

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Mirtazapin Viatris 30 mg tablety dispergovatelné v ústech
Mirtazapin Viatris 45 mg tablety dispergovatelné v ústech

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tableta dispergovatelná v ústech obsahuje 30 nebo 45 mg mirtazapinu.

Pomocná látka se známým účinkem:

Jedna tableta dispergovatelná v ústech obsahuje aspartam 6 nebo 9 mg v jedné tabletě.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta dispergovatelná v ústech

30 mg: bílá a kulatá tableta, označená kódem „37" na jedné straně a písmenem „A" na druhé straně.
45 mg: bílá a kulatá tableta, označená kódem „38" na jedné straně a písmenem „A" na druhé straně.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Léčba depresivních epizod u dospělých.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Dospělí

Účinná dávka se obvykle pohybuje mezi 15 mg a 45 mg; zahajovací dávka je 15 mg nebo 30 mg. Účinek přípravku se obvykle projeví po 1-2 týdnech léčby. Léčba odpovídající dávkou by se měla pozitivně projevit během 2-4 týdnů. Pokud není odpověď dostatečná, lze dávky zvýšit až na dávku maximální. Pokud během 2-4 týdnů nedojde k žádné odpovědi, je třeba léčbu ukončit.

Pacienty s depresí je nutné léčit dostatečně dlouho (nejméně však 6 měsíců), aby se zajistila úplná kontrola onemocnění.

Léčbu mirtazapinem se doporučuje ukončovat 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

Clearance mirtazapinu může být u pacientů se středně závažnou až závažnou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu < 40 ml/min) snížena. Tuto skutečnost je nutné brát v úvahu při předepisování mirtazapinu této skupině pacientů (viz bod 4.4).

Porucha funkce jater

Clearance mirtazapinu může být u pacientů s poruchou funkce jater snížena. Tuto skutečnost je nutné brát v úvahu při předepisování mirtazapinu této skupině pacientů, zejména pak těm se závažnou poruchou funkce jater, protože u těchto pacientů nejsou s podáváním přípravku zkušenosti (viz bod 4.4).

Pediatrická populace

Mirtazapin by neměl být používán pro léčbu dětí a dospívajících do 18 let, neboť účinnost přípravku se ve dvou krátkodobých klinických studiích neprokázala (viz bod 5.1) a protože existují bezpečnostní rizika (viz body 4.4, 4.8 a 5.1).

Způsob podání

Poločas eliminace mirtazapinu je 20-40 hodin a proto je vhodné užívat mirtazapin v jedné denní dávce. Měl by být užíván přednostně v jednorázové dávce večer před spaním.

Přípravek Mirtazapin Viatrix je možné také podávat ve dvou rozdělených dávkách (ráno a večer s tím, že případná vyšší dávka se podává večer před spaním).

Tablety se užívají perorálně. Tableta se rychle rozpadá a je možné ji spolknout bez zapití vodou.

4.3 Kontraindikace

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

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

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Pediatrická populace

Přípravek Mirtazapin Viatrix by neměl být používán pro léčbu 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 ve srovnání s těmi, kterým bylo podáváno placebo. Jestliže je však na základě klinické potřeby rozhodnuto o léčbě, pak by pacient měl být pečlivě monitorován pro výskyt sebevražedných symptomů. Navíc chybí 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 souvisí se zvýšeným rizikem sebevražedných myšlenek, sebepoškození a sebevraždy (příhody související se sebevraždou). Riziko přetrvává, dokud nedojde k významné remisi onemocnění. Jelikož se zlepšení nemusí během prvních několika týdnů léčby projevit, měli by být pacienti pečlivě sledováni, dokud se takové zlepšení stavu neprojeví. Obecná klinická zkušenost je, že riziko sebevraždy se může v časných fázích zotavování zvýšit.

