s doplněním nežádoucích účinků ze spontánního hlášení. Frekvence nežádoucích účinků ze spontánního hlášení jsou založeny na hlášeních těchto účinků v klinických studiích. Frekvence nežádoucích účinků ze spontánního hlášení, které nebyly pozorovány případy 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)
--------------------------	-------------------------	------------------------------	--------------------------------------	-------------------------------------	--

Poruchy krve a lymfatického systému					Útlum kostní dřeně (granulocytopenie, agranulocytóza, aplastická anémie, trombocytopenie), eozinofilie
Endokrinní poruchy					Nepřiměřená sekrece antidiuretického hormonu, hyperprolaktinémie (a související projevy galaktorea a gynekomastie)
Poruchy metabolismu a výživy	Přírůstek tělesné hmotnosti ¹ , zvýšená chuť k jídlu ¹				Hyponatrémie
Psychiatrické poruchy		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
Poruchy nervového systému	Ospalost ^{1,4} , sedace ^{1,4} , bolest hlavy ²	Letargie ¹ , závrať, třes, amnézie ⁷	Parestézie ² , neklidné nohy, 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, zvýšené slinění
Poruchy jater a žlučových cest				Zvýšená aktivita transamináz v séru	
Poruchy kůže a podkožní tkáně		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 otok ¹ , únava			Generalizovaný edém, lokální edém
Vyšetření					Zvýšená hladina kreatininázy

¹ V klinických studiích se tyto účinky vyskytly statisticky významně častěji při léčbě mirtazapinem, nežli s placebem.

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

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

⁴ N.B. redukce dávky obecně nevede k nižší ospalosti/sedaci, ale může ohrozit účinnost antidepressiv.

⁵ Obecně při léčbě antidepressivy, se mohou rozvinout nebo zhoršit úzkost a nespavost (což mohou 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 časné 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: nárůst 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

Stávající zkušenosti z předávkování 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 by pro udržení vitálních funkcí měli dostat příslušnou symptomatickou a podpůrnou léčbu. Mělo by také být sledováno EKG. Doporučuje se zvážit také podání živočišného uhlí nebo výplach žaludku.

Pediatrická populace

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

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Psychoanaleptika, jiná antidepresiva, ATC kód: N06AX11

Mechanismus účinku / farmakodynamické účinky

Mirtazapin je centrálně působící presynaptický α_2 -antagonista, který zvyšuje centrální noradrenergní a serotonergní přenos. 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 blokádou α_2 a 5-HT₂ receptorů a R(-) enantiomer blokádou 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, dvojitě zaslepené, placebem kontrolované studie u dětí ve věku od 7 do 18 let s velkou depresivní poruchou (n=259) s použitím flexibilní dávky po dobu prvních 4 týdnů (15-45 mg mirtazapinu) následované fixní dávkou (15, 30 nebo 45 mg mirtazapinu) po dobu dalších 4 týdnů neprokázaly výrazné rozdíly mezi mirtazapinem a placebem u primárních a všech sekundárních cílových ukazatelů. Výrazný nárůst hmotnosti ($\geq 7\%$) byl pozorován u 48,8 % pacientů léčených mirtazapinem, oproti 5,7 % ve skupině s placebem. Často byla pozorována také kopřivka (11,8 % oproti 6,8 %) a hypertriglyceridémie (2,9 % oproti 0 %).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Po perorálním podání se mirtazapin rychle a dobře absorbuje (biologická dostupnost $\approx 50\%$), 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 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 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 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 dvojnásobném systémovém vystavení v porovnání s maximálním terapeutickým vystavením u lidí, došlo u potkanů ke zvýšení postimplantačních ztrát, snížení porodní váhy 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

Krospovidon (typ B)
Mannitol (E421)
Mikrokrystalická celulóza
Aspartam (E951)
Jahodo-guaranové aroma v prášku
Aroma máty peprné v prášku
Koloidní bezvodý oxid křemičitý
Magnesium-stearát

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

PVC/polyamid/Al/polyester blistr

30 (5x6) a 90 (15x6) tablet

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Orion Corporation
Orionintie 1
FI-02200 Espoo
Finsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

Mirtor 15 mg tablety dispergovatelné v ústech: 30/414/06-C
Mirtor 30 mg tablety dispergovatelné v ústech: 30/415/06-C
Mirtor 45 mg tablety dispergovatelné v ústech: 30/416/06-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 18. 10. 2006
Datum posledního prodloužení registrace: 16. 3. 2011

10. DATUM REVIZE TEXTU

7. 10. 2021