

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Miranox 15 mg potahované tablety
Miranox 30 mg potahované tablety
Miranox 45 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna 15mg potahovaná tableta přípravku Miranox obsahuje 15 mg mirtazapinu.
Jedna 30mg potahovaná tableta přípravku Miranox obsahuje 30 mg mirtazapinu.
Jedna 45mg potahovaná tableta přípravku Miranox obsahuje 45 mg mirtazapinu.

Pomocné látky se známým účinkem:

Jedna 15mg potahovaná tableta přípravku Miranox obsahuje 103,08 mg laktosy (ve formě monohydrátu).
Jedna 30mg potahovaná tableta přípravku Miranox obsahuje 206,15 mg laktosy (ve formě monohydrátu).
Jedna 45mg potahovaná tableta přípravku Miranox obsahuje 309,23 mg laktosy (ve formě monohydrátu).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta.

Miranox 15 mg potahovaná tableta:

Žluté až světle žluté, bikonvexní, podlouhlé potahované tablety s půlicí rýhou (délka: 10,2 mm; šířka: 5,2 mm), s vyraženým ‚M‘ a ‚5‘ po obou stranách půlicí rýhy na jedné straně a hladké na druhé straně. Tabletou lze rozdělit na stejné dávky.

Miranox 30 mg potahovaná tableta:

Červeno-hnědé, bikonvexní, podlouhlé potahované tablety s půlicí rýhou (délka: 12,5 mm; šířka: 6,5 mm), s vyraženým ‚M‘ a ‚6‘ po obou stranách půlicí rýhy na jedné straně a hladké na druhé straně. Tabletou lze rozdělit na stejné dávky.

Miranox 45 mg potahovaná tableta:

Bílé až téměř bílé, bikonvexní, podlouhlé potahované tablety (délka: 14,1 mm; šířka: 7,6 mm) s vyraženým ‚M7‘ na jedné straně a hladké na druhé straně.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Miranox je indikován k léčbě epizod depresivní poruchy u dospělých.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Dospělí

Účinná denní dávka je obvykle mezi 15 a 45 mg; počáteční dávka je 15 nebo 30 mg.

Účinek mirtazapinu se začne projevovat obvykle po 1-2 týdnech léčby. Léčba dostatečnou dávkou má navodit příznivou odpověď během 2–4 týdnů. Nedostaví-li se dostatečná odpověď, je možno dávku zvýšit až na maximální dávku. Nedostaví-li se odpověď během dalších 2-4 týdnů, má být léčba ukončena.

Pacienti s depresí mají být léčeni adekvátně dlouhou dobu, alespoň 6 měsíců, aby se zajistilo, že zůstanou bez příznaků.

Léčba mirtazapinem má být postupně snižována, aby se zabránilo 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 mirtazapinu této skupině pacientů (viz bod 4.4).

Porucha funkce jater

U pacientů s poruchou funkce jater může být clearance mirtazapinu snížena. To je nutno brát v úvahu při předepisování mirtazapinu této skupině pacientů, zejména u těžké poruchy funkce jater, neboť pacienti s těžkou poruchou funkce jater nebyli zařazeni do žádné ze studií (viz bod 4.4).

Pediatrická populace

Mirtazapin nemá být používán u dětí a dospívajících do 18 let, jelikož jeho účinnost nebyla prokázána ve dvou krátkodobých klinických studiích (viz bod 5.1), a z důvodu obav ohledně bezpečnosti (viz body 4.4, 4.8 a 5.1).

Způsob podání

Eliminační poločas mirtazapinu je 20-40 hodin, a proto je mirtazapin vhodný k podávání jednou denně. Má se užívat pokud možno v jedné večerní dávce před spaním. Mirtazapin je možno podávat také ve dvou dílčích dávkách (jednou ráno a jednou večer, kdy vyšší dávka se má užívat večer).

Tablety se užívají perorálně, zapíjejí tekutinou a polykají bez rozkousání.