Pacienti s anamnézou příhody související se sebevraždou nebo pacienti s významným stupněm sebevražedných představ před zahájením léčby mají vyšší riziko sebevražedných myšlenek nebo pokusů o sebevraždu a měli by být během léčby pečlivě monitorováni. Metaanalýza placebem kontrolovaných klinických studií antidepresiv u dospělých pacientů s psychiatrickými poruchami prokázala ve srovnání s placebem zvýšené riziko sebevražedného chování u pacientů do 25 let léčených antidepresivy.

Pacienti by měli být během léčby (obzvláště pak v úvodních fázích léčby a po změně dávkování) pod pečlivým dohledem, zejména pak pacienti s vysokým rizikem. Pacienti (a osoby o ně pečující) by měli být upozorněni na nutnost sledování případného zhoršení klinického stavu, výskytu sebevražedného chování nebo sebevražedných myšlenek a neobvyklých změn v chování a na to aby v případě výskytu těchto symptomů okamžitě vyhledali lékařskou pomoc.

Vzhledem k riziku sebevraždy by zvláště v počátcích léčby mělo být v souladu se správným léčebným postupem dáno pacientovi pouze nejmenší množství mirtazapinu, aby se snížilo riziko předávkování.

Útlum kostní dřeně

U pacientů užívajících mirtazapin byl pozorován útlum kostní dřeně, který se obvykle projevuje jako granulocytopenie nebo agranulocytóza. V klinických studiích s mirtazapinem byla ve vzácných případech hlášena reverzibilní agranulocytóza. V postmarketingovém sledování byly u mirtazapinu ve velmi vzácných případech hlášeny případy agranulocytózy, většinou reverzibilní, ale v některých případech smrtelné. Smrtelné případy se většinou týkaly pacientů nad 65 let. Ošetřující lékař musí pozorně sledovat výskyt příznaků svědčících o možné infekci, jako je například horečka, bolest v krku, stomatitida a jiné a v případě výskytu uvedených příznaků musí být léčba ukončena a musí být vyšetřen úplný krevní obraz.

Žloutenka

Při výskytu žloutenky je třeba léčbu přerušit.

Stavy vyžadující dohled

U níže uvedených pacientů se musí přípravek podávat s opatrností a za pečlivého dohledu:

- pacienti s epilepsií a organickým mozkovým syndromem: Ačkoli podle klinických zkušeností jsou epileptické záchvaty v průběhu léčby mirtazapinem vzácné, stejně jako jiná antidepresiva musí být mirtazapin u pacientů se záchvaty v anamnéze nasazován opatrně. Léčba musí být ukončena u všech pacientů, u nichž se objeví záchvaty nebo u nichž se četnost záchvatů zvýší,
- pacienti s poruchou funkce jater: Po perorálním podání 15 mg mirtazapinu byla clearance mirtazapinu u pacientů s mírnou až středně závažnou poruchou funkce jater snížena o přibližně 35 % ve srovnání s osobami s normální funkcí jater. Průměrná plazmatická koncentrace mirtazapinu se zvýšila o přibližně 55 %.
- pacienti s poruchou funkce ledvin: Po perorálním podání 15 mg mirtazapinu byla clearance

mirtazapinu u pacientů se středně závažnou (clearance kreatininu < 40 ml/min) a závažnou (clearance kreatininu ≤ 10 ml/min) poruchou funkce ledvin snížena o přibližně 30 % respektive 50 % ve srovnání se zdravými osobami. Průměrná plazmatická koncentrace mirtazapinu se zvýšila o přibližně 55 % respektive 115 %. Při porovnání pacientů s mírnou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu < 80 ml/min) a normální populací nebyly nalezeny významné rozdíly.

- pacienti s onemocněním srdce jako například poruchy vedení, angina pectoris nebo nedávný infarkt myokardu, který vyžaduje běžná bezpečnostní opatření a opatrnost při souběžném podávání jiných léčivých přípravků.
- pacienti s nízkým krevním tlakem.
- pacienti s cukrovkou: U pacientů s cukrovkou mohou antidepresiva ovlivnit kontrolu hladiny cukru v krvi. Je možné, že bude nezbytné upravit dávkování inzulínu a/nebo perorálních antidiabetik. Doporučuje se pacienta monitorovat.

