

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Mirzaten 15 mg
Mirzaten 30 mg
Mirzaten 45 mg
filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jedna tableta obsahuje 15 mg, 30 mg alebo 45 mg mirtazapínu (vo forme hemihydrátu).

Pomocná látka so známym účinkom:

	15 mg tablety	30 mg tablety	45 mg tablety
Laktóza	60,28 mg	120,56 mg	180,84 mg

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta

Mirzaten 15 mg:

Oválne, mierne bikonvexné, s ryhou na jednej strane, žltohnedé filmom obalené tablety.

Mirzaten 30 mg:

Oválne, bikonvexné, s ryhou na jednej strane, oranžovohnedé filmom obalené tablety.

Mirzaten 45 mg:

Oválne, bikonvexné, biele filmom obalené tablety.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1. Terapeutické indikácie

Mirzaten 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 majú 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 lieku (pozri časť 4.4).

Starší pacienti

Odporúčaná dávka je rovnaká ako u dospelých. U starších pacientov sa musí dávka zvyšovať opatrne a 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 u tejto skupine pacientov to treba vziať do úvahy (pozri časť 4.4).

Porucha funkcie pečene

Pacienti s poruchou funkcie pečene môžu mať znížený klírens mirtazapínu. To treba vziať do úvahy pri predpisovaní Mirzaten u tejto skupine pacientov, najmä so závažnou poruchou funkcie pečene, nakoľko pacienti so závažnou poruchou funkcie pečene neboli sledovaní (pozri časť 4.4).

Pediatrická populácia

Mirzaten sa nemá 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 vhodný na podávanie jedenkrát denne. Prednostne sa má užívať v jednej večernej dávke pred spaním. Mirzaten 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, majú sa prehltnúť bez hryzenia a zapíť tekutinou.

(*iba 45 mg tablety

Pre uľahčenie správneho dávkovania sú Mirzaten tablety sú dostupné v troch silách: 15 mg, 30 mg a 45 mg.

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 sa nesmie 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 musí 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 musia 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) musia byť upozornení na nevyhnutnosť monitorovať akékoľvek klinické zhoršenie, samovražedné správanie alebo myšlienky a nezvyčajné zmeny v správaní a vyhľadať lekársku pomoc okamžite ako sa takéto príznaky objavia.

Vzhľadom na riziko samovraždy, najmä na začiatku liečby, sa má dať pacientovi len najmenšie množstvo filmom obalených tabliet Mirzatenu, 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 sa v klinických štúdiách s mirtazapínom hlásila tiež reverzibilná agranulocytóza. Po uvedení lieku 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 byť opatrný pri príznakoch, 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.

Žltacka

Pri výskyte žltacky sa má liečba prerušiť.

Stavy, ktoré si vyžadujú dohľad

Opatrné dávkovanie ako pravidelné a 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 sa má začať podávať pacientom s epileptickými záchvatmi v anamnéze s opatrnosťou. U každého pacienta, u ktorého sa vyvinú záchvaty alebo sa zvýši ich frekvencia, sa má liečba prerušiť.
- poruchou funkcie pečene: po jednorazovej perorálnej dávke 15 mg mirtazapínu bol u pacientov s miernou až stredne závažnou poruchou pečene znížený klírens mirtazapínu o približne 35 % v porovnaní s osobami s normálnou funkciou pečene. Priemerná plazmatická koncentrácia mirtazapínu bola zvýšená o približne 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 o približne 30 % a 50 %, v porovnaní s pacientmi s normálnou funkciou obličiek. Priemerná plazmatická koncentrácia mirtazapínu bola zvýšená o približne 55 % a 115 %. 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 každého pacienta, ktorý vstupuje do manickej fázy, sa má liečba mirtazapínom ukončiť.
- aj keď nie je Mirzaten návykový, skúsenosti po uvedení na trh ukazujú, že náhle ukončenie liečby po dlhodobom podávaní môže mať za následok objavenie sa 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 so základným 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 má len veľmi slabé anticholinergné účinky).
- akatázia/psychomotorický nepokoj: užívanie antidepresív sa spája s vývojom akatázie, 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.
- pri používaní mirtazapínu po 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 sa má predpisovať s opatnosťou 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 opakovane nesmie 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 hyponatrémiu) je nutná opatnosť.

Sérotonínový syndróm

Interakcie so sérotonergnými liečivami: ak sú selektívne inhibítory spätného vychytávania sérotonínu (SSRI) podávané súbežne s inými sérotonergnými liečivami, 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 agitovanosť progredujúcu do delíria a kómy. Ak sú tieto liečivá podávané v kombinácii s mirtazapínom, je potrebná opatnosť a starostlivejšia klinická kontrola. Pri výskyte takýchto príznakov sa má liečba ukončiť a má sa zahájiť podporná symptomatická liečba. Zo skúsenosti po uvedení na trh vyplýva, že sérotonínový syndróm sa len veľmi zriedka objavuje u pacientov liečených samotným mirtazapínom (pozri časť 4.8).

