

## SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

### 1. NÁZOV LIEKU

Mirzaten Q-Tab 15 mg  
Mirzaten Q-Tab 30 mg  
Mirzaten Q-Tab 45 mg  
orodispergovateľné tablety

### 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jedna orodispergovateľná tableta obsahuje 15 mg, 30 mg alebo 45 mg mirtazapínu.

*Pomocné látky so známym účinkom:*

#### Mirzaten Q-Tab 15 mg

Jedna orodispergovateľná tableta obsahuje 35,62 mg laktózy, 4,9 - 13,8 mg sorbitolu a 1,6 mg aspartámu.

#### Mirzaten Q-Tab 30 mg

Jedna orodispergovateľná tableta obsahuje 71,25 mg laktózy, 9,9 - 27,7 mg sorbitolu a 3,2 mg aspartámu.

#### Mirzaten Q-Tab 45 mg

Jedna orodispergovateľná tableta obsahuje 106,87 mg laktózy, 14,8 - 41,5 mg sorbitolu a 4,8 mg aspartámu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

### 3. LIEKOVÁ FORMA

Orodispergovateľná tableta.

Biele, okrúhle, bikonvexné orodispergovateľné tablety.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikácie

Mirzaten Q-Tab je indikovaný dospelým na liečbu epizód veľkej depresie.

#### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

##### Dávkovanie

##### Dospelí

Účinná denná dávka je obvykle medzi 15 a 45 mg; začiatková dávka je 15 alebo 30 mg.

Účinok mirtazapínu sa zvyčajne začne prejavovať po 1 - 2 týždňoch liečby. Liečba primeranou dávkou má navodiť pozitívnu odpoveď v priebehu 2 - 4 týždňov. Ak sa nedostaví dostatočná odpoveď, dávku je možno zvýšiť až na maximálnu dávku. Ak sa nedostaví odpoveď v priebehu ďalších 2 - 4 týždňov, liečba sa má ukončiť.

Pacienti s depresiou musia byť liečení počas dostatočne dlhej doby, najmenej 6 mesiacov, aby sa zaistilo, že u nich nepretrvávajú žiadne príznaky.

Liečbu mirtazapínom sa odporúča ukončiť postupne, aby sa predišlo príznakom z vysadenia (pozri časť 4.4).

#### Starší

Odporúčaná dávka je rovnaká ako u dospelých. U starších pacientov sa má dávka zvyšovať opatrne pod starostlivým dohľadom, aby sa dosiahla uspokojivá a bezpečná odpoveď.

#### Porucha funkcie obličiek

Pacienti so stredne závažnou až závažnou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu < 40 ml/min) môžu mať znížený klírens mirtazapínu. Pri predpisovaní Mirzaten Q-Tab tejto skupine pacientov treba vziať túto skutočnosť do úvahy (pozri časť 4.4).

#### Porucha funkcie pečene

Pacienti s poruchou funkcie pečene môžu mať znížený klírens mirtazapínu. Túto skutočnosť treba vziať do úvahy pri predpisovaní Mirzaten Q-Tab tejto skupine pacientov, najmä so závažnou poruchou funkcie pečene, nakoľko pacienti so závažnou poruchou funkcie pečene sa neskúmali (pozri časť 4.4).

#### Pediatrická populácia

Mirzaten Q-Tab sa nesmie používať na liečbu detí a dospievajúcich mladších ako 18 rokov, pretože v dvoch krátkodobých klinických štúdiách nebola preukázaná účinnosť (pozri časť 5.1) a z bezpečnostných dôvodov (pozri časti 4.4, 4.8 a 5.1).

#### Spôsob podávania

Biologický polčas mirtazapínu je 20 - 40 hodín, a preto je Mirzaten Q-Tab vhodný na podávanie jedenkrát denne. Prednostne sa má užívať v jednej večernej dávke pred spaním.

Mirzaten Q-Tab sa môže užívať aj v dvoch rozdelených dávkach (jedna ráno a jedna večer, pričom vyššia dávka sa má užiť večer).

Tablety sa majú užívať perorálne. Tablety sa rýchlo rozpadnú a môžu sa prehltnúť bez tekutiny.

### **4.3 Kontraindikácie**

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1. Súbežné užívanie mirtazapínu a inhibítorov monoaminoxidázy (MAO) (pozri časť 4.5).

### **4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní**

#### Pediatrická populácia

Mirzaten Q-Tab sa nemá používať na liečbu detí a dospievajúcich mladších ako 18 rokov.

Samovražedné správanie (pokusy o samovraždu a samovražedné myšlienky) a hostilita (predovšetkým agresia, protichodné správanie a hnev) boli v klinických štúdiách častejšie pozorované medzi deťmi a dospievajúcimi liečenými antidepresívami, než u pacientov, ktorí dostávali placebo. Ak sa rozhodnutie o liečbe založené na objektívnej potrebe predsa len urobí, pacient má byť starostlivo sledovaný kvôli výskytu samovražedných príznakov. Navyše, chýbajú dlhodobé údaje o bezpečnosti u detí a dospievajúcich týkajúce sa rastu, dospievania a kognitívneho a behaviorálneho vývoja.

