

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Mirtazapine Grindeks 15 mg tablety dispergovatelné v ústech
Mirtazapine Grindeks 30 mg tablety dispergovatelné v ústech
Mirtazapine Grindeks 45 mg tablety dispergovatelné v ústech

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Mirtazapine Grindeks 15 mg tablety dispergovatelné v ústech

Jedna tableta dispergovatelná v ústech obsahuje 15 mg mirtazapinu.

Pomocná látka se známým účinkem:

Jedna tableta dispergovatelná v ústech obsahuje 1,5 mg aspartamu.

Mirtazapine Grindeks 30 mg tablety dispergovatelné v ústech

Jedna tableta dispergovatelná v ústech obsahuje 30 mg mirtazapinu.

Pomocná látka se známým účinkem:

Jedna tableta dispergovatelná v ústech obsahuje 3 mg aspartamu.

Mirtazapine Grindeks 45 mg tablety dispergovatelné v ústech

Jedna tableta dispergovatelná v ústech obsahuje 45 mg mirtazapinu.

Pomocná látka se známým účinkem:

Jedna tableta dispergovatelná v ústech obsahuje 4,5 mg aspartamu.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta dispergovatelná v ústech.

Mirtazapine Grindeks 15 mg tablety dispergovatelné v ústech

Kulatá, bílá až téměř bílá tableta se zkosenými hranami s vyraženým označením „15“ na jedné straně. Průměr tablety je 7,5 mm.

Mirtazapine Grindeks 30 mg tablety dispergovatelné v ústech

Kulatá, bílá až téměř bílá tableta se zkosenými hranami s vyraženým označením „30“ na jedné straně. Průměr tablety je 9 mm.

Mirtazapine Grindeks 45 mg tablety dispergovatelné v ústech

Kulatá, bílá až téměř bílá tableta se zkosenými hranami s vyraženým označením „45“ na jedné straně. Průměr tablety je 11 mm.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Mirtazapine Grindeks 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 obvykle začne projevovat po 1-2 týdnech léčby. Léčba odpovídající dávkou má navodit příznivou odpověď během 2-4 týdnů. Pokud není odpověď dostatečná, lze dávku zvýšit až na dávku maximální. Nedostaví-li se odpověď během dalších 2-4 týdnů, má být léčba ukončena.

Pacienti s depresí mají být léčeni dostatečnou dobu, 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 pod pečlivým dohledem zvyšovat, 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 studováni (viz bod 4.4).

Pediatrická populace

Mirtazapin nemá být používán u dětí a dospívajících do 18 let věku, protože jeho účinnost nebyla ve dvou krátkodobých klinických studiích prokázána (viz bod 5.1) a protože existují bezpečnostní rizika (viz body 4.4, 4.8 a 5.1).

Způsob podání

Biologický poločas mirtazapinu je 20-40 hodin, a proto je mirtazapin vhodný pro podávání jednou denně. Pokud možno má se užívat v jedné večerní dávce před spaním. Mirtazapin může být podáván také ve dvou rozdělených dávkách (jedna ráno a jedna večer, vyšší dávka má být užitá večer).

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

4.3 Kontraindikace

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

Užívání společně s inhibitory monoaminoxidázy (IMAO) (viz bod 4.5).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Pediatrická populace

Mirtazapin nemá být používán k léčbě dětí a dospívajících do 18 let. Sebevražedné chování (pokusy 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 než u těch, kterým bylo podáváno placebo. Jestliže je však na základě klinické potřeby rozhodnuto o léčbě pacienta mladšího 18 let, pak má být pacient pečlivě sledován pro výskyt sebevražedných příznaků.

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 klinické zhoršení

Deprese je spojena se zvýšeným rizikem sebevražedných myšlenek, sebepoškození a sebevraždy. Riziko přetrvává, dokud nedojde k významné remisi onemocnění. Jelikož se zlepšení nemusí během několika prvních týdnů léčby projevit nebo se projeví později, musí být pacienti pečlivě sledováni, dokud k takovému zlepšení nedojde. Je obecnou klinickou zkušeností, že riziko sebevraždy se může v časných fázích léčby zvýšit.