Starší pacienti

Starší pacienti sú často citlivejší, najmä v súvislosti s výskytom nežiaducich účinkov súvisiacich s antidepresívami. Počas klinických štúdií s mirtazapínom neboli u starších pacientov zaznamenané nežiaduce účinky častejšie ako u iných vekových skupín.

Laktóza

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

Sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej tablete, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5. Liekové a iné interakcie

Farmakodynamické interakcie

- Mirtazapín sa nesmie podávať súbežne s inhibítormi MAO alebo počas dvoch týždňov po vysadení liečby inhibítormi MAO. 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, buprenorfin, 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 potrebné dôkladné klinické sledovanie.
- 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 medzinárodného normalizovaného pomeru (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, indukory CYP3A4 približne dvojnásobne zvyšujú klírens mirtazapínu s následným znížením priemernej plazmatickej koncentrácie mirtazapínu o 60 % a 45 %. Keď sa k liečbe mirtazapínom pridá karbamazepín alebo iný induktor pečeneového metabolizmu (ako je napr. rifampicín), môže byť potrebné zvýšiť dávku mirtazapínu. Ak sa liečba týmito liekmi ukončí, môže byť potrebné znížiť dávku mirtazapínu.
- Súbežné podávanie silného inhibítora CYP3A4 ketokonazolu, zvyšuje maximálne plazmatické koncentrácie približne o 40 % a AUC o 50 %.
- Opatrnosť sa vyžaduje pri súbežnom podávaní mirtazapínu so silnými CYP3A4 inhibítormi, inhibítormi HIV proteáz, azolových antimykotík, erytromycínu alebo nefazodonu.
- 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 údaje naznačili, že by používanie SSRI počas gravidity, najmä v poslednej fáze gravidity, mohlo zvýšiť riziko perzistujúcej pľúcnej hypertenzie novorodenca (PPHN). Aj keď sa v žiadnych štúdiách neskúmala 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 užíva do pôrodu alebo krátko pred pôrodom, odporúča sa postnatálne sledovanie novorodenca, z dôvodu možných príznakov z vysadenia lieku.

Dojčenie

Štúdie na zvieratách a obmedzené údaje u ľudí ukázali, že sa mirtazapín vylučuje do mlieka iba vo veľmi malých množstvách. Rozhodnutie o tom, či dojčenie má pokračovať/má sa prerušiť alebo či liečba Mirzatenom má pokračovať/má sa prerušiť, sa musí urobiť po zvážení prínosu dojčenia pre dieťa a prínosu liečby Mirzatenom pre matku.

Fertilita

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

4.7. Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Mirzaten má mierny alebo stredne silný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Mirzaten môže (najmä na začiatku liečby) narušiť koncentráciu a pozornosť. Keď sa u pacientov vyskytnú takéto účinky, musia sa vyhýbať vykonávaniu potenciálne nebezpečných činností, ktoré vyžadujú ostrážitosť a dobrú koncentráciu, ako je vedenie motorového vozidla a obsluha strojov.

4.8. Nežiaduce účinky

U depresívnych pacientov sa prejavuje mnoho prejavov a príznakov spojených so samotným ochorením. Preto je niekedy ťažké určiť, ktoré príznaky sú dôsledkom samotného ochorenia, a ktoré dôsledkom liečby Mirzatenom.

Súhrn bezpečnostného profilu

Najčastejšie hlásenými nežiaducimi účinkami v randomizovaných placebo 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, závraty a únava.

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

Zoznam nežiaducich účinkov uvedený v tabuľke

Všetky randomizované placebo 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 do 12 týždňov s 1 501 pacientmi (134 pacientorokov),

ktorí dostávali dávky mirtazapínu do 60 mg a s 850 pacientmi (79 pacientorokov), ktorí dostávali placebo.

Z dôvodu zachovania komparability s liečbou placebom 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, doplnený o nežiaduce účinky zo spontánnych hlásení. Frekvencie nežiaducich účinkov zo spontánnych hlásení vychádzajú z miery hlásenia týchto udalostí v klinických skúšaníach. 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

