

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Esprital 30 mg potahované tablety

Esprital 45 mg potahované tablety

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje 30 mg mirtazapinu.

Jedna potahovaná tableta obsahuje 45 mg mirtazapinu.

Pomocné látky se známým účinkem:

Jedna potahovaná tableta přípravku Esprital 30 mg obsahuje 88,8 mg laktózy (ve formě monohydrátu).

Jedna potahovaná tableta přípravku Esprital 45 mg obsahuje 133,2 mg laktózy (ve formě monohydrátu).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta.

Esprital 30 mg: červenohnědé oválné potahované tablety s půlicí rýhou na jedné straně. Tabletů lze rozdělit na stejné dávky.

Esprital 45 mg: bílé oválné potahované tablety.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Esprital 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 by měla 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 zůstanou bez příznaků.

Je doporučováno ukončit 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 (clearance kreatininu < 40 ml/min) může být clearance mirtazapinu snížena. To je nutno brát v úvahu při předepisování přípravku s obsahem mirtazapinu této skupině pacientů (viz bod 4.4).

#### *Porucha funkce jater*

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

#### *Pediatrická populace*

Mirtazapin nemají užívat děti a dospívající do 18 let, neboť dvě krátkodobá klinická hodnocení neprokázala účinnost (viz bod 5.1) a z důvodů bezpečnosti (viz body 4.4, 4.8 a 5.1).

#### Způsob podání

Biologický poločas mirtazapinu je 20-40 hodin, a proto je mirtazapin vhodný pro podávání jedenkrát denně. Má se užívat, pokud možno, v jedné denní dávce před spaním. Mirtazapin je možno podávat také ve dvou rozdělených dávkách (jednou ráno a jednou večer, kdy vyšší dávka by měla být užitá večer).

Tablety se mají užívat perorálně, s tekutinou a mají se polknout bez předchozího žvýkání.

Přípravek Esprital je dostupný ve dvou silách, 30 mg s pulcicí rýhou a 45 mg, což umožňuje přesné dávkování.

### **4.3 Kontraindikace**

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

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

### **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

#### Pediatrická populace

Mirtazapin 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 užívali placebo. 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, sebepoškozování 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 nedojde. Je obecnou klinickou zkušeností, že riziko sebevraždy se může v časných stádiích léčby zvýšit.

Pacienti s anamnézou sebevražedného chování v minulosti, nebo ti, kteří projeví významnou míru sebevražedných myšlenek a pokusů, 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 nad pacienty, a zvláště nad těmi, u kterých může být terapie antidepresivy doprovázena vysokým rizikem, 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 v souladu se správným léčebným postupem dáno pacientovi pouze nejmenší množství přípravku Esprital, aby se snížilo riziko předávkování.

### Útlum kostní dřeně

U pacientů léčených mirtazapinem byl hlášen útlum kostní dřeně, obvykle se projevující jako granulocytopenie nebo agranulocytóza. V klinických studiích s mirtazapinem byla vzácně hlášena rovněž reverzibilní agranulocytóza. V období po uvedení na trh byl u mirtazapinu hlášen výskyt agranulocytózy, většinou reverzibilní, ale v některých případech fatální. Většina fatálních případů agranulocytózy byla zaznamenána u pacientů starších 65 let. Ošetřující lékař musí věnovat pozornost příznakům, jako je horečka, bolesti v krku, stomatitida a další příznaky infekce. Pokud dojde k výskytu těchto příznaků, je třeba přerušit léčbu a provést úplné vyšetření krevního obrazu.

### Žloutenka

Jestliže se objeví žloutenka, má být léčba ukončena.

### 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 Esprital 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 mírnou 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 asi o 55 % zvýšena.
- Poruchou funkce ledvin: po jednorázové perorální dávce 15 mg mirtazapinu pacientům se středně těžkou (clearance kreatininu < 40 ml/min) a těžkou (clearance kreatininu < 10 ml/min) poruchou funkce ledvin byla clearance kreatininu snížena přibližně o 30 %, resp. 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 mírnou 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 další současně užívané léky.
- Nízkým krevním tlakem.
- Diabetes mellitus: U pacientů s diabetes mellitus mohou antidepresiva změnit kontrolu glykémie. Dávka insulínu a/nebo perorálních antidiabetik může vyžadovat úpravu a je doporučováno pečlivé monitorování.