#### Samovražda/samovražedné myšlienky alebo klinické zhoršenie

Depresia je spojená s nárastom rizika samovražedných myšlienok, sebapoškodzovania a samovraždy (udalosti súvisiace so samovraždou). Toto riziko pretrváva až kým sa nedostaví podstatné zlepšenie stavu. Nakoľko počas niekoľkých prvých týždňov liečby alebo aj dlhšie nemusí nastať zlepšenie stavu, je potrebné aby boli pacienti starostlivo sledovaní, až kým sa zlepšenie neprejaví. Všeobecná klinická skúsenosť je taká, že v prvých fázach liečby môže narastať riziko samovraždy.

Je známe, že u pacientov, ktorí sa v minulosti pokúsili o samovraždu a u takých, ktorí vykazovali výrazný stupeň identifikovania sa s predstavou samovraždy pred začatím liečby, existuje väčšie riziko samovražedných myšlienok alebo pokusov o samovraždu, a preto majú byť počas liečby starostlivo sledovaní. Meta-analýza placebom kontrolovaných klinických skúšaní antidepresívnych liekov u dospelých pacientov s psychiatrickými poruchami preukázala zvýšené riziko samovražedného správania s antidepresívami v porovnaní s placebom u pacientov mladších ako 25 rokov.

Pacientov, obzvlášť s vysokým rizikom suicidálnych myšlienok, je potrebné hlavne na začiatku liečby antidepresívami a po zmene dávkovania starostlivo monitorovať. Pacienti (a opatrovatelia pacientov) majú byť upozornení na nevyhnutnosť monitorovať akékoľvek klinické zhoršenie, samovražedné správanie alebo myšlienky a nezvyčajné zmeny v správaní a vyhľadať lekársku pomoc okamžite po tom ako sa takéto príznaky objavia.

Vzhľadom na riziko samovraždy, najmä na začiatku liečby, sa má dať pacientovi len najmenšie množstvo orodispergovateľných tabliet Mirzatenu Q-Tab, aby sa znížilo riziko predávkovania, v súlade so správnou starostlivosťou o pacienta.

#### Útlm kostnej drene

Počas liečby mirtazapínom bol zaznamenaný útlm kostnej drene, ktorý sa zvyčajne prejavoval granulocytopéniou alebo agranulocytózou. V zriedkavých prípadoch bola v klinických štúdiách s mirtazapínom hlásená reverzibilná agranulocytóza. V období po uvedení na trh, bola v súvislosti s mirtazapínom veľmi zriedkavo hlásená agranulocytóza, zväčša reverzibilná, ale v niektorých prípadoch fatálna. Fatálne prípady sa vo väčšine prípadov týkali pacientov starších ako 65 rokov. Lekár má venovať pozornosť príznakom, ako sú horúčka, bolesti hrdla, stomatitída a iné prejavy infekcie. Ak sa objavia tieto príznaky, liečba sa má prerušiť a má sa vyšetriť krvný obraz.

#### Žltáčka

Pri výskyte žltacky sa má liečba prerušiť.

#### Stavy, ktoré vyžadujú sledovanie

Opatrné dávkovanie ako aj starostlivé sledovanie je potrebné u pacientov s:

- epilepsiou a organickým mozgovým syndrómom: Hoci klinická skúsenosť naznačuje, že epileptické záchvaty sú počas liečby mirtazapínom zriedkavé, tak ako iné antidepresíva, aj Mirzaten Q-Tab sa má podávať s opatrnosťou pacientom s epileptickými záchvatmi v anamnéze. Ak sa u hociktorého pacienta vyvinú záchvaty alebo sa zvýši ich frekvencia, liečba sa má prerušiť.
- poruchou funkcie pečene: Po jednorazovej perorálnej dávke 15 mg mirtazapínu bol u pacientov s miernou až stredne závažnou poruchou funkcie pečene znížený klírens mirtazapínu o približne 35 % v porovnaní s osobami s normálnou funkciou pečene. Priemerná plazmatická koncentrácia mirtazapínu bola zvýšená približne o 55 %.
- poruchou funkcie obličiek: Po jednorazovej perorálnej dávke 15 mg mirtazapínu pacientom so stredne závažnou (klírens kreatinínu < 40 ml/min) a závažnou (klírens kreatinínu ≤ 10 ml/min) poruchou funkcie obličiek bol klírens kreatinínu znížený približne o 30 % a 50 % v uvedenom poradí, v porovnaní s pacientmi s normálnou funkciou obličiek. Priemerná plazmatická koncentrácia mirtazapínu bola zvýšená približne o 55 % a 115 % v uvedenom poradí. Neboli zaznamenané žiadne výrazné rozdiely medzi pacientmi s miernou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu < 80 ml/min) v porovnaní s kontrolnou skupinou.
- srdcovým ochorením, ako sú poruchy vedenia, angina pectoris alebo nedávny infarkt myokardu, kedy sú potrebné bežné opatrenia a opatrnosť pri súbežnom podávaní iných liekov;
- hypotenziou;
- diabetom mellitus: U diabetických pacientov môžu antidepresíva zmeniť kontrolu glykémie. Môže byť potrebná úprava dávky inzulínu a/alebo perorálnych antidiabetík a odporúča sa starostlivé monitorovanie.