4.3 Kontraindikace

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

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

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Pediatrická populace

Mirtazapin se nemá používat u 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 antidepresivou v porovnání s těmi, kteří byli léčeni placebem. Nicméně, jestliže je rozhodnutí o léčbě založeno na klinické potřebě, pak pacient má být pečlivě sledován pro výskyt sebevražedných příznaků. 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 zhoršení klinického stavu

Deprese je spojena se zvýšeným rizikem sebevražedných myšlenek, sebeпоškozování a sebevraždy

(příhod souvisejících se sebevraždou). Riziko přetrvává až do doby, dokud nedojde k významné remisi. Jelikož se zlepšení nemusí projevit během několika prvních nebo i dalších týdnů léčby, mají být pacienti pečlivě sledováni až do té doby, dokud k tomuto zlepšení nedojde. Všeobecnou klinickou zkušeností je, že se riziko sebevraždy může v časných stádiích uzdravování zvýšit.

Pacienti, kteří mají v anamnéze před zahájením léčby příhody související se sebevraždou, nebo ti, kteří vykazují významný stupeň sebevražedné představivosti před začátkem léčby, mají vyšší riziko sebevražedných myšlenek nebo pokusů o sebevraždu a musí být během léčby pečlivě sledováni.

Meta-analýza placebem kontrolovaných klinických studií prováděných u dospělých s psychiatrickými poruchami prokázala ve srovnání s placebem vyšší riziko sebevražedného chování u mladých dospělých do 25 let léčených antidepresivy.

Pacienti a zvláště ti, kteří mají vysoké riziko, mají být během léčby pečlivě sledováni, a to především na začátku léčby a po změně dávkování. Pacienti (a jejich pečovatelé) mají být upozorněni na to, že je nutné sledovat jakékoli zhoršení jejich stavu, vznik sebevražedného chování nebo myšlenky a neobvyklých změn chování a na to, že pokud se tyto příznaky objeví, musí okamžitě vyhledat lékařskou pomoc.

Vzhledem k riziku sebevraždy, zvláště v počátcích léčby, má být pacientovi, v souladu se správnou péčí o pacienta, předepsáno nejmenší možné množství mirtazapinu, aby se snížilo riziko předávkování.

Útlum kostní dřeně

Během léčby mirtazapinem byl zaznamenán útlum kostní dřeně, který se obvykle projevoval granulocytopenií či agranulocytózou. Reverzibilní agranulocytóza byla také ve vzácných případech zaznamenána v průběhu klinických studií s mirtazapinem. V postmarketingovém období byl u mirtazapinu hlášen velmi vzácný výskyt agranulocytózy, většinou reverzibilní, ale v některých případech fatální. Většina případů fatální agranulocytózy byla zaznamenána u pacientů starších 65 let. Lékaři mají věnovat pozornost výskytu příznaků jako je horečka, bolest v krku, stomatitida nebo jiné příznaky infekce; při výskytu těchto příznaků je třeba léčbu ukončit a vyšetřit krevní obraz.

Žloutenka

Při výskytu žloutenky je třeba léčbu přerušit.

Stavy, které vyžadují sledování

Opatrné dávkování, stejně jako pravidelné a pečlivé sledování, je nezbytné u pacientů s:

- epilepsií a organickým poškozením mozku: Přestože klinická zkušenost ukazuje, že epileptické záchvaty jsou během léčby mirtazapinem, stejně jako u jiných antidepresiv, vzácné, má být mirtazapin nasazován s opatrností u pacientů s anamnézou epileptických záchvatů. Léčba má být přerušena u pacientů, u kterých se epileptické záchvaty objevily, nebo kde došlo ke zvýšení frekvence epileptických záchvatů.
- poruchou funkce jater: Po jednorázové perorální dávce 15 mg mirtazapinu byla u pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce jater clearance mirtazapinu snížena přibližně o 35 % v porovnání s osobami s normální funkcí jater. Průměrná plazmatická koncentrace mirtazapinu byla zvýšena přibližně o 55 %.
- poruchou funkce ledvin: Po jednorázové perorální dávce 15 mg mirtazapinu pacientům se středně těžkou (clearance kreatininu < 40 ml/min) a těžkou (clearance kreatininu ≤ 10 ml/min) poruchou funkce ledvin byla clearance kreatininu snížena přibližně o 30 % a 50 % v porovnání s pacienty s normální funkcí ledvin. Průměrná plazmatická koncentrace mirtazapinu byla zvýšena přibližně o 55 % resp. 115 %. Nebyly nalezeny žádné signifikantní rozdíly mezi pacienty s lehkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu < 80 ml/min) v porovnání s kontrolní skupinou.
- onemocněním srdce, jako např. převodní poruchy, angina pectoris a infarkt myokardu prodělaný v nedávné době, u kterých je třeba učinit běžná opatření a současně užívané léky podávat s opatrností.
- nízkým krevním tlakem.
- onemocněním diabetes mellitus: U pacientů s diabetem mohou antidepresiva ovlivnit kontrolu glykemie. Dávka insulinu a/nebo perorálních antidiabetik může vyžadovat úpravu a je doporučováno pečlivé monitorování.

