

Sp. zn. sukls298523/2021

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Mirzaten Oro Tab 15 mg tablety dispergovatelné v ústech
Mirzaten Oro Tab 30 mg tablety dispergovatelné v ústech
Mirzaten Oro Tab 45 mg tablety dispergovatelné v ústech

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tableta dispergovatelná v ústech obsahuje mirtazapinum 15 mg, 30 mg nebo 45 mg.

Pomocné látky se známým účinkem:

Tableta dispergovatelná v ústech 15 mg:

Jedna tableta dispergovatelná v ústech obsahuje 35,62 mg laktosy, 4,9-13,8 mg sorbitolu a 1,6 mg aspartamu.

Tableta dispergovatelná v ústech 30 mg:

Jedna tableta dispergovatelná v ústech obsahuje 71,25 mg laktosy, 9,9-27,7 mg sorbitolu a 3,2 mg aspartamu.

Tableta dispergovatelná v ústech 45 mg:

Jedna tableta dispergovatelná v ústech obsahuje 106,87 mg laktosy, 14,8-41,5 mg sorbitolu a 4,8 mg aspartamu.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta dispergovatelná v ústech.

Bílé, kulaté, bikonvexní tablety dispergovatelné v ústech.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Mirzaten Oro Tab 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 má 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 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 středně těžkou až těžkou poruchou funkce ledvin může být clearance mirtazapinu snížena (clearance kreatininu < 40 ml/min). To je nutno brát v úvahu při předepisování přípravku Mirzaten Oro Tab této skupině pacientů (viz bod 4.4).

Porucha funkce jater

U pacientů s poruchou funkce jater může být clearance mirtazapinu snížena. To je nutno brát v úvahu při předepisování přípravku Mirzaten Oro Tab této skupině pacientů, zejména u těžké poruchy funkce jater, neboť pacienti s těžkou poruchou funkce jater nebyli studováni (viz bod 4.4).

Pediatrická populace

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

Způsob podání

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

Přípravek Mirzaten Oro Tab je možno podávat také ve dvou rozdělených dávkách (jednou ráno a jednou večer, kdy 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 mirtazapinu společně s inhibitory monoaminoxidázy (MAO) (viz bod 4.5).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Pediatrická populace

Přípravek Mirzaten Oro Tab nemá 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 antidepresivy v porovnání s těmi, kteří byli léčeni placebem. Nicméně jestliže je na základě klinické potřeby přesto rozhodnuto o léčbě, pak má být pacient pečlivě sledován pro výskyt sebevražedných symptomů. Navíc 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, sebepoškození 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 nedorazí. Je obecnou klinickou zkušeností, že riziko sebevraždy se může zvýšit v časných stádiích uzdravování.

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 mají 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 na pacienty, a zvláště na ty, u kterých může doprovázet terapii vysoké riziko, zvláště v počátcích léčby a po změnách dávkování. Pacienti (a ošetřovatelé pacientů) mají 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 má být zvláště v počátcích léčby vydáno pacientovi, v souladu se správnou péčí o pacienta, pouze malé množství přípravku Mirzaten Oro Tab, aby se snížilo riziko předávkování.

Útlum kostní dřene

Při podávání mirtazapinu byl zaznamenán útlum kostní dřene, 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 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 přípravek Mirzaten Oro Tab nasazován s opatrností u pacientů s anamnézou záchvatů. Léčba má být přerušena u pacientů, u kterých se záchvaty objevily, nebo kde došlo ke zvýšení počtu záchvatů.
- poruchou funkce jater: po jednorázové perorální dávce 15 mg mirtazapinu, byla u pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce jater clearance mirtazapinu snížena přibližně o 35 % v porovnání s osobami s normální jaterní funkcí. Průměrná plazmatická koncentrace mirtazapinu byla zvýšena přibližně o 55 %.
- poruchou funkce ledvin: po jednorázové perorální dávce 15 mg mirtazapinu pacientům se středně těžkou (clearance kreatininu < 40 ml/min) a těžkou (clearance kreatininu \leq 10 ml/min) poruchou funkce ledvin byla clearance kreatininu snížena přibližně o 30 % a 50 % v porovnání s normálními pacienty. Průměrná plazmatická koncentrace mirtazapinu byla zvýšena přibližně o 55 % a 115 %. Nebyly nalezeny žádné signifikantní rozdíly mezi pacienty s lehkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu < 80 ml/min) v porovnání s kontrolní skupinou.
- onemocněním srdce, jako např. převodní poruchy, angina pectoris a infarkt myokardu v nedávné době, v tom případě je třeba učinit běžná opatření a pečlivě podávat souběžně užívané léky.
- nízkým krevním tlakem.
- diabetem mellitem: U pacientů s diabetem mohou antidepresiva změnit kontrolu glykemie. Dávka insulínu a/nebo perorálních antidiabetik může vyžadovat úpravu a je doporučováno pečlivé monitorování.