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

- U pacientů se schizofrenií či jinými psychotickými poruchami léčenými antidepresivy může dojít k zhoršení psychotických symptomů a rovněž se mohou zintenzivnit paranoidní myšlenky.
- Při léčbě depresivní fáze bipolární poruchy může dojít ke změně fáze na manickou. Pacienti s anamnézou mánie/hypománie by měli být pečlivě sledováni, mirtazapin by měl být vysazen u všech pacientů, kteří vstupují do manické fáze.
- I když mirtazapin nezpůsobuje závislost, podle postmarketingových sledování může někdy náhlé ukončení dlouhodobé léčby vyvolat příznaky z vysazení. Většina příznaků je mírná a spontánně sama vymizí. Mezi různými hlášenými příznaky z vysazení byly nejčastěji hlášeny závratě, agitovanost, úzkost, bolesti hlavy a nevolnost. Přestože byly hlášeny jako příznaky z vysazení, mohou souviset se základním onemocněním. Jak je uvedeno v bodu 4.2, je doporučováno snižovat dávku mirtazapinu postupně.
- Opatrnosti je třeba u pacientů s poruchami močení, způsobené například hypertrofií prostaty a u pacientů s akutním glaukomem s úzkým (uzavřeným) úhlem a zvýšeným nitroočním tlakem (přestože je pouze malá pravděpodobnost komplikací v důsledku slabé anticholinergní aktivity mirtazapinu).
- Akatizie/psychomotorický neklid: Používání antidepresiv bylo spojeno s rozvojem akatizie, charakterizované subjektivním nepříjemným nebo obtěžujícím pocitem neklidu a potřeby se často pohybovat s neschopností stát nebo sedět v klidu. K tomuto častěji dochází v prvních týdnech léčby. U pacientů s těmito symptomy může být další zvyšování dávky škodlivé.
- Prodloužení QT intervalu: Po uvedení mirtazapinu na trh byly hlášeny případy prodlouženého QT intervalu, 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 prodloužený QT interval, včetně současného podávání přípravků prodlužujících QTc interval (viz body 4.5 a 4.9). Je třeba opatrnosti, pokud je mirtazapin předepsán pacientům s diagnostikovaným kardiovaskulárním onemocněním nebo mají v rodinné anamnéze prodloužení QT intervalu a při současném užívání jiných léčivých přípravků, o kterých se soudí, že prodlužují QTc interval.

Hyponatrémie

Hyponatrémie, pravděpodobně v důsledku nepřiměřené sekrece antidiuretického hormonu (SIADH) byla velmi vzácně hlášena u pacientů léčených mirtazapinem. U rizikových pacientů, tj zejména

u starších pacientů a pacientů léčených přípravky snižujícími hladinu sodíku, je třeba dbát opatrnosti.

Serotoninový syndrom

Interakce se serotonergními látkami: serotoninový syndrom se může rozvinout, pokud jsou selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (SSRI) podávány spolu s jinými serotonergními látkami (viz bod 4.5). Příznaky serotoninového syndromu mohou zahrnovat hypertermii, rigiditu, myoklonus, autonomní nestabilitu, s možnými rychlými změnami vitálních parametrů, změny psychického stavu zahrnující zmatenost, podrážděnost a extrémní agitovanost vedoucí až k deliriu či komatu. Opatrnost a pozornější klinické sledování jsou zapotřebí, pokud jsou tyto účinné látky používány v kombinaci s mirtazapinem. Pokud dojde k uvedeným příznakům, je nutné léčbu mirtazapinem ukončit a zahájit podpůrnou symptomatickou léčbu. Z postmarketingových sledování vyplývá, že serotoninový syndrom se u pacientů léčených výlučně mirtazapinem objevuje jen velmi vzácně (viz bod 4.8).

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.

Starší pacienti

Starší pacienti jsou často citlivější, zvláště k nežádoucím účinkům antidepresiv. V průběhu klinických studií s mirtazapinem nebylo hlášení nežádoucích účinků u starších pacientů častější než u jiných věkových skupin.