Stejně jako v případě jiných antidepresiv, je zapotřebí opatrnost:

- Při podání antidepresiv pacientům se schizofrenií nebo jinými psychotickými poruchami, neboť může dojít ke zhoršení psychotických příznaků; možný je nárůst intenzity paranoidních projevů.

- Při léčbě depresivní fáze bipolární afektivní poruchy může dojít k přechodu do manické fáze. Pacienti s anamnézou mánie/hypománie mají být pečlivě monitorováni. U pacientů, kteří vstoupí do manické fáze, musí být léčba mirtazapinem ukončena.
- Přestože mirtazapin není návykový, postmarketingová zkušenost ukázala, že náhlé ukončení léčby po dlouhodobém podávání může vést někdy k příznakům z vysazení. Většina příznaků z vysazení je mírná a spontánně mizí. Mezi příznaky z vysazení, které byly nejčastěji hlášeny, patří závrať, agitovanost, anxieta, bolest hlavy a nauzea. Přestože byly hlášeny jako příznaky z vysazení, je třeba si uvědomit, že tyto příznaky mohou mít souvislost se základním onemocněním. Jak bylo uvedeno v bodě 4.2, je doporučováno vysazovat léčbu mirtazapinem postupně.
- Pozornost má být věnována pacientům s poruchami močení, jako je hypertrofie prostaty, a pacientům s akutním glaukomem s úzkým úhlem a zvýšeným nitroočním tlakem (je zde malá pravděpodobnost 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 v klidu sedět nebo stát. Toto se pravděpodobněji vyskytuje během několika prvních týdnů léčby. U pacientů, u kterých se objeví tyto příznaky, může být zvýšení dávky škodlivé.
- Po uvedení mirtazapinu na trh byly hlášeny případy prodloužení intervalu QT, *torsades de pointes*, ventrikulární tachykardie a náhlé smrti. Většina těchto hlášení se objevila v souvislosti s předávkováním nebo u pacientů s dalšími rizikovými faktory pro prodloužení intervalu QT, včetně současného podávání přípravků prodlužujících interval QTc (viz body 4.5 a 4.9). Je třeba opatrnost, pokud je mirtazapin předepsán pacientům se známým kardiovaskulárním onemocněním nebo prodloužením intervalu QT v rodinné anamnéze a při současném užívání jiných léčivých přípravků, které mohou prodloužovat interval QTc.

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.

Hyponatremie

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

Serotoninový syndrom

Interakce se serotoninergními léčivými přípravky: serotoninový syndrom se může objevit, pokud jsou selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (SSRI) podávány v kombinaci s jinými 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. Je doporučena opatrnost a je nutné pečlivě klinické sledování v případě, že jsou tyto léčivé látky užívány společně s mirtazapinem. Pokud se takové příznaky objeví, má být léčba mirtazapinem přerušena a má být zahájena podpurná symptomatická léčba. Z postmarketingové zkušenosti vyplývá, že serotoninový syndrom se jen velmi zřídka objevuje u pacientů, kteří jsou léčení 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.