Tak ako pri iných antidepresívach, treba brať do úvahy nasledovné:

- Pri podávaní antidepresív pacientom so schizofréniou alebo inou psychotickou poruchou môže dôjsť k zhoršeniu psychotických príznakov; môže sa zvýšiť intenzita paranoidných myšlienok.
- Pri liečbe depresívnej fázy pri bipolárnej poruche môže dôjsť k prechodu do manickej fázy. Pacienti s mániou/hypomániou v anamnéze majú byť starostlivo monitorovaní. U pacienta, ktorý vstúpi do manickej fázy, má byť liečba mirtazapínom ukončená.

- Aj keď Mirzaten Q-Tab nie je návykový, skúsenosti po uvedení na trh ukazujú, že náhle ukončenie liečby po dlhodobom podávaní môže mať za následok objavenie príznakov z vysadenia. Väčšina príznakov z vysadenia je mierna a spontánne odznieva. Medzi príznaky z vysadenia, ktoré boli najčastejšie hlásené, patrí závrat, agitovanosť, strach, bolesť hlavy a nauzea. Napriek tomu, že boli označené ako príznaky z vysadenia, treba mať na pamäti, že tieto príznaky môžu súvisieť s prebiehajúcim ochorením. Ako bolo uvedené v časti 4.2, liečbu mirtazapínom sa odporúča ukončovať postupne.
- Pozornosť sa má venovať pacientom s poruchami močenia, ako je hypertrofia prostaty a pacientom s akútnym glaukómom so zatvoreným uhlom a zvýšeným intraokulárnym tlakom (aj keď je len malá možnosť výskytu problémov, pretože Mirzaten Q-Tab má len veľmi slabé anticholinergné účinky).
- Akatízia/psychomotorický nepokoj: Užívanie antidepresív sa spája s vývojom akatízie, ktorá je charakterizovaná subjektívne nepríjemným alebo úzkostným nepokojom a potrebou pohybu, často sprevádzanou neschopnosťou vydržať sedieť alebo stáť. Toto sa skôr vyskytuje počas niekoľkých prvých týždňov liečby. U pacientov, u ktorých sa objavia tieto príznaky, môže byť zvýšenie dávky škodlivé.
- Počas používania mirtazapínu po jeho uvedení na trh sa hlásili prípady predĺženia QT intervalu, *torsades de pointes*, ventrikulárnej tachykardie a náhlej smrti. Väčšina hlásení sa objavila v súvislosti s predávkovaním alebo u pacientov s ďalšími rizikovými faktormi pre predĺženie QT intervalu, vrátane súbežného užívania iných liekov, ktoré predlžujú QTc interval (pozri časť 4.5 a časť 4.9). Mirzaten Q-Tab sa má predpisovať s opatrnosťou u pacientov so známym kardiovaskulárnym ochorením alebo rodinnou anamnézou predĺženia QT intervalu a v prípade súbežného užívania iných liekov, ktoré predlžujú QTc interval.

#### Závažné kožné nežiaduce reakcie

V súvislosti s liečbou mirtazapínom boli hlásené závažné kožné nežiaduce reakcie (SCAR, severe cutaneous adverse reactions), vrátane Stevensovho-Johnsonovho syndrómu (SJS), toxickej epidermálnej nekrolýzy (TEN), liekovej reakcie s eozinofiliou a systémovými príznakmi (DRESS, drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms), bulóznej dermatitídy a multiformného erytému, ktoré môžu byť život ohrozujúce alebo smrteľné.

Ak sa vyskytnú prejavy a príznaky naznačujúce tieto reakcie, liečba mirtazapínom sa má ihneď ukončiť.

Ak sa u pacienta vyvinula pri použití mirtazapínu jedna z týchto reakcií, liečba mirtazapínom sa u tohto pacienta už nikdy nesmie znova začať.

#### Hyponatrémia

Hyponatrémia, spôsobená pravdepodobne neprimeranou sekréciou antidiuretického hormónu (SIADH), bola hlásená veľmi zriedkavo v spojení s užívaním mirtazapínu. U rizikových pacientov (ako sú starší pacienti alebo pacienti súbežne liečení liekmi o ktorých je známe, že spôsobujú hyponatrémia) je nutná opatrnosť.