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

Pacienti léčení antidepresivou, a zejména ti s vysokým rizikem sebevražedného chování, mají být v úvodních fázích léčby a v případech změn dávkování pečlivě sledováni. Pacienti (a jejich pečovatelé) mají být poučeni, aby si všímali známek zhoršení klinického stavu, výskytu sebevražedného chování/myšlenek nebo jiných změn v chování a aby v případě výskytu těchto známek okamžitě vyhledali lékařskou pomoc.

Vzhledem k riziku sebevraždy má být zvláště v počátcích léčby v souladu se správným léčebným postupem předepsáno pouze nejmenší možné množství přípravku Mirtazapine Grindeks tablety dispergovatelné v ústech, aby se snížilo riziko předávkování.

Útlum kostní dřevě

U pacientů užívajících mirtazapin byl pozorován útlum kostní dřevě, který se obvykle projevoval 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 fatální. Fatální případy se většinou týkaly pacientů starších 65 let. Ošetřující lékař proto musí pozorně sledovat výskyt příznaků jako je horečka, bolest v krku, stomatitida nebo jiné příznaky infekce; v případě výskytu uvedených příznaků musí být léčba ukončena a musí být vyšetřen krevní obraz.

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.

Žloutenka

Při výskytu žloutenky je třeba léčbu přerušit.

Stavy vyžadující dohled

Opatrné dávkování a pravidelné a časté kontroly jsou nezbytné:

- u pacientů s epilepsií a organickým postižením mozku: 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 s opatrností. Léčba musí být ukončena, pokud se u pacienta objeví záchvaty nebo v případě zvýšení četnosti záchvatů.
- u pacientů s poruchou funkce jater: Po perorálním podání 15 mg mirtazapinu byla clearance mirtazapinu u pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce jater snížena o přibližně

35 % ve srovnání s osobami s normální funkcí jater. Průměrná plazmatická koncentrace mirtazapinu se zvýšila o přibližně 55 %.

- u pacientů s poruchou funkce ledvin: Po jednorázovém perorálním podání 15 mg mirtazapinu byla clearance mirtazapinu u pacientů se středně těžkou (clearance kreatininu <40 ml/min) a těžkou (clearance kreatininu \leq 10 ml/min) poruchou funkce ledvin snížena přibližně o 30 % a 50 % v porovnání se zdravými osobami. Průměrná plazmatická koncentrace mirtazapinu se zvýšila přibližně o 55 % a 115 %. Při porovnání pacientů s lehkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu <80 ml/min) a kontrolní skupinou nebyly nalezeny významné rozdíly.
- u pacientů s onemocněním srdce jako například poruchy vedení vzruchu, angina pectoris a nedávný infarkt myokardu, u kterých jsou vyžadována běžná opatření a opatrnost při současném podávání jiných léčivých přípravků.
- u pacientů s nízkým krevním tlakem.
- u pacientů s onemocněním diabetes mellitus: U pacientů s onemocněním diabetes mellitus mohou antidepresiva změnit kontrolu glykemie. Je možné, že bude nezbytné upravit dávkování inzulínu a/nebo perorálních antidiabetik. Doporučuje se pečlivé monitorování.

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

- U pacientů se schizofrenií či jinými psychotickými poruchami léčenými antidepresivy může dojít ke zhoršení psychotických příznaků a rovněž se mohou zintenzivnit paranoidní myšlenky.
- Při léčbě depresivní fáze bipolární poruchy může dojít ke změně fáze na manickou. Pacienti s mánií/hypománií v anamnéze mají být pečlivě sledováni. Mirtazapin má být vysazen u pacientů, kteří vstupují do manické fáze.
- I když mirtazapin nezpůsobuje závislost, podle postmarketingových sledování může náhlé ukončení dlouhodobé léčby někdy vyvolat příznaky z vysazení. Většina příznaků je mírná a přechodná. Mezi různými hlášenými příznaky z vysazení byly nejčastěji hlášeny závrať, agitovanost, úzkost, bolest hlavy a nauzea. Přestože byly hlášeny jako příznaky z vysazení, je třeba mít na paměti, že 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 sedět nebo stát v klidu. K tomu častěji dochází v prvních týdnech léčby. U pacientů s těmito příznaky může být další zvyšování dávky škodlivé.
- Po uvedení mirtazapinu na trh byly hlášeny případy prodloužení 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 prodloužení QT intervalu, včetně současného podávání přípravků prodlužujících QTc interval (viz bod 4.5 a bod 4.9). Je třeba opatrnosti, pokud je mirtazapin předepsán pacientům s diagnostikovaným kardiovaskulárním onemocněním nebo prodloužením QT intervalu v rodinné anamnéze a při současném užívání jiných léčivých přípravků, o nichž je známo, že prodlužují QT interval.

