

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTI LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Esprital 30 mg
Esprital 45 mg
filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá filmom obalená tableta obsahuje 30 mg mirtazapínu.

Každá filmom obalená tableta obsahuje 45 mg mirtazapínu

Každá filmom obalená tableta Espritalu 30 mg obsahuje 88,8 mg laktózy (ako monohydrát).

Každá filmom obalená tableta Espritalu 45 mg obsahuje 133,2 mg laktózy (ako monohydrát).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta.

Esprital 30 mg: červenohnedé oválne filmom obalené tablety s deliacou ryhou na jednej strane. Tableta sa môže rozdeliť na rovnaké dávky.

Esprital 45 mg: biele oválne filmom obalené tablety.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Esprital je indikovaný na liečbu epizód veľkej depresie u dospelých.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Dospelí

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

Účinok mirtazapínu sa spravidla prejaví po 1 – 2 týždňoch liečby. Liečba adekvátnou dávkou má vyvolať pozitívnu reakciu v priebehu 2 – 4 týždňov. Pri nedostatočnom účinku možno dávku zvýšiť na maximálnu dávku. Pokiaľ nie je odpoveď počas ďalších 2 – 4 týždňov, liečba sa musí ukončiť.

Pacienti s depesiou musia byť liečení dostatočne dlhý čas, najmenej 6 mesiacov, aby sa zaistilo, že u nich nepretrvávajú žiadne symptómy.

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

Starší pacienti

Odporúčaná dávka je rovnaká ako u dospelých. Na dosiahnutie uspokojivej a bezpečnej odpovede sa musí u starších ľudí dávka zvyšovať pod dôkladným dohľadom.

Porucha funkcie obličiek

Klírens mirtazapínu môže byť znížený u pacientov so stredne závažným až závažným poškodením obličiek (klírens kreatinínu < 40 ml/min). Toto je potrebné vziať do úvahy pri predpisovaní mirtazapínu týmto pacientom (pozri časť 4.4)

Porucha funkcie pečene

U pacientov s poškodením pečene môže byť znížený klírens mirtazapínu. Toto je potrebné vziať do úvahy pri predpisovaní mirtazapínu týmto pacientom, predovšetkým so závažným poškodením pečene, keďže pacienti so závažným poškodením pečene sa neskúmali (pozri časť 4.4).

Pediatrická populácia

Mirtazapín sa nesmie používať u detí a dospievajúcich mladších ako 18 rokov, pretože v dvoch krátkodobých klinických štúdiách nebola preukázaná účinnosť (pozri časť 5.1) a z dôvodu bezpečnostných obáv (pozri časti 4.4, 4.8 a 5.1).

Spôsob podávania

Eliminačný polčas mirtazapínu je 20 – 40 hodín, a preto je mirtazapín vhodný na podávanie jedenkrát denne. Prednostne sa má užiť jednorazovo večer pred spaním. Mirtazapín možno podávať aj v dvoch rozdelených dávkach (jedenkrát ráno a jedenkrát večer, vyššia dávka sa má užiť večer). Tablety sa majú užívať perorálne, zapiť tekutinou a prehltnúť bez žuvania.

Esprital je dostupný v dvoch silách 30 mg s deliacou ryhou a 45 mg, čo umožňuje presné dávkovanie.

4.3 Kontraindikácie

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

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Pediatrická populácia

Mirtazapín sa nesmie používať na liečbu detí a dospievajúcich mladších ako 18 rokov. Samovražedné správanie (pokusy o samovraždu a samovražedné myšlienky) a hostilita (predovšetkým agresivita, protichodné správanie a zlosť) boli v klinických štúdiách častejšie pozorované medzi deťmi a dospievajúcimi liečenými antidepresívami, ako u pacientov, ktorí dostávali placebo. Ak sa rozhodnutie o liečbe založené na objektívnej potrebe predsa len urobí, pacient má byť starostlivo sledovaný kvôli výskytu samovražedných symptómov.