#### Sérotonínový syndróm

Interakcie so sérotonergnými liekmi: Ak sú selektívne inhibítory spätného vychytávania sérotonínu (SSRI) podávané v kombinácii s ostatnými sérotonínernými liekmi, môže sa objaviť sérotonínový syndróm (pozri časť 4.5). Príznaky sérotonínového syndrómu môžu byť: hypertermia, rigidita, myoklónia, autonómna nestabilita s možnými rýchlymi výkyvmi vitálnych funkcií, zmeny mentálneho stavu, ktoré zahŕňajú zmätenosť, podráždenosť a extrémnu agitáciu s vývojom k delíriu a kóme. Ak sú tieto liečivá podávané v kombinácii s mirtazapínom, je potrebná opatrnosť a starostlivejšia klinická kontrola. Pri výskyte takýchto príznakov sa má liečba ukončiť a má sa zahájiť podporná symptomatická liečba. Zo skúseností po uvedení na trh vyplýva, že sérotonínový syndróm sa u pacientov liečených samotným mirtazapínom objavuje veľmi zriedkavo (pozri časť 4.8).

#### Starší

Starší pacienti sú často citlivejší, najmä na nežiaduce účinky súvisiace s antidepresívami. Počas klinických štúdií s mirtazapínom neboli u starších pacientov zaznamenané nežiaduce účinky častejšie ako u iných vekových skupín.

### Pomocné látky

Mirzaten Q-Tab obsahuje laktózu. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkovým deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou nesmú užívať tento liek.

Mirzaten Q-Tab obsahuje sorbitol. Musí sa vziať do úvahy aditívny účinok súbežne podávaných liekov obsahujúcich sorbitol (alebo fruktózu) a príjem sorbitolu (alebo fruktózy) v strave. Obsah sorbitolu v liekoch na perorálne použitie môže ovplyvniť biologickú dostupnosť iných liekov na perorálne použitie podávaných súbežne.

Mirzaten Q-Tab obsahuje aspartám je zdrojom fenylalanínu. Môže byť škodlivý, ak máte fenylketonúriu (skratka PKU z anglického phenylketonuria).

## **4.5 Liekové a iné interakcie**

### *Farmakodynamické interakcie*

- Mirtazapín sa nemá podávať súbežne s inhibítormi MAO alebo počas dvoch týždňov po vysadení liečby inhibítormi MAO (monoaminoxidázy). A taktiež naopak, liečba inhibítormi MAO má začať až dva týždne po ukončení liečby mirtazapínom (pozri časť 4.3).
- Okrem toho, rovnako ako u SSRI, súbežné podávanie spolu s ostatnými liekmi so sérotonergným účinkom (L-tryptofán, triptány, buprenorfín, tramadol, linezolid, metylénová modrá, SSRI, venlafaxín, lítium a prípravky s ľubovníkom bodkovaným – *Hypericum perforatum*) môžu viesť k výskytu nežiaducich účinkov spojených so sérotonínom (sérotonínový syndróm: pozri časť 4.4). Ak sú tieto lieky užívané spoločne s mirtazapínom, odporúča sa opatrnosť a je potrebná starostlivejšia klinická kontrola.
- Mirtazapín môže zvyšovať utlmujúce vlastnosti benzodiazepínov a ostatných sedatív (menovite najmä antipsychotík, antagonistov antihistamínu H1, opioidov). Ak sa takéto lieky predpisujú spolu s mirtazapínom, je potrebná opatrnosť.
- Mirtazapín môže zvyšovať utlmujúce účinky alkoholu na CNS. Preto sa majú pacienti upozorniť, aby sa počas liečby mirtazapínom vyhli konzumácii alkoholických nápojov.
- Mirtazapín v dávkach 30 mg raz denne spôsobuje malé, ale štatisticky významné zvýšenie INR (International Normalized Ratio) u osôb liečených warfarínom. Keďže sa nedá vylúčiť, že vyššie dávky mirtazapínu majú výraznejší účinok, pri súbežnej liečbe warfarínom a mirtazapínom sa odporúča kontrola INR.
- Riziko predĺženia QT intervalu a/alebo ventrikulárnych arytmií (napr. *torsades de pointes*) sa môže zvýšiť pri súbežnom užívaní liekov, ktoré predlžujú QTc interval (napr. niektoré antipsychotiká a antibiotiká).

### *Farmakokinetické interakcie*

- Karbamazepín a fenytoín, induktory CYP3A4, približne dvojnásobne zvyšujú klírens mirtazapínu s následným znížením priemernej plazmatickej koncentrácie mirtazapínu o 60 % a 45 %, v uvedenom poradí. Keď sa pridá karbamazepín alebo iný induktor metabolizmu pečene (ako je napr. rifampicín) k liečbe mirtazapínom, môže byť potrebné zvýšiť dávku mirtazapínu. Ak sa liečba týmito liekmi preruší, môže byť potrebné znížiť dávku mirtazapínu.
- Súbežné podávanie silného inhibítora CYP3A4 ketokonazolu, zvyšuje maximálne plazmatické hladiny približne o 40 % a AUC o 50 %.
- Ak sa súbežne podáva cimetidín (slabý inhibítor CYP1A2, CYP2D6 a CYP3A4) a mirtazapín môže sa priemerná plazmatická koncentrácia mirtazapínu zvýšiť o viac ako 50 %. Pri súbežnom užívaní mirtazapínu so silnými inhibítormi CYP3A4, inhibítormi HIV proteáz, azolovými antimykotikami, erytromycínom, cimetidínom alebo nefazodónom je potrebná opatrnosť a môže byť potrebné zníženie dávky mirtazapínu.
- V interakčných štúdiách sa nepreukázal žiadny významný farmakokinetický účinok mirtazapínu na paroxetín, amitriptylín, risperidón alebo lítium.