Hyponatremie

V souvislosti s užíváním mirtazapinu byla velmi vzácně hlášena hyponatremie, pravděpodobně způsobená nepřiměřenou sekrecí antidiuretického hormonu (SIADH). Je nutná opatrnost u rizikových pacientů, jako jsou starší pacienti a pacienti současně léčení přípravky, o nichž je známo, že způsobují hyponatremii.

Serotoninový syndrom

Interakce se serotonergními látkami: serotoninový syndrom se může rozvinout, pokud jsou selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (SSRI) podávány současně s jinými serotonergními léčivými přípravky (viz bod 4.5). Příznaky serotoninového syndromu mohou zahrnovat hypertermii, rigiditu, myoklonus, autonomní nestabilitu s možnými rychlými změnami vitálních parametrů, změny mentálního stavu zahrnující zmatenost, podrážděnost a extrémní agitovanost vedoucí až k deliriu či

kómatu. Pokud jsou tyto léčivé látky užívány společně s mirtazapinem, je třeba opatrnost a pečlivé klinické sledování. Jestliže se uvedené příznaky objeví, má být léčba mirtazapinem ukončena a má být zahájena podpurná symptomatická léčba.

Z postmarketingových sledování vyplývá, že serotoninový syndrom se u pacientů léčených pouze mirtazapinem objevuje jen velmi vzácně (viz bod 4.8).

Starší pacienti

Starší pacienti jsou často citlivější, zvláště k nežádoucím účinkům antidepresiv. Během klinických studií s mirtazapinem nebyly nežádoucí účinky u starších pacientů hlášeny častěji než u jiných věkových skupin.

Aspartam

Jedna 15mg tableta dispergovatelná v ústech obsahuje 1,5 mg aspartamu.

Jedna 30mg tableta dispergovatelná v ústech obsahuje 3 mg aspartamu.

Jedna 45mg tableta dispergovatelná v ústech obsahuje 4,5 mg aspartamu.

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

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Farmakodynamické interakce

- Mirtazapin nemá být podáván spolu s inhibitory MAO nebo v průběhu dvou týdnů po ukončení léčby inhibitory MAO. Naopak u pacientů léčených mirtazapinem musí uplynout dva týdny, než může být zahájena léčba MAO (viz bod 4.3).
- Podobně jako u SSRI může současné podávání jiných serotonergních léčivých látek (L-tryptofan, triptany, tramadol, linezolid, methylenová modř, SSRI, venlafaxin, lithium a přípravky s třezalkou tečkovanou – *Hypericum perforatum*) vést k výskytu účinků spojených se serotoninem (serotoninový syndrom, viz bod 4.4). Při kombinaci těchto léčivých látek s mirtazapinem je nutná opatrnost a pečlivé klinické sledování.
- Mirtazapin může zesilovat sedativní účinky benzodiazepinů a ostatních sedativ (zejména antipsychotik, antagonistů H₁ receptorů, opioidů). Proto je při současné preskripci těchto léčivých přípravků s mirtazapinem nutná opatrnost.
- Mirtazapin může zvýšit tlumivý účinek alkoholu na centrální nervový systém. Proto je třeba pacientům doporučit, aby se vyhýbali současné konzumaci alkoholických nápojů.
- Mirtazapin v dávce 30 mg jednou denně vedl u pacientů léčených warfarinem k malému, ale statisticky významnému zvýšení mezinárodního normalizovaného poměru (INR). Vzhledem k tomu, že při vyšších dávkách nelze vyloučit výraznější účinek mirtazapinu, je vhodné v případě společné léčby warfarinem a mirtazapinem monitorovat INR.
- Při současném užívání léčivých přípravků, které prodlužují QTc interval (např. některá antipsychotika a antibiotika), může být zvýšené riziko prodloužení QT intervalu a/nebo ventrikulárních arytmií (např. *torsades de pointes*).