Laktosa

Přípravek obsahuje laktosu. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktosy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukosy a galaktosy 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. Na druhou stranu musí uplynout přibližně dva týdny, než pacienti léčení mirtazapinem mohou být léčení inhibitory MAO (viz bod 4.3). Navíc, shodně jako u SSRI, společné podání spolu s dalšími serotonergními léčivými látkami (L-tryptofan, triptany, 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 dalších sedativ (zejména antipsychotik, antagonistů H₁-receptorů, opioidů). V případě společné preskripce s mirtazapinem je nutná opatrnost.
- Mirtazapin může zvýšit tlumivý účinek alkoholu na CNS. Proto je pacientům doporučeno vyhýbat se konzumaci alkoholických nápojů, pokud užívají mirtazapin.
- Mirtazapin v dávkách 30 mg jednou denně způsobuje malé, ale statisticky významné zvýšení mezinárodního normalizovaného poměru (INR) u osob léčených warfarinem. Jelikož nemůže být vyloučeno, že s vyšší dávkou mirtazapinu dochází ke zřetelnějšímu účinku, je vhodné monitorovat INR v případě společné léčby warfarinem a mirtazapinem.
- Při současném užívání léčivých přípravků, které prodlužují interval QT (např. některá antipsychotika nebo antibiotika), může být zvýšené riziko prodloužení intervalu QTc 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 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 maximální plazmatickou hladinu a AUC mirtazapinu přibližně o 40 % resp. 50 %.
- Pokud je cimetidin (slabý inhibitor CYP1A2, CYP2D6 a CYP3A4) podáván spolu s mirtazapinem, může se průměrná plazmatická koncentrace mirtazapinu zvýšit více než o 50 %.
Je nutná opatrnost a dávka má být snížena, pokud je mirtazapin podáván se silnými inhibitory CYP3A4, inhibitory HIV proteázy, azolovými antimykotiky, erythromycinem, cimetidinem nebo nefazodonem.
Studie interakcí nenaznačily žádné relevantní farmakokinetické účinky na současnou léčbu mirtazapinu s paroxetinem, amitriptylinem, risperidonem nebo lithiem.

Pediatrická populace

Studie interakcí byly provedeny pouze u dospělých.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Údaje o podávání mirtazapinu těhotným ženám jsou omezené a 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 studie 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 předepsán těhotným ženám. Pokud je mirtazapin užíván do porodu nebo krátce před porodem, je doporučeno postnatální sledování novorozence pro možné příznaky z vysazení.

Kojení

Studie na zvířatech a limitované údaje z klinických studií prokázaly, že se mirtazapin vylučuje do mateřského mléka jen ve velmi malém množství. Na základě posouzení prospěšnosti kojení pro dítě a prospěšnosti léčby pro matku je nutno rozhodnout, zda přerušit kojení nebo ukončit/přerušit podávání mirtazapinu.

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). Pacienti se mají vyhýbat potenciálně nebezpečným činnostem vyžadujícím zvýšenou pozornost a náležitou koncentraci, jako je řízení dopravních prostředků nebo obsluha strojů, pokud se u nich tyto potíže objeví.

4.8 Nežádoucí účinky

Pacienti s depresí 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).

Tabulka nežádoucích účinků

Všechny randomizované placebem kontrolované studie (včetně jiných indikací než depresivní poruchy) byly zhodnoceny na nežádoucí účinky mirtazapinu. Metaanalýza zahrnovala 20 studií, s plánovanou délkou léčby maximálně 12 týdnů, 1501 pacientů (134 pacientoroků), kterým byl podáván mirtazapin v dávce až 60 mg a 850 pacientů (79 pacientoroků), kterým bylo podáváno placebo. Rozšíření fází těchto studií bylo vyloučeno pro zachování komparability s léčbou placebem.

Níže v tabulce 1 je uveden rozřazený výskyt nežádoucích účinků, které se vyskytly v klinických studiích statisticky významně častěji během léčby mirtazapinem oproti placebo a doplněné o nežádoucí účinky ze spontánního hlášení. Frekvence nežádoucích účinků ze spontánního hlášení je založena na jejich hlášeném výskytu v klinických studiích. Frekvence nežádoucích účinků ze spontánního hlášení, které nebyly pozorovány v randomizovaných placebem kontrolovaných klinických studiích s mirtazapinem, byly klasifikovány jako „není známo“.