## Pediatrická populácia

Interakčné štúdie sa uskutočnili len u dospelých.

### **4.6 Fertilita, gravidita a laktácia**

#### Gravidita

Obmedzené údaje o užívaní mirtazapínu u gravidných žien nenaznačujú riziko kongenitálnych malformácií. V štúdiách na zvieratách sa neukázali žiadne klinicky významné teratogénne účinky, bola však pozorovaná vývojová toxicita (pozri časť 5.3).

Epidemiologické štúdie naznačujú, že použitie SSRI počas tehotenstva, najmä počas pokročilého tehotenstva, môže zvýšiť riziko vzniku perzistujúcej pľúcnej hypertenzie novorodencov (PPHN). Aj keď sa v žiadnych štúdiách neskúmal vzťah medzi PPHN a užívaním mirtazapínu, potenciálne riziko vzniku PPHN pri používaní mirtazapínu nemôže byť vylúčené, vzhľadom na mechanizmus účinku podobný so SSRI (zvýšenie koncentrácie sérotonínu).

Ak sa predpisuje gravidným ženám, je nutná opatrnosť. Ak sa Mirzaten Q-Tab užíva do pôrodu alebo krátko pred pôrodom, odporúča sa postnatálne sledovanie novorodenca, z dôvodu možných príznakov z vysadenia.

#### Dojčenie

Štúdie na zvieratách a limitované dáta z klinických štúdií ukázali, že sa mirtazapín vylučuje do materského mlieka iba v malých množstvách. Rozhodnutie o tom, či pokračovať v dojčení alebo ho prerušiť, alebo pokračovať v liečbe Mirzatenom Q-Tab, alebo ju prerušiť, sa má urobiť na základe zváženia prínosu dojčenia pre dieťa a prínosu liečby Mirzatenom Q-Tab pre matku.

#### Fertilita

Predklinické štúdie reprodukčnej toxicity u zvierat nepreukázali žiadny účinok na fertilitu.

### **4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje**

Mirzaten Q-Tab má mierny alebo stredne silný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Mirzaten Q-Tab môže narušiť koncentráciu a znížiť ostražitosť (najmä na začiatku liečby). Pacienti sa majú, vždy keď pociťujú tento vplyv lieku, vyhnúť vykonávaniu potenciálne nebezpečných činností, vyžadujúcich ostražitosť a dobrú koncentráciu, ako sú vedenie motorového vozidla alebo obsluha strojov.

### **4.8 Nežiaduce účinky**

U depresívnych pacientov sa prejavuje mnoho znakov a príznakov spojených s ochorením samým. Preto je niekedy ťažké určiť, ktoré príznaky sú dôsledkom samotného ochorenia a ktoré dôsledkom liečby Mirzatenom Q-Tab.

#### Súhrn bezpečnostného profilu

Najčastejšie hlásenými nežiaducimi účinkami v randomizovaných placebom kontrolovaných štúdiách (pozri nižšie), vyskytujúcich sa u viac ako 5 % pacientov liečených mirtazapínom sú ospalosť, sedácia, sucho v ústach, zvýšenie telesnej hmotnosti, zvýšenie chuti do jedla, závrat a únava.

V súvislosti s liečbou mirtazapínom boli hlásené závažné kožné nežiaduce reakcie (SCAR) vrátane Stevensovho-Johnsonovho syndrómu (SJS), toxickéj epidermálnej nekrolýzy (TEN), liekovej reakcie s eozinofiiliou a systémovými príznakmi (DRESS), bulóznej dermatitídy a multiformného erytému (pozri časť 4.4).

#### Zoznam nežiaducich účinkov uvedený v tabuľke

Všetky randomizované placebom kontrolované štúdie (vrátane indikácií iných ako veľkých depresívnych porúch) boli vyhodnotené na nežiaduce účinky mirtazapínu. Meta-analýza zahŕňala 20 štúdií s plánovanou dĺžkou trvania liečby dlhšou ako 12 týždňov, 1 501 pacientov (134 pacientorokov, "person years") dostávalo dávky mirtazapínu do 60 mg a 850 pacientov (79 pacientorokov, "person years") dostávalo placebo.

Z dôvodu zachovania komparability s podávaním placebo bolo rozšírenie fáz týchto štúdií vylúčené.

Tabuľka 1 ukazuje rozčlenený výskyt nežiaducich účinkov, ktoré sa vyskytli v klinických štúdiách štatisticky významne častejšie počas liečby mirtazapínom, v porovnaní s placebom a doplnené o nežiaduce účinky zo spontánnych hlásení. Frekvencie nežiaducich účinkov zo spontánnych hlásení, ktoré neboli pozorované v randomizovaných placebom kontrolovaných patientskych štúdiách s mirtazapínom, boli klasifikované ako „neznáme“.