Farmakokinetické interakce

- Karbamazepin a fenytoin, induktory CYP3A4, zvyšují clearance mirtazapinu dvojnásobně s následným snížením průměrné plazmatické koncentrace mirtazapinu o 60 %, resp. 45 %. Pokud je karbamazepin nebo jiný induktor jaterního metabolismu (např. rifampicin) podáván současně s mirtazapinem, může být nutné zvýšit dávku mirtazapinu. Pokud je léčba tímto léčivým přípravkem ukončena, může být nutné snížení dávky mirtazapinu.
- Současné podávání ketokonazolu, silného inhibitoru CYP3A4, zvyšuje maximální plazmatickou koncentraci mirtazapinu přibližně o 40 % a AUC přibližně o 50 %.
- Pokud je cimetidin (slabý inhibitor CYP1A2, CYP2D6 a CYP3A4) podáván současně s mirtazapinem, může se střední plazmatická koncentrace mirtazapinu zvýšit o více než 50 %. Je nutná opatrnost a dávka má být snížena, pokud je mirtazapin podáván současně se silným inhibitorem CYP3A4, inhibitory HIV proteázy, azolovými antimykotiky, erythromycinem, cimetidinem nebo nefazodonem.

- Interakční studie neprokázaly žádné relevantní farmakokinetické účinky při současné léčbě mirtazapinem s paroxetinem, amitriptylinem, risperidonem nebo lithiem.

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 kongenitálních malformací. Studie na zvířatech neprokázaly žádné klinicky významné teratogenní účinky, nicméně byla pozorována reprodukční toxicita (viz bod 5.3).

Při předepisování mirtazapinu těhotným ženám je nutná opatrnost. Pokud je mirtazapin užíván až do porodu nebo krátce před ním, je doporučeno postnatální sledování novorozence pro možné příznaky z vysazení.

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 žádné studie zkoumající vztah mezi PPHN a léčbou mirtazapinem, nelze s ohledem na mechanismus účinku (zvýšení koncentrace serotoninu) potenciální riziko vyloučit.

Kojení

Studie na zvířatech a omezená data o použití u člověka prokázaly, že se mirtazapin do mateřského mléka vylučuje ve velmi malém množství. Rozhodnutí o pokračování nebo ukončení kojení nebo pokračování nebo ukončení léčby mirtazapinem musí být učiněno s ohledem na 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 zhoršit koncentraci a pozornost (zejména na počátku léčby). Pokud k tomu dojde, mají se pacienti vyhýbat potenciálně nebezpečným činnostem vyžadujícím náležitou koncentraci a pozornost, jako je řízení dopravních prostředků nebo obsluha strojů.

4.8 Nežádoucí účinky

Pacienti s 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, závrať 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 u pacientů (včetně indikací jiných než depresivní porucha) byly vyhodnoceny s ohledem 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. Aby bylo možné zachovat srovnání s placebem, byly následné fáze u těchto studií vyloučeny.

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 nežádoucích účinků během klinických studií. Frekvence nežádoucích účinků ze spontánních hlášení, které se v žádné randomizované, placebem kontrolované studii nevyskytly, byla klasifikována 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					<ul style="list-style-type: none"> ▪ Útlum kostní dřeně (granulocytopenie, agranulocytóza, aplastická anémie trombocytopenie) ▪ Eozinofilie
Endokrinní poruchy					<ul style="list-style-type: none"> ▪ Nepřiměřená sekrece antidiuretického hormonu ▪ Hyperprolaktinemie (a související příznaky – galaktorea a gynekomastie)
Poruchy metabolismu a výživy	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zvýšení tělesné hmotnosti¹ ▪ Zvýšení chuti k jídlu¹ 				<ul style="list-style-type: none"> ▪ Hyponatremie
Psychiatrické poruchy		<ul style="list-style-type: none"> ▪ Abnormální sny ▪ Zmatenost ▪ Úzkost^{2,5} ▪ Insomnie^{3,5} 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Noční můry² ▪ Mánie ▪ Agitovanost² ▪ Halucinace ▪ Psychomotorický neklid (včetně akatizie, hyperkineze) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Agrese 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Sebevražedné myšlenky⁶ ▪ Sebevražedné chování⁶ ▪ Somnambulismus
Poruchy nervového systému	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Somnolence^{1,4} ▪ Sedace^{1,4} ▪ Bolest hlavy¹ 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Letargie¹ ▪ Závrať ▪ Třes ▪ Amnézie 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Paresthezie² ▪ Syndrom neklidných nohou ▪ Synkopa 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Myoklonus 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Konvulze (epileptické záchvaty) ▪ Serotoninový syndrom ▪ Orální paresthezie ▪ Dysartrie
Cévní poruchy		<ul style="list-style-type: none"> ▪ Ortostatická hypotenze 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Hypotenze² 		
Gastrointestinální poruchy	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Sucho v ústech 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Nausea³ ▪ Průjem² ▪ Zvracení² ▪ Zácpa¹ 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Orální hypestezie 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Pankreatitida 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Otok v ústech ▪ Zvýšené slinění
Poruchy jater a žlučových cest				<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zvýšení hladiny jaterních aminotransferáz v séru 	