Trieda orgánových systémov	Veľmi časté (≥ 1/10)	Časté (≥ 1/100 až < 1/10)	Menej časté (≥ 1/1 000 až < 1/100)	Zriedkavé (≥ 1/10 000 až < 1/1 000)	Neznáme
<i>Poruchy krvi a lymfatického systému</i>					<ul style="list-style-type: none"> • Útlm kostnej drene (granulocytopenia, agranulocytóza, aplastická anémia, trombocytopenia • Eozinofília
<i>Poruchy endokrinného systému</i>					<ul style="list-style-type: none"> • Neprimeraná sekrécia antidiuretického hormónu • Hyperprolaktinémia (vrátane príznakov ako galaktorea a gynekomastia)
<i>Poruchy metabolizmu a výživy</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Nárast telesnej hmotnosti¹ • Zvýšená chuť do jedla¹ 				<ul style="list-style-type: none"> • Hyponatrémia
<i>Psychické poruchy</i>		<ul style="list-style-type: none"> • Abnormálne sny • Zmätenosť • Úzkosť^{2, 5} • Nespavosť^{3, 5} 	<ul style="list-style-type: none"> • Nočné mory² • Mánia • Agitácia² • Halucinácie • Psychomotorický nepokoj (vrátane akatízie, hyperkinézy) 	<ul style="list-style-type: none"> • Agresivita 	<ul style="list-style-type: none"> • Samovražedné predstavy⁶ • Samovražedné správanie⁶ • Somnambulizmus
<i>Poruchy nervového systému</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Ospalosť^{1, 4} • Sedácia^{1, 4} • Bolesť hlavy² 	<ul style="list-style-type: none"> • Letargia¹ • Závraty • Tras • Amnézia⁷ 	<ul style="list-style-type: none"> • Parestézia² • Pocity nepokojných nôh • Synkopa 	<ul style="list-style-type: none"> • Myoklonus 	<ul style="list-style-type: none"> • Kŕče (poranenie) • Sérotonínový syndróm

					<ul style="list-style-type: none"> • Orálna parestézia • Dyzartria
Poruchy ciev		<ul style="list-style-type: none"> • Ortostatická hypotenzia 	<ul style="list-style-type: none"> • Hypotenzia² 		
Gastrointestinálne poruchy	<ul style="list-style-type: none"> • Sucho v ústach 	<ul style="list-style-type: none"> • Nauzea³ • Hnačka² • Vracanie² • Zápcha¹ 	<ul style="list-style-type: none"> • Orálna hypestézia 	<ul style="list-style-type: none"> • Pankreatitída 	<ul style="list-style-type: none"> • Opuch v ústach • Zvýšené slinenie
Poruchy pečene a žlčových ciest				<ul style="list-style-type: none"> • Zvýšená aktivita transamináz v sére 	
Poruchy kože a podkožného tkaniva		<ul style="list-style-type: none"> • Exantém² 			<ul style="list-style-type: none"> • Stevensov-Johnsonov syndróm • Bulózna dermatitída • Multiformný erytém • Toxická epidermálna nekrolýza • Lieková reakcia s eozinofiliou a systémovými príznakmi (DRESS)
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva		<ul style="list-style-type: none"> • Artralgia • Myalgia • Bolesť chrbta¹ 			<ul style="list-style-type: none"> • Rabdomyolýza
Poruchy obličiek a močových ciest					<ul style="list-style-type: none"> • Retencia moču
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov					<ul style="list-style-type: none"> • Priapizmus
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania		<ul style="list-style-type: none"> • Periférny edém¹ • Únava 			<ul style="list-style-type: none"> • Generalizovaný edém • Lokalizovaný edém
Laboratórne a funkčné vyšetrenia					<ul style="list-style-type: none"> • Zvýšená hladina kreatínkinázy

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

² V klinických štúdiách sa tieto účinky vyskytli častejšie pri podávaní placeba, v porovnaní s mirtazapínom, avšak nie štatisticky významne častejšie.

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

⁴ Zníženie dávky zvyčajne nespôsobuje menšiu ospalosť/sedáciu, môže však ohroziť antidepresívnu účinnosť.

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

⁶ Počas liečby mirtazapínom alebo včasne po jej ukončení boli hlásené prípady samovražedných myšlienok a samovražedného správania (pozri časť 4.4).

⁷ Vo väčšine prípadov sa pacienti po vysadení lieku zotavili.

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

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. Hlásila sa depresia 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 týchto prípadoch boli tiež hlásené prípady predĺženia QT intervalu a *torsade de pointes*.

Liečba

Pacienti s predávkovaním majú pre udržanie vitálnych funkcií dostať príslušnú symptomatickú a podpornú liečbu. Má sa vykonať monitoring EKG. Taktiež sa odporúča zvážiť podanie živočíšneho uhlia alebo výplach žalúdka.