**Tabuľka 1. Nežiaduce účinky mirtazapínu**

<b>Triedy orgánových systémov</b>	<b>Veľmi časté (≥ 1/10)</b>	<b>Časté (≥ 1/100 až &lt; 1/10)</b>	<b>Menej časté (≥ 1/1 000 až &lt; 1/100)</b>	<b>Zriedkavé (≥ 1/10 000 až &lt; 1/1 000)</b>	<b>Neznáme</b>
<b>Poruchy krvi a lymfatického systému</b>					<ul style="list-style-type: none"> <li>• Útlm kostnej drene (granulocytopenia, agranulocytóza, aplastická anémia a trombocytopenia</li> <li>• Eozinofília</li> </ul>
<b>Poruchy endokrinného systému</b>					<ul style="list-style-type: none"> <li>• Neprimeraná sekrécia antidiuretického hormónu</li> <li>• Hyperprolaktinémia (vrátane príznakov ako galaktorea a gynekomastia)</li> </ul>
<b>Poruchy metabolizmu a výživy</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nárast telesnej hmotnosti<sup>1</sup></li> <li>• Zvýšená chuť do jedla<sup>1</sup></li> </ul>				<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hyponatrémia</li> </ul>
<b>Psychické poruchy</b>		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Abnormálne sny</li> <li>• Zmätenosť</li> <li>• Úzkosť<sup>2,5</sup></li> <li>• Nespavosť<sup>3,5</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nočné mory<sup>2</sup></li> <li>• Mánia</li> <li>• Agitácia<sup>2</sup></li> <li>• Halucinácie</li> <li>• Psychomotorický nepokoj (vrátane akatízie, hyperkinézie)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Agresivita</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Samovražedné predstavy<sup>6</sup></li> <li>• Samovražedné správanie<sup>6</sup></li> <li>• Somnambulizmus</li> </ul>
<b>Poruchy nervového systému</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ospalosť<sup>1,4</sup></li> <li>• Sedácia<sup>1,4</sup></li> <li>• Bolesť hlavy<sup>2</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Letargia<sup>1</sup></li> <li>• Závrat</li> <li>• Tras</li> <li>• Amnézia<sup>7</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Parestézia<sup>2</sup></li> <li>• Pocit nepokojných nôh</li> <li>• Synkopa</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Myoklónia</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Kŕče (poranenie)</li> <li>• Sérotonínový syndróm</li> <li>• Orálna parestézia</li> <li>• Dyzartria</li> </ul>
<b>Poruchy ciev</b>		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ortostatická hypotenzia</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hypotenzia<sup>2</sup></li> </ul>		
<b>Gastrointestinálne</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sucho v ústach</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nauzea<sup>3</sup></li> <li>• Hnačka<sup>2</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Orálna hypestézia</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pankreatitída</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Opuch v ústach</li> <li>• Zvýšené slinenie</li> </ul>

<i>poruchy</i>		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Vracanie<sup>2</sup></li> <li>• Zápcha<sup>1</sup></li> </ul>			
<i>Poruchy pečene a žlčových ciest</i>				<ul style="list-style-type: none"> <li>• Zvýšená aktivita transamináz v sére</li> </ul>	
<i>Poruchy kože a podkožného tkaniva</i>		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Exantém<sup>2</sup></li> </ul>			<ul style="list-style-type: none"> <li>• Stevensov-Johnsonov syndróm</li> <li>• Bulózna dermatitída</li> <li>• Multiformný erytém</li> <li>• Toxická epidermálna nekrolýza</li> <li>• Lieková reakcia s eozinofiliou a systémovými príznakmi (DRESS)</li> </ul>
<i>Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva</i>		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Artralgia</li> <li>• Myalgia</li> <li>• Bolesť chrbta<sup>1</sup></li> </ul>			<ul style="list-style-type: none"> <li>• Rabdomyolýza</li> </ul>
<i>Poruchy obličiek a močových ciest</i>					<ul style="list-style-type: none"> <li>• Retencia moču</li> </ul>
<i>Poruchy reprodukčného systému a prsníkov</i>					<ul style="list-style-type: none"> <li>• Priapizmus</li> </ul>
<i>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania</i>		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Periférny edém<sup>1</sup></li> <li>• Únava</li> </ul>			<ul style="list-style-type: none"> <li>• Generalizovaný edém</li> <li>• Lokalizovaný edém</li> </ul>
<i>Laboratórne a funkčné vyšetrenia</i>					<ul style="list-style-type: none"> <li>• Zvýšená hladina kreatínkinázy</li> </ul>

<sup>1</sup> V klinických štúdiách sa tieto účinky vyskytli štatisticky významne častejšie pri liečbe mirtazapínom, v porovnaní s placebom.