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

- 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 přesmyku 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, zkušenost po uvedení na trh 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 nauzea. Přestože byly označeny za příznaky z vysazení, je třeba si uvědomit, že může jít rovněž o příznaky základního 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 uzavřeným úhlem a zvýšeným intraokulárním tlakem (u když je zde jen malá šance výskytu potíží, protože mirtazapin 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 prodlouženého QT intervalu, torsades de pointes, ventrikulární tachykardie a náhlé smrti. Většina těchto hlášení se objevila v souvislosti s předávkováním nebo u pacientů s dalšími rizikovými faktory prodlouženého QT intervalu, včetně současného podávání přípravků prodloužujících QT interval (viz body 4.5 a 4.9). Je třeba opatrnosti, pokud je mirtazapin předepsán pacientům s diagnostikovaným kardiovaskulárním onemocněním nebo mají v rodinné anamnéze prodloužení QT intervalu a při současném užívání jiných léčivých přípravků, o kterých se soudí, že prodloužují QT interval.

### Závažné kožní nežádoucí účinky

V souvislosti s léčbou mirtazapinem byly hlášeny závažné kožní nežádoucí účinky, včetně Stevensova-Johnsonova syndromu (SJS), toxické epidermální nekrolýzy (TEN), lékové reakce s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS), bulózní dermatitidy a erythema multiforme, které mohou být život ohrožující či fatální.

Pokud se objeví známky a příznaky naznačující tyto reakce, je třeba mirtazapin okamžitě vysadit.

Pokud se u pacienta v souvislosti s užíváním mirtazapinu vyskytne některý z těchto nežádoucích účinků, nesmí být léčba mirtazapinem u tohoto pacienta již nikdy znovu zahájena.

### Hyponatrémie

Hyponatrémie, pravděpodobně zapříčiněná nepřiměřenou sekrecí antidiuretického hormonu (SIADH), byla velmi vzácně hlášena ve spojení s užíváním mirtazapinu. Opatrnost je nutná u rizikových pacientů, jako jsou starší pacienti nebo pacienti současně léčení léčivými přípravky, o nichž je známo, že způsobují hyponatrémii.

### Serotoninový syndrom

Interakce se serotoninergními léky: serotoninový syndrom se může objevit, pokud jsou selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (SSRI) podávány v kombinaci s ostatními serotoninergními 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. Pokud jsou tyto aktivní látky kombinovány při léčbě s mirtazapinem, je doporučena opatrnost a pečlivé klinické monitorování pacienta. Pokud se takové příznaky objeví, má být léčba mirtazapinem ukončena a zahájena podpůrná symptomatická léčba. Ze zkušenosti po uvedení na trh vyplývá, že serotoninový syndrom se jen velmi vzácně objevuje u pacientů, kteří jsou léčeni pouze mirtazapinem (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

Tento léčivý přípravek obsahuje laktózu. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy nemají tento přípravek užívat.

## **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

### Farmakodynamické interakce

- Mirtazapin nesmí být podáván spolu s inhibitory MAO nebo v průběhu dvou týdnů po ukončení léčby inhibitory MAO. V opačném případě 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 ostatními serotoninergními léčivými látkami (L-tryptofan, triptany, 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). Je doporučena opatrnost a je nutné pečlivé klinické sledování v případě, že jsou tyto léčivé látky užívány společně s mirtazapinem.
- Mirtazapin může zvýšit sedativní vlastnosti benzodiazepinů a ostatních sedativ (zejména antipsychotik, H<sub>1</sub> antihistaminik, opioidů). V případě společné preskripce s mirtazapinem je nutná opatrnost.
- Mirtazapin může zvýšit depresivní účinek alkoholu na CNS. Proto je pacientům doporučeno vyhýbat se alkoholickým nápojům, pokud užívají mirtazapin.
- Mirtazapin dávkovaný 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 k výraznějšímu účinku, je vhodné monitorovat INR v případě společné léčby warfarinem a mirtazapinem.
- Při současném užívání léčivých přípravků, které prodlužují QT interval (např. některá antipsychotika nebo antibiotika), může být zvýšené riziko prodlouženého QT intervalu a/nebo ventrikulárních arytmií (např. torsades de pointes).