Pediatrická populácia

V prípade predávkovania u detí a dospelých 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 centrálné pôsobiaci presynaptický antagonist α_2 -receptora, ktorý zvyšuje noradrenergý a sérotonergný neurónový prenos v centrálnom nervovom systéme. Zvýšenie sérotonergnej neurotransmisie je špecificky sprostredkované cez 5-HT₁ receptory, pretože mirtazapín blokuje 5-HT₂ aj 5-HT₃ receptory. Predpokladá sa, že oba enantioméry mirtazapínu prispievajú k antidepresívnej aktivite, S(+) enantiomér blokádou α_2 a 5-HT₂ receptorov a R(-) enantiomér blokádou

5-HT₃ receptorov.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Histamínová H₁-antagonistická aktivita mirtazapínu sa spája s jeho sedatívnymi vlastnosťami. Anticholinergický účinok mirtazapínu je minimálny a v rámci terapeutických dávok má len obmedzené účinky na kardiovaskulárny systém.

Účinok mirtazapínu na QTc interval sa posudzoval v randomizovanom, placebom a moxifloxacinom kontrolovanom klinickom skúšaní zahŕňajúcom 54 zdravých dobrovoľníkov použitím pravidelnej dávky 45 mg a supratherapeutickej 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 sa liečivo mirtazapín rýchlo a dobre absorbuje (biologická dostupnosť $\approx 50\%$), maximálne hladiny v krvi dosahuje približne po dvoch hodinách. Príjem potravy nemá žiadny vplyv na farmakokinetiku mirtazapínu.

Distribúcia

Väzba mirtazapínu na bielkoviny krvnej plazmy je približne 85 %.

Biotransformácia

Hlavné dráhy biotransformácie sú demetylácia a oxidácia, s následnou konjugáciou. Údaje z *in vitro* štúdií mikrozómov ľudskej pečene naznačujú, že enzýmy CYP2D6 a CYP1A2 cytochrómu P450 sa zúčastňujú tvorby 8-hydroxymetabolitu mirtazapínu, pričom sa predpokladá, že enzým CYP3A4 je zodpovedný za tvorbu N-demetylovaných a N-oxidových metabolitov. Demetylovaný metabolit je farmakologicky aktívny a zdá sa že má rovnaký farmakokinetický profil ako materská látka. Klírens mirtazapínu sa môže následkom poruchy funkcie obličiek alebo pečene znížiť.

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 do 65 hodín a u mladých mužov bol pozorovaný kratší polčas. Polčas eliminácie je dostatočný na opodstatnenie dávkovania jedenkrát denne. Rovnovážny stav sa dosiahne za 3 - 4 dni, potom k ďalšej akumulácii nedochádza.

Linearita/nelinearita

Mirtazapín vykazuje lineárnu farmakokinetiku v rámci odporúčaného dávkovacieho rozmedzia.

Osobitné populácie

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

5.3. Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické údaje na základe obvyklých štúdií farmakologickej bezpečnosti, toxicity po opakovanom podaní, genotoxicity, karcinogénneho potenciálu, reprodukčnej toxicity a vývinu neodhalili žiadne osobitné riziko 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 prežívania 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

Jadro tablety:

monohydrát laktózy
prášková celulóza
sodná soľ karboxymetylškrobu
hydrolyzát kukuričného škrobu
koloidný oxid kremičitý, bezvodý
stearát horečnatý

Filmový obal:

15 mg:

hypromelóza
oxid titaničitý (E171)
žltý oxid železitý (E172)
mastenec
makrogol 6000

30 mg:

hypromelóza
oxid titaničitý (E171)
žltý oxid železitý (E172)
červený oxid železitý (E172)
mastenec
makrogol 6000

45 mg:

hypromelóza
oxid titaničitý (E171)
mastenec
makrogol 6000

6.2. Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3. Čas použiteľnosti

5 rokov

6.4. Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek si nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5. Druh obalu a obsah balenia

Biely PVC/PVDC/Alu blister.

15 mg: 6, 10, 14, 20, 28, 30, 48, 50, 56, 60, 70, 90, 100, 200, 250, 300, 500 a 100 x 1 filmom obalených tabliet.

30 mg: 10, 14, 18, 20, 28, 30, 48, 50, 56, 60, 70, 90, 100, 200, 250, 300, 500 a 100 x 1 filmom obalených tabliet.

45 mg: 10, 14, 18, 20, 28, 30, 48, 50, 56, 60, 70, 90, 100, 200, 250, 300, 500 a 100 x 1 filmom obalených tabliet.

Veľkosti balení 200, 250, 300 a 500 filmom obalených tabliet sú na nemocničné použitie.

Plastový obal, polyetylén s vysokou hustotou (HDPE).

15 mg: 300 filmom obalených tabliet.

30 mg: 250, 500 filmom obalených tabliet.

45 mg: 250 filmom obalených tabliet.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6. Pokyny na použitie a zaobchádzanie s liekom

Žiadne zvláštne požiadavky.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

Mirzaten 15 mg - 30/0019/05-S

Mirzaten 30 mg - 30/0020/05-S

Mirzaten 45 mg - 30/0021/05-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 18. februára 2005

Dátum posledného predĺženia registrácie: 26. apríla 2013

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

01/2022

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