<sup>2</sup> V klinických štúdiách sa tieto účinky vyskytli častejšie pri podávaní placebo, v porovnaní s mirtazapínom, avšak nie štatisticky významne častejšie.

<sup>3</sup> V klinických štúdiách sa tieto účinky vyskytli štatisticky významne častejšie pri podávaní placebo, v porovnaní s mirtazapínom.

<sup>4</sup> Zníženie dávky zvyčajne nespôsobuje ospalosť/sedáciu, môže však ohroziť účinnosť antidepresív.

<sup>5</sup> Pri liečbe antidepresívami sa vo všeobecnosti môže rozvinúť alebo zhoršiť úzkosť a nespavosť (čo môžu byť známky depresie). Počas liečby mirtazapínom bol zaznamenaný rozvoj alebo zhoršenie úzkosti a nespavosti.

<sup>6</sup> Počas liečby mirtazapínom alebo včasne po jej ukončení boli hlásené prípady samovražedných predstáv a samovražedného správania (pozri časť 4.4).

<sup>7</sup> Vo väčšine prípadov sa pacienti po vysadení lieku zotavili.



V laboratórnom hodnotení klinických štúdií bolo pozorované prechodné zvýšenie transamináz a gamma-glutamyltransferázy (avšak asociované nežiaduce účinky neboli hlásené štatisticky významne častejšie pri liečbe mirtazapínom, v porovnaní so skupinou s placebo).

#### Pediatrická populácia

V klinických štúdiách u detí boli často pozorované nasledujúce nežiaduce účinky: prírastok hmotnosti, urtikária a hypertriglyceridémia (pozri tiež časť 5.1).

#### Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie **na národné centrum hlásenia uvedené v prílohe V.**

### **4.9 Predávkovanie**

#### Príznaky

Súčasná skúsenosť s predávkovaním samotným mirtazapínom naznačujú, že príznaky sú zvyčajne mierne. Bol hlásený útlm centrálného nervového systému s poruchami orientácie a predĺženým útlmom, spolu s tachykardiou a miernou hypertenziou alebo hypotenziou. Existuje však možnosť vzniku oveľa závažnejších následkov (vrátane úmrtia) pri dávkach omnoho vyšších ako je terapeutická dávka, najmä pri zmiešaných predávkovaniach. V takýchto prípadoch bolo hlásené predĺženie QT intervalu a *torsades de pointes*.

#### Liečba

Pacienti s predávkovaním majú pre udržanie vitálnych funkcií dostať príslušnú symptomatickú a podpornú liečbu. Je potrebné uskutočniť monitorovanie EKG. Taktiež sa odporúča zvážiť podanie aktívneho uhlia alebo výplach žalúdka.

#### Pediatrická populácia

V prípade predávkovania u detí a dospievajúcich sa musia vykonať náležité opatrenia, ako je to opísané u dospelých.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: iné antidepresíva, ATC kód: N06AX11

#### Mechanizmus účinku/farmakodynamické účinky

Mirtazapín je centrálny pôsobiaci presynaptický antagonist  $\alpha_2$ -receptora, ktorý zvyšuje noradrenergý a sérotonergný neurónový prenos v centrálnom nervovom systéme. Zvýšenie sérotonergnej neurotransmisie je výhradne sprostredkované cez 5-HT<sub>1</sub> receptory, pretože mirtazapín blokuje 5-HT<sub>2</sub>- aj 5-HT<sub>3</sub> receptory. Predpokladá sa, že oba enantioméry mirtazapínu prispievajú k antidepresívnej aktivite, S(+) enantiomér blokuje  $\alpha_2$  a 5-HT<sub>2</sub>-receptory a R(-) enantiomér blokuje 5-HT<sub>3</sub>-receptory.

#### Klinická účinnosť a bezpečnosť

Histamínová H<sub>1</sub>-antagonistická aktivita mirtazapínu sa spája s jeho sedatívnymi vlastnosťami. Nemá takmer žiadnu anticholinergickú aktivitu a v terapeutických dávkach má len obmedzené účinky (napr. ortostatická hypotenzia) na kardiovaskulárny systém.

Účinok mirtazapínu na QTc interval sa posudzoval v randomizovanom, placebom a moxifloxacínom kontrolovanom klinickom skúšaní zahŕňajúcom 54 zdravých dobrovoľníkov použitím pravidelnej dávky 45 mg a supraterapeutickej dávky 75 mg. Lineárne e-max modelovanie naznačilo, že predĺženie QTc intervalov zostalo pod prahom pre klinicky významné predĺženie (pozri časť 4.4).

### *Pediatrická populácia*

V dvoch randomizovaných, dvojito zaslepených placebom kontrolovaných štúdiách u detí vo veku 7 až 18 rokov s veľkou depresívnou poruchou (n = 259) s použitím flexibilnej dávky počas prvých 4 týždňov (15 - 45 mg mirtazapínu) a následne s použitím fixnej dávky (15, 30 alebo 45 mg mirtazapínu) počas ďalších 4 týždňov sa v primárnom a vo všetkých sekundárnych koncových ukazovateľoch nepreukázali významné rozdiely medzi mirtazapínom a placebom. U 48,8 % osôb liečených mirtazapínom sa v porovnaní s 5,7 % osôb v ramene s placebom pozoroval významný prírastok hmotnosti ( $\geq 7\%$ ). Urtikária (11,8 % vs 6,8 %) a hypertriglyceridémia (2,9 % vs 0 %) boli tiež často pozorované.