### Farmakokinetické interakce

- Karbamazepin a fenytoin, induktory 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.
- Současné podávání silného inhibitoru CYP3A4 ketokonazolu zvyšuje vrchol plazmatické hladiny a AUC mirtazapinu přibližně o 40 % resp. 50 %.
- Pokud je cimetidin (slabý inhibitor CYP1A1, CYP2D6 a CYP3A4) podáván spolu s mirtazapinem, může průměrná plazmatická koncentrace mirtazapinu vzrůst o více než 50 %. Je nutná opatrnost a dávka má být snížena, pokud je mirtazapin podáván se silnými inhibitory CYP3A4, inhibitory HIV proteázy, azolovými antimykotiky, erythromycinem nebo nefazodonem.
- Ve studiích interakce neovlivňovala současná léčba mirtazapinem farmakokinetiku současně 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 mirtazapin užíván do porodu, nebo krátce před porodem, je doporučeno postnatální sledování novorozence pro možné příznaky z vysazení.

### Kojení

Pokusy u zvířat a limitovaná data z klinických studií prokázala, že je mirtazapin vylučován do mateřského mléka jen ve velmi malém množství. Rozhodnutí, zda pokračovat/nepokračovat v kojení nebo pokračovat/nepokračovat v léčbě mirtazapinem, má být učiněno na podkladě zvážení přínosu kojení pro dítě či přínosu léčby mirtazapinem pro ženu.

### Fertilita

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

## **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

Mirtazapin má malý nebo mírný vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje. Mirtazapin může 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 mirtazapinem.

### Souhrn bezpečnostního profilu

Nejčastěji hlášené nežádoucí účinky v randomizovaných placebem kontrolovaných studiích vyskytující se u více než 5 % pacientů léčených mirtazapinem (viz níže) jsou somnolence, sedace, sucho v ústech, zvýšení tělesné hmotnosti, zvýšení chuti k jídlu, závratě 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 eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS), bulózní dermatitidy a erythema multiforme (viz bod 4.4).

#### Tabulkový přehled nežádoucích účinků

Všechny randomizované placebem kontrolované studie (včetně indikací jiných než těžkých depresivních poruch) byly zhodnoceny na nežádoucí účinky mirtazapinu. Meta-analýza zahrnovala 20 studií, s plánovanou délkou trvání léčby delší než 12 týdnů, 1 501 pacientů (134 pacient-roků, „person years“) dostávajících dávky mirtazapinu do 60 mg a 850 pacientů (79 pacient-roků, „person years“) dostávajících placebo. Prodlužovací fáze těchto studií byly vyloučeny pro zachování kompatibility s léčbou placebem.

Tabulka 1 ukazuje rozřazený výskyt nežádoucích účinků, které se vyskytly v klinických studiích statisticky významně častěji během léčby přípravkem Esprital oproti placebu, a doplněné o nežádoucí účinky ze spontánního hlášení. Frekvence nežádoucích účinků ze spontánního hlášení, které nebyly pozorovány případy v randomizovaných placebem kontrolovaných patientských studiích s mirtazapinem, byly klasifikovány jako „není známo“.

**Tabulka 1: Nežádoucí účinky mirtazapinu**

MedDRA třídy orgánových systémů	Velmi časté (≥ 1/10)	Časté (≥ 1/100 až < 1/10)	Méně časté (≥ 1/1 000 až < 1/100)	Vzácné (≥ 1/10 000 až < 1/1 000)	Není známo (z dostupných údajů nelze určit)
Poruchy krve a lymfatického systému					Útlum kostní dřeně (granulocytopenie, agranulocytóza, aplastická anémie, trombocytopenie), eozinofilie
Endokrinní poruchy					Nepřiměřená sekrece antidiuretického hormonu, hyperprolaktinémie (a související projevy galaktorea a gynekomastie)
Poruchy metabolismu a výživy	Zvýšení tělesné hmotnosti <sup>1</sup> , zvýšení chuti k jídlu <sup>1</sup>				Hyponatrémie
Psychiatrické poruchy		Abnormální sny, zmatenost, úzkost <sup>2,5</sup> , nespavost <sup>3,5</sup>	Noční můry <sup>2</sup> , mánie, agitovanost <sup>2</sup> , halucinace, psychomotor ický neklid (včetně akatie a hyperkineze)	Agresivita	Sebevražedné představy <sup>6</sup> , sebevražedné chování <sup>6</sup> , somnambulismus
Poruchy nervového systému	Somnolence <sup>1</sup> , sedace <sup>1,4</sup> , bolesti hlavy <sup>2</sup>	Letargie <sup>1</sup> , závrť, třes, amnésie <sup>7</sup>	Parestézie <sup>2</sup> , syndrom neklidných nohou, synkopa	Myoklonus	Křeče, serotoninový syndrom, orální parestézie, dysartrie
Cévní poruchy		Ortostatická hypotenze	Hypotenze <sup>2</sup>		
Gastro- intestinální poruchy	Sucho v ústech	Nauzea <sup>3</sup> , průjem <sup>2</sup> , zvracení <sup>2</sup> , zácpa <sup>1</sup>	Orální hypestézie	Pankreatitida	Otok dutiny ústní, zvýšené slinění