Aspartam

Tablety přípravku Mirtazapin Viatris obsahují aspartam, který je zdrojem fenylalaninu. Jedna tableta s 30 mg nebo 45 mg mirtazapinu obsahuje 3,36 mg nebo 5,04 mg fenylalaninu. Aspartam je při perorálním podání hydrolyzován v gastrointestinálním traktu. Jedním z hlavních produktů hydrolyzy je fenylalanin. Může být škodlivý pro pacienty s fenylketonurií.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Farmakodynamické interakce

- Mirtazapin nesmí být podáván současně s inhibitory monoaminoxidázy (MAO) nebo během dvou týdnů po ukončení léčby inhibitory MAO. Stejně tak musí uplynout alespoň 2 týdny od vysazení mirtazapinu než mohou být pacienti léčení inhibitory MAO (viz bod 4.3).
Navíc, stejně jako u SSRI, může současné podávání serotonergních látek (L-tryptofan, triptany, tramadol, linezolid, methylenová modř, SSRI, venlafaxin, lithium a přípravky s obsahem třezalky tečkované – *Hypericum perforatum*) vést k výskytu serotonergních příznaků (serotoninovému syndromu, viz bod 4.4). Pokud se tyto látky kombinují s mirtazapinem, je třeba dbát opatrnosti a pacienta blíže klinicky sledovat.
- Mirtazapin může zvyšovat sedativní vlastnosti benzodiazepinů a jiných sedativních

léčivých látek (zejména antipsychotik, antihistaminik typu antagonistů H₁, opiátů). Při předepisování těchto léků s mirtazapinem je nutná opatrnost.

- Mirtazapin může způsobit zesílení tlumivých nežádoucích účinků alkoholu na centrální nervovou soustavu. Pacientům by mělo být doporučeno, aby během léčby mirtazapinem nepožívali alkoholické nápoje.
- Mirtazapin v dávce 30 mg jednou denně způsoboval malý, avšak statisticky významný nárůst INR u pacientů léčených warfarinem. Při vyšších dávkách mirtazapinu nelze vyloučit výraznější účinek. V případě souběžné léčby warfarinem a mirtazapinem je vhodné pravidelně sledovat INR.
- Při současném užívání léčivých přípravků, které prodlužují QTc interval (např. některá antipsychotika nebo antibiotika), může být zvýšené riziko prodlouženého QT intervalu a/nebo ventrikulárních arytmií (např. torsades de pointes).

Farmakokinetické interakce

- Karbamazepin a fenytoin, induktory enzymu CYP3A4, zvyšují clearance mirtazapinu přibližně dvojnásobně, což má za následek pokles plazmatických koncentrací mirtazapinu o 60 % respektive 45 %. Po přidání karbamazepinu nebo některého jiného induktoru jaterního metabolismu (jako je například rifampicin) k léčbě mirtazapinem může být nezbytné zvýšit dávku mirtazapinu. Po vysazení léčby takovým léčivým přípravkem může být nutné dávku mirtazapinu snížit.
- Současné podávání silného inhibitoru CYP3A4 ketokonazolu zvyšovalo maximální plazmatické koncentrace mirtazapinu přibližně o 40 % a plochu pod křivkou AUC přibližně o 50 %.
- Při současném podávání cimetidinu (slabého inhibitoru CYP1A2, CYP2D6 a CYP3A4) se může plazmatická koncentrace mirtazapinu zvýšit o více než 50 %. Jestliže je mirtazapin podáván současně se silným inhibitorem CYP3A4, inhibitory HIV proteázy, azolovými antimykotiky, erythromycinem, cimetidinem nebo nefazodonem, je třeba dbát opatrnosti a případně snížit dávku mirtazapinu.
- V interakčních studiích mirtazapin neovlivňoval farmakokinetiku 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 neprokázaly zvýšené riziko vrozených vad. Studie na zvířatech neprokázaly jakékoliv teratogenní účinky, které by měly klinický význam, byly nicméně pozorovány příznaky toxického vlivu na vývoj plodu (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.