Stejně jako v případě jiných antidepresiv, je zapotřebí opatrnost:

- 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 afektivní poruchy může dojít k přechodu do manické fáze. Pacienti s anamnézou mánie/hypománie mají být pečlivě monitorováni. U pacientů, kteří vstoupí do manické fáze, má být léčba mirtazapinem ukončena.
- Přestože 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, strach, bolest hlavy a nevolnost. Přestože byly označeny za příznaky z vysazení, má být na paměti, že mohou být příznaky probíhajícího onemocnění. Jak bylo uvedeno v bodě 4.2, je doporučováno vysazovat léčbu mirtazapinem postupně.
- Pozornost má být věnována pacientům s poruchami močení, jako je hypertrofie prostaty, a pacientům s akutním glaukomem s úzkým úhlem a zvýšeným intraokulárním tlakem (je zde malá šance výskytu potíží, protože přípravek Mirzaten Oro Tab 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, torsade de pointes, ventrikulární tachykardie a náhlé smrti. Většina těchto hlášení se objevila v souvislosti s předávkováním nebo u pacientů s dalšími rizikovými faktory pro prodloužení intervalu QT, včetně souběžného podávání přípravků prodlužujících interval QT (viz body 4.5 a 4.9). Je třeba opatrnost, pokud je přípravek Mirzaten Oro Tab předepsán pacientům se známým kardiovaskulárním onemocněním nebo prodloužením intervalu QT v rodinné anamnéze a při souběžném užívání jiných léčivých přípravků, o kterých se soudí, že prodlužují interval QT.

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 u tohoto pacienta již nikdy znovu zahájena.

Hyponatremie

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

Serotoninový syndrom

Interakce se serotonergními léky: serotoninový syndrom se může objevit, pokud jsou selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (SSRI) podávány v kombinaci s ostatními serotonergními léčivými přípravky (viz bod 4.5). Příznaky serotoninového syndromu mohou být hypertermie, rigidita, myoklonus, autonomní nestabilita s možnými rychlými výkyvy vitálních funkcí, změny mentálního stavu, které zahrnují zmatenost, podrážděnost a extrémní agitovanost s vývojem k deliriu a kómatu. Obezřetnost a důsledné klinické monitorování je potřeba v případě, že jsou tyto léčivé látky kombinovány s mirtazapinem. Pokud se uvedené příznaky objeví, má se přerušit léčba mirtazapinem a zahájit podpůrná symptomatická léčba. Z postmarketingové zkušenosti vyplývá, že serotoninový syndrom se u pacientů, kteří jsou léčeni pouze mirtazapinem, objevuje velmi vzácně (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.

Pomocné látky

Přípravek Mirzaten Oro Tab obsahuje laktosu. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktosy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukosy a galaktosy nemají tento přípravek užívat.

Přípravek Mirzaten Oro Tab obsahuje sorbitol. Je nutno vzít v úvahu aditivní účinek současně podávaných přípravků s obsahem sorbitolu (nebo fruktosy) a příjem sorbitolu (nebo fruktosy) potravou. Obsah sorbitolu v léčivých přípravcích pro perorální podání může ovlivnit biologickou dostupnost jiných současně podávaných léčivých přípravků užívaných perorálně.

Přípravek Mirzaten Oro Tab obsahuje aspartam. Aspartam je zdrojem fenylalaninu. Může být škodlivý pro pacienty s fenylketonurií.

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. Na druhou stranu musí uplynout dva týdny, než pacienti léčení mirtazapinem mohou být léčení inhibitory MAO (viz bod 4.3).
- Navíc, shodně jako u SSRI, společné podání spolu s dalšími serotonergními léčivými látkami (L-tryptofan, triptany, buprenorfin, tramadol, linezolid, methylenová modř, SSRI, venlafaxin, lithium a přípravky s třezalkou tečkovanou – *Hypericum perforatum*) může vést k výskytu nežádoucích účinků spojených se serotoninem (serotoninový syndrom: viz bod 4.4). V případě, že jsou tyto léčivé látky užívány společně s mirtazapinem, doporučuje se opatrnost a je nutné pečlivé klinické sledování.
- Mirtazapin může 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 alkoholickým nápojům, pokud užívají mirtazapin.
- Mirtazapin dávkován po 30 mg jednou denně způsobuje malé, ale statisticky významné zvýšení INR u osob léčených warfarinem. Jelikož nemůže být vyloučeno, že s vyšší dávkou mirtazapinu dochází ke zřetelnějšímu účinku, je vhodné monitorovat INR v případě společné léčby warfarinem a mirtazapinem.
- Při souběžném užívání léčivých přípravků, které prodlužují interval QT (např. některá antipsychotika nebo antibiotika), může být zvýšené riziko prodloužení intervalu QT a/nebo ventrikulárních arytmií (např. torsade de pointes).