Poruchy jater a žlučových cest				Zvýšené hladiny transamináz v séru	
Poruchy kůže a podkožní tkáň		Exantém <sup>2</sup>			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, bolesti zad <sup>1</sup>			Rhabdomyolýza
Poruchy ledvin a močových cest					Retence moči
Poruchy reprodukčního systému a prsu					Priapismus
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace		Periferní otok <sup>1</sup> , únava			Generalizovaný edém, lokální edém
Vyšetření					Zvýšená kreatinkináza

<sup>1</sup> V klinických studiích se tyto účinky vyskytovaly se statisticky významně větší frekvencí u pacientů léčených mirtazapinem než u těch, kteří byli léčeni placebem.

<sup>2</sup> V klinických studiích se tyto účinky vyskytovaly s větší frekvencí u pacientů léčených placebem než u těch, kteří byli léčeni mirtazapinem, ačkoli tento rozdíl nebyl statisticky významný.

<sup>3</sup> V klinických studiích se tyto účinky vyskytovaly s větší frekvencí u pacientů léčených placebem než u těch, kteří byli léčeni mirtazapinem.

<sup>4</sup> POZOR: Snížení dávky většinou nevede ke snížení ospalosti/útlumu, ale může ohrozit účinnost antidepresiv.

<sup>5</sup> Během užívání antidepresiv se obecně mohou rozvinout úzkost a nespavost (které mohou být symptomy deprese), nebo se tyto symptomy stanou závažnějšími. Během léčby mirtazapinem byl zaznamenán rozvoj nebo zhoršení úzkosti a nespavosti.

<sup>6</sup> Případy sebevražedných představ a sebevražedného chování byly zaznamenány v průběhu léčby mirtazapinem nebo krátce po přerušení terapie (viz bod 4.4).

<sup>7</sup> Ve většině případů se pacienti zotavili po vysazení léčivého přípravku.

Laboratorní výsledky v klinických studiích prokázaly přechodné zvýšení transamináz a gamma-glutamyltransferázy (ačkoli s tím spojené nežádoucí reakce nebyly zaznamenány se statisticky významně vyšší frekvencí při užívání mirtazapinu oproti užívání placeba).

#### Pediatrická populace

Následující nežádoucí účinky byly pozorovány v klinických studiích u dětí: přibývání na váze, kopřivka a hypertriglyceridémie (viz také bod 5.1).

#### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

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

#### 4.9 Předávkování

Současné zkušenosti s předávkováním samotným mirtazapinem ukazují, že symptomy jsou obvykle mírné. Byl hlášen útlum centrálního nervového systému se zmateností a prodlouženým útlumem, společně s tachykardií a mírnou hyper- nebo hypotenzí. Při dávkování podstatně vyšším, než je terapeutická dávka, zvláště při kombinovaných otravách, však existuje možnost vážnějších následků (včetně smrtelných). V těchto případech bylo také hlášeno prodloužení QT intervalu a torsades de pointes.

Předávkování se léčí podporou životně důležitých funkcí a symptomatickou léčbou. Má být provedeno EKG vyšetření. Je třeba zvážit také podání aktivního uhlí nebo provedení výplachu žaludku.

#### Pediatrická populace

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

### 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

#### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Psychoanaleptika, ostatní antidepresiva

Kód ATC: N06AX11

#### Mechanismus účinku/farmakodynamické účinky

Mirtazapin je antagonist presynaptických alfa<sub>2</sub> receptorů, který zvyšuje noradrenergní a serotoninergní neurotransmisi v centrálním nervovém systému.