Při předepisování těhotným ženám je třeba dbát opatrnosti. Pokud je mirtazapin podáván až do

narození nebo těsně před narozením, doporučuje se novorozence monitorovat pro případ rozvoje příznaků z vysazení.

Kojení

Studie na zvířatech a omezené údaje o použití u lidí prokázaly vylučování mirtazapinu do mateřského mléka pouze ve velmi malých množstvích. Při rozhodování, zda pokračovat/přerušit kojení nebo pokračovat/přerušit léčbu mirtazapinem by měl být zvážen přínos kojení pro dítě versus přínos léčby mirtazapinem pro matku.

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 zhoršit koncentraci a bdělost (zejména na počátku léčby). Pokud k tomu dojde, měli by se pacienti vyvarovat potencionálně nebezpečných činností vyžadujících bdělost a dobrou koncentraci, jako například řízení motorových vozidel nebo obsluha strojů.

4.8 Nežádoucí účinky

Pacienti trpící depresí vykazují řadu příznaků spojených se samotným onemocněním. Je proto někdy obtížné zjistit, které příznaky jsou důsledkem samotného onemocnění a které důsledkem léčby mirtazapinem.

Souhrn bezpečnostního profilu

Nejčastěji hlášené nežádoucí účinky, vyskytující se u více než 5 % pacientů léčených mirtazapinem v randomizovaných, placebem-kontrolovaných studiích (viz níže) zahrnovaly somnolenci, sedaci, sucho v ústech, zvýšení tělesné hmotnosti, zvýšení chuti k jídlu, závratě a únavu.

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 na pacientech (včetně indikací jiných než depresivní porucha), byly vyhodnoceny na nežádoucí účinky mirtazapinu. Metaanalýza zahrnovala 20 studií s plánovanou dobou léčby až 12 týdnů, zahrnujících celkem 1501 pacientů (134 pacientoroků), kteří dostávali mirtazapin v dávce až 60 mg a 850 pacientů (79 pacientoroků), kteří dostávali placebo. Rozšíření fází těchto studií bylo vyloučeno pro zachování srovnatelnosti s léčbou placebem.

Tabulka 1 ukazuje kategorizovaný výskyt nežádoucích účinků, které se v klinických studiích vyskytly statisticky významně častěji během léčby mirtazapinem, než při podávání placeba a zahrnuje i spontánní hlášení nežádoucích účinků. Frekvence výskytu nežádoucích účinků ze spontánních hlášení jsou založeny na počtu hlášení těchto příhod během klinických studií. Četnost nežádoucích účinků ze spontánních hlášení, které se ale nevyskytly v

žádné randomizované, placebem- kontrolované studii byla klasifikována jako „není známo“.

Tabulka 1: Nežádoucí účinky mirtazapinu

Třída orgánového systému	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 příznaky galaktorea a gynekomastie)
Poruchy metabolismu a výživy	Zvýšení tělesné hmotnosti ¹ Zvýšení chuti k jídlu ¹				Hyponatremie
Psychiatrické poruchy		Abnormální sny Zmatenost Úzkost ^{2,5} Nespavost ^{3,5}	Noční můry ² Mánie Agitovanost ² Halucinace Psychomotorický neklid (včetně akatizie, hyperkineze)	Agrese	Sebevražedné myšlenky ⁶ Sebevražedné chování ⁶ Somnambulismus
Poruchy nervového systému	Somnolence ^{1,4} Sedace ^{1,4} Bolest hlavy ²	Letargie ¹ Závratě Třes Amnézie ⁷	Parestezie ² Syndrom neklidných nohou Synkopa	Myoklonus	Křeče (poranění) Serotoninový syndrom Orální parestezie Dysartrie
Cévní poruchy		Ortostatická hypotenze	Hypotenze ²		
Gastrointestinální poruchy	Sucho v ústech	Nevolnost ³ Průjem ² Zvracení ² Zácpa ¹	Hypestezie úst	Pankreatitida	Otok úst Zvýšené slinění
Poruchy jater a žlučových cest				Zvýšení hladin jaterních transamináz	
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 Bolest zad ¹			Rhabdomyolýza
Poruchy ledvin a močových cest					Retence moči
Poruchy reprodukčního systému a prsu					Priapismus
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace		Periferní otok ¹ Únava			Generalizovaný edém Lokalizovaný edém
Vyšetření					Zvýšení kreatinkinázy