Farmakokinetické interakce

- Karbamazepin a fenytoin, induktory CYP3A4, zvyšují clearance mirtazapinu přibližně dvojnásobně s následným snížením průměrné plazmatické 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.
- Souběžné podávání silného inhibitory 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 střední plazmatická koncentrace mirtazapinu vzrůst více než o 50 %. Je nutná opatrnost a dávka má být snížena, pokud je mirtazapin podáván se silnými inhibitory CYP3A4, inhibitory proteázy HIV, azolových antimykotik, erythromycinu, cimetidinu nebo nefazodonu.
- Ve studiích interakce neovlivňovala souběžná léčba mirtazapinem farmakokinetiku souběžně podávaného paroxetinu, amitriptylinu, risperidonu nebo lithia.

Pediatrická populace

Studie interakcí byly provedeny pouze u dospělých.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Omezené údaje o podávání mirtazapinu těhotným ženám nenaznačují zvýšené riziko kongenitálních malformací. Studie 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, pokud je přípravek předepisován těhotným ženám. Pokud je přípravek Mirzaten Oro Tab užíván do porodu nebo krátce před porodem, je doporučeno postnatální sledování novorozence pro možné příznaky z vysazení.

Kojení

Pokusy u zvířat a limitovaná data u člověka ukázala, že je mirtazapin vylučován do mateřského mléka jen ve velmi malém množství. Rozhodnutí, zda pokračovat/nepokračovat v kojení nebo pokračovat/nepokračovat v léčbě přípravkem Mirzaten Oro Tab, má být učiněno na podkladě zvážení přínosu kojení pro dítě a přínosu léčby přípravkem Mirzaten Oro Tab pro ženu.

Fertilita

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

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Mirzaten Oro Tab má malý nebo mírný vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje. Přípravek Mirzaten Oro Tab může narušit schopnost koncentrace a pozornost (zvláště v počáteční fázi léčby). Léčení pacienti se 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. Je proto někdy obtížné zjistit, které příznaky jsou způsobeny samotným onemocněním, a které léčbou přípravkem Mirzaten Oro Tab.

Souhrn bezpečnostního profilu

Nejčastěji hlášené nežádoucí účinky v randomizovaných placebem kontrolovaných studiích vyskytující se u více než 5 % pacientů léčených mirtazapinem (viz níže) jsou ospalost, sedace, sucho v ústech, zvýšení tělesné hmotnosti, zvýšení chuti k jídlu, závrať a únava.

V souvislosti s léčbou mirtazapinem byly hlášeny závažné kožní nežádoucí účinky, včetně Stevensova-Johnsonova syndromu (SJS), toxické epidermální nekrolýzy (TEN), lékové reakce s eozinofilii a systémovými příznaky (DRESS), bulózní dermatitidy a erythema multiforme (viz bod 4.4).

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Všechny randomizované placebem kontrolované studie (včetně indikací jiných než epizody depresivní poruchy) 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“) užívajících dávky mirtazapinu do 60 mg a 850 pacientů (79 pacient-roků, „person years“) užívajících placebo.

Rozšíření fází těchto studií bylo vyloučeno pro zachování komparability s léčbou placebem.