Zvýšení serotoninergní neurotransmise je specificky zprostředkováno receptory 5-HT<sub>1</sub>, protože receptory 5-HT<sub>2</sub> a 5-HT<sub>3</sub> jsou mirtazapinem blokovány. Oba enantiomery mirtazapinu jsou aktivní. S(+) enantiomer blokuje receptory alfa<sub>2</sub> a 5-HT<sub>2</sub>, zatímco R(-) blokuje receptory 5-HT<sub>3</sub>.

#### Klinická účinnost a bezpečnost

Příčinou sedativních vlastností mirtazapinu je jeho antagonistické působení proti histaminovým H<sub>1</sub> 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 užívajících pravidelnou dávku 45 mg a supratherapeutickou dávku 75 mg. Lineární e-max modelování naznačuje, že prodloužení QTc intervalu zůstalo pod hranicí klinické významnosti (viz bod 4.4).

#### Pediatrická populace:

Dvě randomizované, dvojitě zaslepené, placebem kontrolované studie u dětí ve věku mezi 7 a 18 lety s depresivní poruchou (n = 259) s flexibilním dávkováním v průběhu prvních čtyř týdnů (15–45 mg mirtazapinu) a následně fixní dávkou (15, 30 nebo 45 mg mirtazapinu) po dobu dalších 4 týdnů neprokázaly významné rozdíly mezi mirtazapinem a placebem jak v primárním, tak v sekundárních cílech. Významné přibývání na váze (≥ 7%) bylo pozorováno u 48,8 % subjektů léčených mirtazapinem a to ve srovnání s 5,7 % ve skupině s placebem. Kopřivka (11,8 % vs. 6,8 %) a hypertriglyceridémie (2,9 % vs. 0 %) byly rovněž pozorovány často.

#### 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

#### Absorpce

Po perorálním podání přípravku se léčivá látka mirtazapin rychle a dobře absorbuje (biologická dostupnost cca 50 %), max. plazmatické hladiny je dosaženo přibližně za 2 hodiny. Příjem potravy farmakokinetiku mirtazapinu neovlivňuje.



### 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 postačuje k tomu, 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

Insuficience ledvin nebo jater může mít za následek snížení clearance mirtazapinu.

## **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

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

Ve studiích zkoumajících reprodukční toxicitu u laboratorních potkanů a králíků nebyl pozorován teratogenní efekt. Při dvojnásobném systémovém vystavení v porovnání s maximálním terapeutickým vystavením u lidí došlo u potkanů ke zvýšení postimplantačních ztrát, snížení porodní váhy mláďat a k redukci přežití mláďat během prvních tří dnů laktace.

Mirtazapin nejevil známky genotoxicity v sérii testů na genové mutace, poškození chromozomů a DNA. Nádory štítné žlázy u potkanů 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**

#### Jádro tablety

Monohydrát laktózy

Hydroxypropylcelulóza LH 21 (částečně substituovaná hyprolóza)

Kukuřičný škrob

Mikrokrytalická celulóza

Předželatinovaný škrob

Koloidní bezvodý oxid křemičitý

Magnesium-stearát

Mastek

#### Potahová vrstva

**Esprital 30 mg:**

Hypromelóza

Makrogol 6 000

Oxid titaničitý (E 171)

Žlutý oxid železitý (E 172)

Červený oxid železitý (E 172)

Mastek

**Esprital 45 mg:**

Hypromelóza

Makrogol 6 000

Oxid titaničitý (E 171)

Mastek

## **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

## **6.3 Doba použitelnosti**

3 roky.

## **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

## **6.5 Druh obalu a obsah balení**

Blistr PVC/PVDC/Al blistr, příbalová informace, krabička  
Velikost balení: 30 tablet (3 blistry).

## **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku**

Žádné zvláštní požadavky.

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Zentiva, k. s., U Kabelovny 130, 102 37 Praha 10, Česká republika

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLA**

Esprital 30 mg: 30/135/04-C

Esprital 45 mg: 30/136/04-C

## **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 16. 6. 2004

Datum posledního prodloužení registrace: 15. 5. 2009

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

3. 11. 2024