¹ V klinických studiích k těmto událostem došlo statisticky významně častěji během léčby mirtazapinem než ve skupině s placebem.

² V klinických studiích k těmto událostem došlo během léčby placebem častěji než ve skupině s mirtazapinem, nikoliv však statisticky významně častěji.

³ V klinických studiích k těmto událostem došlo statisticky významně častěji při léčbě placebem, než ve skupině s mirtazapinem.

⁴ Poznámka: snížení dávky obvykle nevede k nižší míře somnolence/sedace, ale může ohrozit antidepresivní účinek.

⁵ Při léčbě antidepresivy obecně, může dojít k rozvoji nebo zhoršení úzkosti a nespavosti (což mohou být příznaky deprese). V rámci léčby mirtazapinem byl hlášen rozvoj či zhoršení úzkosti a nespavosti.

⁶ Případy sebevražedných myšlenek a sebevražedného chování byly hlášeny během léčby mirtazapinem nebo krátce po jeho vysazení (viz bod 4.4)

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

Během klinických hodnocení byly pozorovány dočasné vzestupy hodnot transamináz a gama-glutamyltransferázy (související nežádoucí účinky ale nebyly ve srovnání s placebem při léčbě mirtazapinem statisticky významně častější).

Následující nežádoucí účinky se vyskytly v klinických studiích u dětí s frekvencí časté: 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

4.9 Předávkování

Současné zkušenosti s předávkováním samotným mirtazapinem nasvědčují, že příznaky předávkování jsou obvykle mírné. Byl hlášen útlum centrální nervové soustavy s dezorientací a dlouhodobou sedací spolu s tachykardií a mírnou hypertenzí nebo hypotenzí. Existuje však možnost závažnějších následků (včetně smrtelných příhod) při dávkách mnohem vyšších, než je terapeutická dávka, zejména při předávkování kombinací několika přípravků. V těchto případech bylo také hlášeno prodloužení QT intervalu a torsades de pointes.

Předávkování se léčí podporou základních životních funkcí a symptomaticky. Mělo by být provedeno EKG vyšetření. Je třeba zvážit také podání aktivního 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: Jiná antidepresiva, ATC kód N06AX11

Mechanismus účinku/farmakodynamické účinky

Mirtazapin je presynaptický antagonist receptorů alfa₂, který zvyšuje noradrenergí a serotoninergní

neurotransmisi v centrální nervové soustavě. Zvýšení serotoninergní neurotransmise je výsledkem specifického účinku na receptory 5-HT₁, protože mirtazapin blokuje receptory 5-HT₂ a 5-HT₃. Oba enantiomery mirtazapinu přispívají k antidepresivní aktivitě. Enantiomer S(+) blokuje receptory alfa₂ a 5-HT₂, zatímco enantiomer R(-) blokuje receptory 5-HT₃.

Klinická účinnost a bezpečnost

Antagonistický účinek na histaminové receptory H₁ se považuje za příčinu sedativního působení mirtazapinu. 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 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 slepé, placebem kontrolované studie u dětí ve věku mezi 7 a 18 lety s depresivní poruchou (n = 259) s použitím flexibilního dávkování po dobu prvních 4 týdnů (15-45 mg mirtazapinu) následované fixní dávkou (15, 30 nebo 45 mg mirtazapinu) po dobu dalších 4 týdnů neprokázaly významné rozdíly mezi placebem a mirtazapinem, pokud jde o primární a všechny sekundární sledované parametry. Významné zvýšení tělesné hmotnosti (≥ 7 %) bylo pozorováno u 48,8 % pacientů léčených mirtazapinem ve srovnání s 5,7 % ve skupině s placebem. Kopřivka (11,8 % vs 6,8 %) a hypertriglyceridémie (2,9 % vs 0 %) byly další časté nežádoucí účinky.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Po perorálním podání tablet mirtazapinu je léčivá látka, mirtazapin, rychle a účinně absorbována (biologická dostupnost přípravku je přibližně 50 %) a maximální plazmatické hladiny je dosaženo za přibližně 2 hodiny.