Tabulka 1. Nežádoucí účinky mirtazapinu

Třídy orgánových systémů	Velmi časté (≥1/10)	Časté (≥1/100 až <1/10)	Méně časté (≥1/1000 až <1/100)	Vzácné (≥1/10 000 až <1/1000)	Není známo (z dostupných údajů nelze určit)
<i>Poruchy krve a lymfatického systému</i>					Útlum kostní

					dřeně (granulocytopenie, agranulocytóza, aplastická anémie, trombocytopenie) • Eosinofilie
Endokrinní poruchy					• Nepřiměřená sekrece antidiuretického hormonu • Hyperprolaktinemie (a související příznaky galaktorea a gynekomastie)
Poruchy metabolismu a výživy	• Zvýšení tělesné hmotnosti ¹ , • Zvýšení chuti k jídlu ¹				• Hyponatremie
Psychiatrické poruchy		• Abnormální sny • Zmatenost • Úzkost ^{2, 5} • Insomnie ^{3, 5}	• Noční můry ² • Mánie, agitovanost ² • Halucinace • Psychomotorický neklid (vč. akatizie, hyperkineze)	• Agresivita	• Sebevražedné myšlenky ⁶ • Sebevražedné chování ⁶ • Somnambulismus
Poruchy nervového systému	• Somnolence ^{1, 4} • Sedace ^{1, 4} • Bolest hlavy ²	• Letargie ¹ • Závrať • Tremor • Amnézie ⁷	• Parestezie ² • Syndrom neklidných nohou • Synkopa	• Myoklonus	• Konvulze (epileptické záchvaty) • Serotoninový syndrom • Orální parestezie • Dysartrie
Cévní poruchy		• Ortostatická hypotenze	• Hypotenze ²		
Gastrointestinální poruchy	• Sucho v ústech	• Nausea ³ • Průjem ² • Zvracení ² • Zácpa ¹	• Orální hypestezie	• Pankreatitida	• Otok v ústech • Zvýšené slinění
Poruchy jater a žlučových cest				• Zvýšení aminotransferázy v séru	
Poruchy kůže a podkožní tkáň		• Exantém ²			• Stevensův-Johnsonův syndrom • Bulózní dermatitida • Erythema multiforme • Toxická epidermální nekrolýza • Léková reakce s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS)
Poruchy svalové a kosterní		• Artralgie • Myalgie			• Rhabdomyolýza

<i>soustavy a pojivové tkáně</i>		• Bolest zad ¹			
<i>Poruchy ledvin a močových cest</i>					• Retence moči
<i>Poruchy reprodukčního systému a prsu</i>					• Priapismus
<i>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</i>		• Periferní edém ¹ • Únava			• Generalizovaný edém • Lokální edém
<i>Vyšetření</i>					• Zvýšení hladiny kreatinkinázy

¹ V klinických studiích se tyto nežádoucí účinky vyskytly statisticky významně častěji při léčbě mirtazapinem než s placebem.

² V klinických studiích se tyto nežádoucí účinky vyskytly mnohem častěji během léčby placebem než mirtazapinem, nicméně ne statisticky významně častěji.

³ V klinických studiích se tyto nežádoucí účinky vyskytly statisticky významně častěji během léčby placebem než mirtazapinem.

⁴ Redukce dávky obecně nevede k nižší somnolenci/sedaci, ale může ohrozit účinnost antidepresiv.

⁵ Při léčbě antidepresivy se obecně mohou rozvinout nebo zhoršit úzkost a insomnie (což mohou být známky deprese). Během léčby mirtazapinem byl hlášen rozvoj nebo zhoršení úzkosti a insomnie.

⁶ Během užívání mirtazapinu nebo záhy po přerušení léčby byly hlášeny případy sebevražedných myšlenek či sebevražedného chování (viz bod 4.4).

⁷ Ve většině případů se pacienti zotavili po vysazení léčivého přípravku.

V laboratorním hodnocení klinických studií bylo pozorováno přechodné zvýšení aminotransferáz a gama-glutamyltransferázy (asociované nežádoucí účinky však nebyly hlášeny statisticky významně častěji při léčbě mirtazapinem než ve skupině s placebem).

Pediatrická populace:

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

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

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

případně na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv,
Šrobárova 49/48
100 00 Praha 10
e-mail: farmakovigilance@sukl.gov.cz

4.9 Předávkování

Stávající zkušenosti s předávkováním samotným mirtazapinem ukazují, že příznaky jsou obvykle mírné. Byl zaznamenán útlum centrální nervové soustavy s dezorientací a déletrvající sedací, doprovázený tachykardií a lehkou hypertenzí nebo hypotenzí. Je zde ale možnost velmi závažných dopadů (včetně fatálních) při mnohem vyšším dávkování, než je terapeutická dávka, obzvláště jde-li o smíšené předávkování. V těchto případech bylo také hlášeno prodloužení intervalu QT a *torsades de pointes*.