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 sa dáva do súvislosti so zvýšeným rizikom samovražedných myšlienok, sebapoškodením a samovraždou (udalosti spojené so samovraždou). Toto riziko pretrváva až do nástupu zjavnej remisie. Pretože sa zlepšenie nemusí ukázať počas prvých niekoľkých alebo viacerých týždňov liečby, pacienti musia byť starostlivo sledovaní, až kým nenastane zlepšenie. Vo všeobecnosti klinické skúsenosti ukazujú, že riziko samovraždy sa môže zvýšiť v skorých štádiách zotavovania.

Pacienti s anamnézou suicidálnych príhod alebo významnými prejavmi samovražedných myšlienok pred začatím liečby majú väčšie riziko samovražedných myšlienok alebo samovražedných pokusov, a preto majú byť starostlivo sledovaní počas liečby.

Metaanalýza placebom kontrolovaných klinických skúšaní antidepresív u dospelých pacientov so psychiatrickými poruchami preukázala zvýšené riziko samovražedného správania po antidepresívach 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 ich opatrovatelia) majú byť upozornení na potrebu sledovania akéhokoľvek klinického zhoršenia, samovražedného správania alebo myšlienok a nezvyčajných zmien v správaní a ak sú prítomné takéto príznaky, okamžite majú vyhľadať lekára.

Vzhľadom na možnosť samovraždy, predovšetkým na začiatku liečby, sa má pacientovi vydať iba najmenšie množstvo tabliet Espritalu, aby sa znížilo riziko predávkovania, v súlade so správnou starostlivosťou o pacienta.

Útlm kostnej drene

Počas liečby mirtazapínom bol hlásený útlm kostnej drene, ktorý sa zvyčajne prejaví ako granulocytopénia alebo agranulocytóza. V klinických skúšaniach s mirtazapínom bola hlásená reverzibilná agranulocytóza s frekvenciou výskytu zriedkavá. V období po uvedení lieku na trh sa v súvislosti s mirtazapínom hlásili veľmi zriedkavé prípady agranulocytózy, zväčša reverzibilné, avšak v niektorých prípadoch fatálne. Väčšina fatálnych prípadov sa týkala pacientov vo veku nad 65 rokov. Lekár má byť opatrný pri príznakoch, ako sú horúčka, bolesť hrdla, stomatitída alebo iné znaky infekcie; ak sa objavia takéto príznaky, liečba sa má ukončiť a vyšetriť krvný obraz.

Žltáčka

Ak sa objaví žltáčka, liečba sa musí ukončiť.

Stavy, ktoré si vyžadujú dohľad

Opatrné dávkovanie a pravidelné a dôkladné sledovanie je nevyhnutné u pacientov:

- s epilepsiou a organickým poškodením mozgu: Hoci klinické skúsenosti naznačujú, že počas liečby mirtazapínom, tak ako pri iných antidepresívach, sú epileptické záchvaty zriedkavé, liečba mirtazapínom sa má začať podávať opatrne pacientom so záchvatmi v anamnéze. Liečba sa má ukončiť u každého pacienta, u ktorého sa vyvinú záchvaty alebo sa zaznamená zvýšenie frekvencie záchvatov.
- s poruchou funkcie pečene: Po jednorazovej 15 mg perorálnej dávke mirtazapínu bol klírens mirtazapínu znížený približne o 35 % u pacientov s ľahkým až stredne ťažkým poškodením pečene v porovnaní s jedincami s normálnou funkciou pečene. Priemerná plazmatická koncentrácia mirtazapínu bola zvýšená asi o 55 %.
- s poruchou funkcie obličiek: Po jednorazovej 15 mg perorálnej dávke mirtazapínu bol klírens mirtazapínu u pacientov so stredne ťažkým (klírens kreatinínu < 40 ml/min) a ťažkým (klírens kreatinínu < 10 ml/min) poškodením obličiek znížený približne o 30 % a 50 % v porovnaní so zdravými jedincami (v uvedenom poradí). Priemerná plazmatická koncentrácia mirtazapínu bola zvýšená asi o 55 % a 115 % (v uvedenom poradí). U pacientov s ľahkým poškodením obličiek (klírens kreatinínu < 80 ml/min) v porovnaní s kontrolnou skupinou sa nezistili významné rozdiely na začiatku liečby a po zmenách dávky.
- s ochoreniami srdca ako sú poruchy vedenia, angína pectoris alebo nedávnym infarktom myokardu, kde sa majú vykonať konvenčné opatrenia a pri súbežnom podávaní liekov je potrebná opatrnosť.
- s nízkym tlakom krvi.
- s diabetom mellitus: U pacientov s cukrovkou môžu antidepresíva pozmeniť glykemickú kontrolu. Možno bude potrebné upraviť dávkovanie inzulínu a/alebo perorálnych hypoglykemík a odporúča sa dôkladné sledovanie.