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 kůže a podkožní tkáně		<ul style="list-style-type: none"> ▪ Exantém² 			<ul style="list-style-type: none"> ▪ Stevensův-Johnsonův syndrom ▪ Bulózní dermatitida ▪ Erythema multiforme ▪ Toxická epidermální nekrolýza ▪ Léková reakce s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS)
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně		<ul style="list-style-type: none"> ▪ Artralgie ▪ Myalgie ▪ Bolest zad¹ 			<ul style="list-style-type: none"> ▪ Rhabdomyolýza
Poruchy ledvin a močových cest					<ul style="list-style-type: none"> ▪ Retence moči
Poruchy reprodukčního systému a prsu					<ul style="list-style-type: none"> ▪ Priapismus
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace		<ul style="list-style-type: none"> ▪ Periferní edém¹ ▪ Únava 			<ul style="list-style-type: none"> ▪ Generalizovaný edém ▪ Lokalizovaný edém
Vyšetření					<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zvýšení hladiny kreatininázy

¹ V klinických studiích se tyto nežádoucí účinky objevily statisticky významně častěji během léčby mirtazapinem než ve skupině s placebem.

² V klinických studiích se tyto nežádoucí účinky objevily během léčby placebem častěji než ve skupině s mirtazapinem, nikoliv však statisticky významně častěji.

³ V klinických studiích se tyto nežádoucí účinky objevily statisticky významně častěji při léčbě placebem než ve skupině s mirtazapinem.

⁴ Poznámka: snížení dávky obvykle nevede k menší somnolenci/sedaci, ale může ohrozit antidepresivní účinek.

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

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

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

V laboratorních hodnoceních klinických studií bylo pozorováno přechodné zvýšení aminotransferáz a gama-glutamyltransferázy (související nežádoucí účinky ale nebyly hlášeny staticky významně častěji při léčbě mirtazapinem než ve skupině s placebem).

Pediatrická populace

Následující nežádoucí účinky byly často pozorovány v klinických studiích u dětí: nárůst tělesné hmotnosti, kopřivka a hypertriglyceridemie (viz také bod 5.1).

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím webového formuláře

sukl.gov.cz/nezadouciucinky, případně na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 49/48

100 00 Praha 10

email: farmakovigilance@sukl.gov.cz

4.9 Předávkování

Současné zkušenosti s předávkováním samotným mirtazapinem ukazují, že příznaky jsou obvykle mírné. Byl hlášen útlum centrální nervové soustavy s dezorientací a prodlouženou sedací, doprovázený tachykardií a lehkou hypertenzí nebo hypotenzí. Je zde ale riziko 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 QT intervalu a *torsades de pointes*.

V případě předávkování má být zahájena příslušná symptomatická a podpurná léčba pro udržení vitálních funkcí. Také má být sledováno EKG. Rovněž se doporučuje zvážit podání aktivního uhlí nebo výplach žaludku.

Pediatrická populace

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

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

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

Mechanismus účinku / Farmakodynamické účinky

Mirtazapin je centrálně působící presynaptický α_2 -antagonista, který zvyšuje centrální noradrenergí a serotonergní neurotransmisi. Posílení serotonergní neurotransmise je specificky modulováno prostřednictvím 5-HT₁ receptorů, protože 5-HT₂ a 5-HT₃ receptory jsou mirtazapinem blokovány. Předpokládá se, že se na antidepresivním účinku podílejí oba enantiomery mirtazapinu: S(+) enantiomer blokádu α_2 a 5-HT₂ receptorů a R(-) enantiomer blokádu 5-HT₃ receptorů.