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

### Absorpcia

Po perorálnom podaní Mirzatenu Q-Tab sa liečivo mirtazapín rýchlo a dobre absorbuje (biologická dostupnosť  $\approx 50\%$ ), maximálne hladiny v krvi dosahuje približne po dvoch hodinách. Prijem potravy nemá žiadny vplyv na farmakokinetiku mirtazapínu.

### Distribúcia

Väzba mirtazapínu na bielkoviny krvnej plazmy je približne 85 %.

### Biotransformácia

Hlavné cesty biotransformácie sú demetylácia a oxidácia, s následnou konjugáciou. Údaje *in vitro* z ľudských pečňových mikrozómov ukazujú, že na tvorbe 8-hydroxy metabolitu mirtazapínu sa zúčastňujú enzýmy CYP2D6 a CYP1A2 cytochrómu P450, kým CYP3A4 sa považuje za zodpovedný za tvorbu N-demetyl a N-oxid metabolitu. Demetylovaný metabolit je farmakologicky aktívny a zdá sa, že má rovnaký farmakokinetický profil ako materská látka.

### Eliminácia

Mirtazapín sa extenzívne metabolizuje a vylučuje sa močom a stolicou v priebehu niekoľkých dní. Priemerný polčas eliminácie je 20 - 40 hodín; v ojedinelých prípadoch bol zaznamenaný dlhší polčas, až 65 hodín; u mladých mužov bol pozorovaný kratší polčas. Eliminačný polčas je dostatočný na zdôvodnenie dávkovania jedenkrát denne. Ustálený stav sa dosiahne za 3 - 4 dni, potom k ďalšej akumulácii nedochádza.

### Linearita/nelinearita

Pri odporúčanom dávkovom rozpätí vykazuje mirtazapín lineárnu farmakokinetiku.

### Osobitné populácie

Klírens mirtazapínu sa môže znížiť v dôsledku poruchy funkcie obličiek alebo pečene.

## **5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti**

Predklinické údaje na základe konvenčných štúdií farmakologickej bezpečnosti, toxicity po opakovanom podaní, genotoxicity, karcinogénneho potenciálu, reprodukčnej toxicity a vývinu neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí.

V štúdiách reprodukčnej toxicity sa u potkanov a králikov nepozoroval žiadny teratogénny účinok. Pri dvojnásobnej systémovej expozícii, v porovnaní s maximálnou terapeutickou expozíciou u ľudí, došlo u potkanov k zvýšeniu postimplantačných strát, zníženiu pôrodnej hmotnosti mláďat a k redukcii prežitia mláďat potkanov počas prvých troch dní laktácie.

V sérii testov na génové mutácie a chromozomálne a DNA poškodenia mirtazapín nebol genotoxický. Nádory štítnej žľazy zistené u potkanov v štúdiu karcinogenity a hepatocelulárne nádory zistené u myši v štúdiu karcinogenity sú považované za druho špecifické, negenotoxické odpovede spojené s dlhodobou liečbou vysokými dávkami induktorov hepatálnych enzýmov.

## **6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

## **6.1 Zoznam pomocných látok**

monohydrát laktózy  
etylcelulóza  
manitol (E421)  
sorbitol (E420)  
krospovidón  
hydratovaný koloidný oxid kremičitý  
pomarančová príchuť (obsahujúca maltodextríny, modifikovaný kukuričný škrob)  
aspartám (E951)  
stearát horečnatý

## **6.2 Inkompatibility**

Neaplikovateľné.

## **6.3 Čas použiteľnosti**

5 rokov

## **6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

## **6.5 Druh obalu a obsah balenia**

Perforovaný blister s jednotlivými dávkami (OPA/Alu/PVC//Alu fólia).

Veľkosť balenia: 6, 10, 12, 14, 18, 20, 28, 30, 48, 50, 56, 60, 70, 90, 96, 100, 100 x 1, 180 orodispergovateľných tabliet.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

## **6.6 Pokyny na použitie a zaobchádzanie s liekom**

Žiadne zvláštne požiadavky na likvidáciu.

## **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

## **8. REGISTRÁČNÉ ČÍSLA**

Mirzaten Q-Tab 15 mg - 30/0049/08-S  
Mirzaten Q-Tab 30 mg - 30/0050/08-S  
Mirzaten Q-Tab 45 mg - 30/0051/08-S

## **9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 28. február 2008  
Dátum posledného predĺženia: 27. september 2013

## **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

04/2022

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Štátneho ústavu pre kontrolu liečiv ([www.sukl.sk](http://www.sukl.sk)).