Příjem potravy nemá žádný vliv na farmakokinetiku mirtazapinu.

Distribuce

Mirtazapin se váže na plazmatické proteiny z cca 85 %.

Biotransformace

Hlavními cestami biotransformace jsou demethylace a oxidace, po nichž následuje konjugace. Studie *in vitro* na mikrozomech lidských jater ukázaly, že enzymy cytochromu P450 CYP2D6 a CYP1A2 se účastní tvorby 8-hydroxy metabolitu mirtazapinu, zatímco o enzymu CYP3A4 se předpokládá, že zodpovídá za tvorbu N-demethyl a N-oxid metabolitů. Demethyl metabolit je farmakologicky aktivní a jeho farmakokinetický profil je stejný jako profil nemetabolizovaného léku.

Eliminace

Mirtazapin je téměř kompletně metabolizován a eliminován prostřednictvím moči a stolice během několika dnů.

Střední poločas eliminace je 20 až 40 hodin; příležitostně byly pozorovány delší poločasy až 65 hodin, u mladých mužů byly pozorovány kratší poločasy. Eliminační poločas je dostatečný k tomu, aby umožnil dávkování jedenkrát denně. Ustáleného stavu je dosaženo po 3-4 dnech a přípravek se dále neakumuluje.

Linearita/nelinearita

Mirtazapin má v doporučeném dávkovacím rozmezí lineární farmakokinetiku.

Speciální populace

Clearance mirtazapinu může být snížena u pacientů s poruchou funkce ledvin či jater.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje, založené na běžných farmakologických studiích bezpečnosti, toxicity po opakované dávce, karcinogenity, genotoxicity, hodnocení kancerogenního potenciálu a reprodukční a vývojové toxicity, neprokazují žádné zvláštní riziko u lidí.

Ve studiích reprodukční toxicity na potkanech a králících nebyly pozorovány žádné teratogenní účinky. Při expozici dávkami 2x vyššími než je expozice člověka při maximálním doporučeném dávkování došlo k nárůstu postimplantačních ztrát, poklesu porodní hmotnosti mláďat a sníženému přežívání mláďat během prvních tří dní laktace.

Mirtazapin nejevil známky genotoxicity v sérii testů na genové mutace a poškození chromozomů a DNA. Nádory štítné žlázy, pozorované ve studiích karcinogenity u potkanů a hepatocelulární novotvary, pozorované ve studiích karcinogenity u myší, jsou považovány za druhově specifickou negenotoxickou odpověď na dlouhodobou léčbu vysokými dávkami induktorů jaterních enzymů.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Krospovidon

Mannitol

Mikrokrytalická 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 uchování

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchování.

6.5 Druh obalu a obsah balení

PVC/polyamid/Al/polyester blistr

K dispozici jsou následující velikosti balení
6, 12, 18, 30, 48, 60, 90, 96 a 100 tablet.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení

6.6 Zvláštní upozornění pro likvidaci přípravku

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

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Do 30. 9. 2024

Mylan Ireland Limited
Unit 35/36 Grange Parade
Baldoyle Industrial Estate
Dublin 13
Irsko

Od 1. 10. 2024

Viatrix Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart, Dublin 15
Dublin, Irsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

Mirtazapin Viatrix 30 mg: 30/331/07-C

Mirtazapin Viatrix 45 mg: 30/332/07-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 6. 6. 2007

Datum posledního prodloužení registrace: 24. 8. 2011

10. DATUM REVIZE TEXTU

16. 5. 2024