Klinická účinnost a bezpečnost

Příčinou sedativních vlastností mirtazapinu je jeho antagonistické působení na histaminové H₁ receptory. Mirtazapin prakticky nevykazuje 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 supraterapeutickou dávku 75 mg. Lineární e-max modelování naznačuje, že prodloužení QTc intervalu zůstalo pod hranicí klinické významnosti (viz bod 4.4).

Pediatrická populace

Dvě randomizované dvojité zaslepené placebem kontrolované studie u dětí ve věku mezi 7 a 18 lety s depresivní poruchou (n=259) při užívání flexibilní dávky (15-45 mg mirtazapinu) během prvních 4 týdnů a následně fixní dávky (15, 30 nebo 45 mg mirtazapinu) po dobu dalších 4 týdnů neprokázaly signifikantní rozdíly mezi mirtazapinem a placebem v primárním a všech sekundárních cílových parametrech. Signifikantní nárůst tělesné hmotnosti ($\geq 7\%$) byl pozorován u 48,8 % subjektů léčených mirtazapinem v porovnání s 5,7 % ve skupině s placebem. Často byla také hlášena kopřivka (11,8 % vs 6,8 %) a hypertriglyceridemie (2,9 % vs 0 %).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Po perorálním podání se mirtazapin rychle a dobře absorbuje (biologická dostupnost ~50%), maximální plazmatické hladiny je dosaženo přibližně za 2 hodiny. Příjem potravy nemá žádný vliv na farmakokinetiku mirtazapinu.

Distribuce

Vazba mirtazapinu na bílkoviny krevní plazmy je přibližně 85%.

Biotransformace

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

Eliminace

Mirtazapin je ve velké míře metabolizován a eliminován prostřednictvím moči a stolice během několika dnů. Střední poločas eliminace je 20-40 hodin. V ojedinělých případech byl zaznamenán delší poločas až 65 hodin; u mladých mužů byl pozorován kratší poločas. Poločas eliminace je dostačující k doporučení dávkování jedenkrát denně. Ustáleného stavu je dosaženo za 3-4 dny, poté k další akumulaci nedochází.

Linearita/nelinearita

V rámci doporučeného dávkovacího rozmezí je farmakokinetika mirtazapinu lineární.

Zvláštní skupiny pacientů

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

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

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

Ve studiích reprodukční toxicity u laboratorních potkanů a králíků nebyly pozorovány teratogenní účinky. Při systémové expozici dávkám dvakrát vyšším, než je maximální terapeutická dávka pro člověka, došlo u potkanů ke zvýšení postimplantačních ztrát, poklesu porodní hmotnosti a ke snížení přežití mláďat během prvních tří dnů laktace.

Mirtazapin nejevil známky genotoxicity v sérii testů na genové mutace a poškození chromozomů a DNA. Nádory štítné žlázy u potkanů a hepatocelulární novotvary u myši pozorované ve studiích kancerogenity jsou považovány za druhově specifické negenotoxické odpovědi spojené s dlouhodobým podáváním vysokých dávek induktorů jaterních enzymů.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Mannitol (E 421)
Mikrokrystalická celulóza
Krospovidon
Koloidní bezvodý oxid křemičitý
Částečně substituovaná hyprolosa
Aspartam (E 951)
Pomerančové aroma
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 teplotní podmínky uchovávání. Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Mirtazapine Grindeks 15 mg a 30 mg tablety dispergovatelné v ústech
– oPA/Al/PVC//Al blistr obsahující 28, 30, 50, 56, 60 nebo 100 tablet.

Mirtazapine Grindeks 45 mg tablety dispergovatelné v ústech
– oPA/Al/PVC//Al blistr obsahující 30 nebo 100 tablet.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

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

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

AS GRINDEKS
Krustpils iela 53
Rīga, LV-1057
Lotyšsko
Tel: +371 67083205
E-mail: grindeks@grindeks.com

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

Mirtazapine Grindeks 15 mg tablety dispergovatelné v ústech: 30/438/23-C
Mirtazapine Grindeks 30 mg tablety dispergovatelné v ústech: 30/439/23-C
Mirtazapine Grindeks 45 mg tablety dispergovatelné v ústech: 30/440/23-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 24. 2. 2026

10. DATUM REVIZE TEXTU

24. 2. 2026