Pacienti s předávkováním mají k udržení vitálních funkcí dostat příslušnou symptomatickou a podpůrnou léčbu. Je třeba také sledovat EKG. Doporučuje se zvážit také podání aktivního uhlí nebo výplach žaludku.

Pediatrická populace

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

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Jiná antidepresiva, ATC kód: N06AX11 Mechanismus

účinku/farmakodynamické účinky

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

Klinická účinnost a bezpečnost

Příčinou sedativních vlastností mirtazapinu je jeho antagonistické působení proti histaminovým H₁-receptorům. Nevykazuje prakticky žádné anticholinergní účinky a v terapeutických dávkách má pouze malé 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 standardní 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 dvojité zaslepené placebem kontrolované klinické studie u dětí ve věku mezi 7 a 18 lety s depresivní poruchou (n=259), při užívání flexibilní dávky (15-45 mg mirtazapinu) během prvních 4 týdnů a následně fixní dávky (15, 30 nebo 45 mg mirtazapinu) po dobu dalších 4 týdnů, neprokázaly signifikantní rozdíl mezi mirtazapinem a placebem v primárním a všech sekundárních cílových parametrech. Signifikantní nárůst tělesné hmotnosti ($\geq 7\%$) byl pozorován u 48,8 % subjektů léčených mirtazapinem v porovnání s 5,7 % v placebové větvi. Často byla také hlášena kopřivka (11,8 % vs. 6,8 %) a hypertriglyceridemie (2,9 % vs. 0 %).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Po perorálním podání mirtazapinu se léčivá látka mirtazapin rychle a dobře vstřebává (biologická dostupnost je asi 50 %), nejvyšších hodnot plazmatické hladiny dosáhne asi za 2 hodiny po podání. Příjem potravy farmakokinetiku mirtazapinu neovlivňuje.

Distribuce

Na plazmatické proteiny se váže přibližně 85 % mirtazapinu.

Biotransformace

Hlavními biotransformačními cestami jsou demethylace a oxidace, následované konjugací. Údaje získané *in vitro* z lidských 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 byly zaznamenány delší poločasy

– až 65 hodin; u mladých mužů byly pozorovány kratší poločasy. 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 dávkování vykazuje mirtazapin lineární farmakokinetiku.

Zvláštní populace

Clearance mirtazapinu může být snížena v důsledku poruchy funkce jater nebo ledvin.–

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

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

Ve studiích reprodukční toxicity u laboratorních potkanů a králíků nebyl pozorován teratogenní efekt. Při dvojnásobné systémové expozici v porovnání s maximální terapeutickou expozicí u člověka, došlo u potkanů ke zvýšení postimplantačních ztrát, snížení porodní hmotnosti 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 potkana a hepatocelulární novotvary u myši ve studiích 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

Tableta:

monohydrát laktosy

kukuřičný škrob

hypromelosa

koloidní bezvodý oxid křemičitý

magnesium-stearát

Potahová vrstva (15mg potahované tablety):

hypromelosa

oxid titaničitý (E 171)

makrogol

žlutý oxid železitý (E 172)

Potahová vrstva (30mg potahované tablety):

hypromelosa

oxid titaničitý (E 171)

makrogol

žlutý oxid železitý (E 172)

červený oxid železitý (E 172)

Potahová vrstva (45mg potahované tablety):

hypromelosa

oxid titaničitý (E 171)

makrogol

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

4 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Miranox potahované tablety jsou baleny v PVC/PVDC (bílé neprůhledné)-Al blistrech, každý blister obsahuje 10 potahovaných tablet. 3 blistry jsou dodávány v krabici obsahující 30 potahovaných tablet.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

+pharma arzneimittel gmbh
Hafnerstrasse 211
8054 Graz
Rakousko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

Miranox 15 mg potahované tablety: 30/291/24-C
Miranox 30 mg potahované tablety: 30/292/24-C
Miranox 45 mg potahované tablety: 30/293/24-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 18. 12. 2025

10. DATUM REVIZE TEXTU

18. 12. 2025