Tabulka 1 ukazuje kategorizaci nežádoucích účinků, které se vyskytly v klinických studiích statisticky významně častěji během léčby mirtazapinem oproti placebo a doplněné o nežádoucí účinky ze spontánního hlášení. Frekvence nežádoucích účinků ze spontánního hlášení jsou založené na míře hlášení těchto událostí v klinických studiích. Frekvence nežádoucích účinků ze spontánního hlášení, které nebyly pozorovány v randomizovaných placem kontrolovaných patientských studiích s mirtazapinem, 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
<i>Poruchy krve a lymfatického systému</i>					- Útlum kostní dřeně (granulocytopenie, agranulocytóza, aplastická anémie, trombocytopenie) - Eosinofilie
<i>Endokrinní poruchy</i>					- Nepřiměřená sekrece antidiuretického hormonu - Hyperprolaktinémie (a související projevy galaktorea a gynekomastie)
<i>Poruchy metabolismu a výživy</i>	- Nárůst tělesné hmotnosti ¹ - Zvýšená chuť k jídlu ¹				- Hyponatremie
<i>Psychiatrické poruchy</i>		- Abnormální sny - Zmatenost - Úzkost ^{2,5} - Nespavost ^{3,5}	- Noční můry ² - Mánie - Agitovanost ² - Halucinace - Psychomotorický neklid (vč. akatizie, hyperkineze)	- Agrese	- Sebevražedné představy ⁶ - Sebevražedné chování ⁶ - Somnambulismus
<i>Poruchy nervového systému</i>	- Ospalost ^{1,4} - Sedace ^{1,4} - Bolest hlavy ²	- Letargie ¹ - Závrat' - Třes - Amnézie ⁷	- Parestézie ² - Pocity neklidných nohou - Synkopa	- Myoklonus	- Křeče (poranění) - Serotoninový syndrom - Orální parestézie - Dysartrie
<i>Cévní poruchy</i>		- Ortostatická hypotenze	- Hypotenze ²		
<i>Gastrointestinální poruchy</i>	- Sucho v ústech	- Nevolnost ³ - Průjem ² - Zvracení ² - Zácpa ¹	- Orální hypestézie	- Pankreatitida	- Otok v ústech - Zvýšená tvorba slin

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

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

⁵ Obecně při léčbě antidepresivy, 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 Během léčby mirtazapinem nebo časně po ukončení léčby byly hlášeny případy sebevražedných představ a sebevražedného chování (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 častěji pozorovány v klinických studiích u dětí: přírůstek tělesné hmotnosti, kopřivka a hypertriglyceridemie (viz také bod 5.1).

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

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

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: <http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek>

4.9 Předávkování

Symptomy

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 lehkou 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 torsade de pointes.

Léčba

Pacienti s předávkováním mají pro udržení vitálních funkcí dostat příslušnou symptomatickou a podpůrnou léčbu. Má být sledováno EKG. Doporučuje se zvážit také podání živočišného 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: jiná antidepresiva, ATC kód: NO6AX11

Mechanismus účinku/farmakodynamické účinky

Mirtazapin je centrálně působící presynaptický α_2 -antagonista, který zvyšuje centrální noradrenergí a serotonergní přenos. Posílení serotonergního přenosu je specificky modulováno prostřednictvím 5-HT₁ receptorů, protože 5-HT₂ 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 proti histaminovým H₁ receptorům. 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 při použití pravidelné dávky 45 mg a supratherapeutické dávky 75 mg. Lineární modelování e-max naznačovalo, že prodloužení QTc intervalu zůstalo pod prahem pro klinicky významné prodloužení (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 koncových bodech. Signifikantní přírůstek tělesné hmotnosti ($\geq 7\%$) byl pozorován u 48,8 % subjektů léčených mirtazapinem v porovnání s 5,7 % v placebové větvi. Často byla také hlášena kopřivka (11,8 % vs. 6,8 %) a hypertriglyceridemie (2,9 % vs. 0 %).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Po perorálním podání přípravku Mirzaten Oro Tab se léčivá látka 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 umožňuje, aby stačilo 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, nebyly pozorovány teratogenní účinky. Při dvojnásobném systémovém vystavení v porovnání s maximálním terapeutickým vystavením u lidí, došlo u potkanů ke zvýšení postimplantačních ztrát, snížení porodní váhy mláďat a ke snížení přežití mláďat potkanů 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

monohdrát laktosy
ethylcelulosa
mannitol (E 421)
sorbitol (E 420)
krospovidon
koloidní hydratovaný oxid křemičitý
pomorančové aroma (obsahující maltodextriny, oxidovaný kukuřičný škrob)
aspartam (E 951)
magnesium-stearát

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

5 let

6.4 Zvláštní opatření pro uchování

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchování.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Odtrhovatelý jednodávkový (OPA/Al/PVC//Al) blistr.

Velikosti balení: 6, 10, 12, 14, 18, 20, 28, 30, 48, 50, 56, 60, 70, 90, 96, 100, 100x1, 180 tablet dispergovatelných v ústech.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

Mirzaten Oro Tab 15 mg: 30/757/07-C

Mirzaten Oro Tab 30 mg: 30/758/07-C

Mirzaten Oro Tab 45 mg: 30/759/07-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 19. 12. 2007

Datum posledního prodloužení registrace: 28. 5. 2013

10. DATUM REVIZE TEXTU

20. 1. 2022

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