Tak ako pri iných antidepresívach má sa zohľadniť nasledovné

- Ak sa antidepresíva podávajú pacientom so schizofréniou alebo inými psychózami môže sa objaviť zhoršenie psychotických príznakov; môžu sa zosilniť paranoidné myšlienky.

- Ak sa lieči depresívna fáza manicko-depresívnych psychóz, môže dôjsť k zmene na manickú fázu. Pacienti s mániou/hypomániou v anamnéze majú byť dôkladne sledovaní. Mirtazapín sa má vysadiť u každého pacienta, ktorý vstupuje do manickej fázy.
- Hoci mirtazapín nie je návykový, skúsenosti po uvedení lieku na trh ukazujú, že náhle prerušenie dlhodobej liečby niekedy môže viesť k symptómom z vysadenia. Väčšina reakcií z vysadenia je mierna a spontánne vymizne. Medzi rozličnými hlásenými príznakmi z vysadenia sa najčastejšie hlásil závrat, agitácia, anxieta, bolesť hlavy a nauzea. Hoci boli hlásené ako príznaky z vysadenia, treba si uvedomiť, že tieto príznaky môžu súvisieť aj so základným ochorením. Tak ako je uvedené v časti 4.2 liečbu mirtazapínom sa odporúča ukončiť postupne.
- Pozornosť sa má venovať pacientom s poruchami močenia, ako je hypertrofia prostaty a pacientom s akútnym glaukómom so zatvoreným uhlom a zvýšeným vnútroočným tlakom (hoci sa problémy neočakávajú, pretože mirtazapín má iba veľmi slabú anticholinergickú aktivitu).
- Akatízia/psychomotorický nepokoj: Používanie antidepresív sa spájalo s vývojom akatízie, charakterizovanej subjektívne nepríjemným nepokojom vzbudzujúcim úzkosť a potrebou pohybu často sprevádzaným neschopnosťou sedieť alebo stáť. Najväčšia pravdepodobnosť výskytu je počas prvých týždňov liečby. U pacientov, u ktorých sa vyvinú tieto symptómy, môže byť zvýšenie dávky škodlivé.
- Pri používaní mirtazapínu po jeho uvedení na trh boli hlásené 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 časti 4.5 a 4.8). Mirtazapín sa má predpisovať s opatnosťou u pacientov so známym kardiovaskulárnym ochorením alebo predĺžením QT intervalu v rodinnej anamnéze 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), toxickéj 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 užití mirtazapínu jedna z týchto reakcií, liečba mirtazapínom sa u tohto pacienta už nikdy nesmie znova začať.

Hyponatriémia

Pri užívaní mirtazapínu sa hlásila veľmi zriedkavo hyponatriémia, pravdepodobne v dôsledku neprimeranej sekrécie antidiuretického hormónu (SIADH). U rizikových pacientov, ako sú starší pacienti alebo pacienti, ktorí sa súbežne liečia liekmi, o ktorých je známe, že spôsobujú hyponatriémiu je nutná opatnosť.

Sérotonínový syndróm

Interakcie so sérotonínergickými liečivami: môže sa objaviť sérotonínový syndróm, keď sa inhibítory spätného vychytávania sérotonínu (SSRI) podávajú v kombinácii s inými sérotonínergickými liečivami (pozri časť 4.5). Symptómy sérotonínového syndrómu môžu byť hypertermia, rigidita, myoklónia, autonómna nestabilita s možnými rýchlymi zmenami vitálnych znakov, zmeny mentálneho stavu, ktoré zahŕňajú zmätenosť, iritabilitu a extrémnu agitáciu postupujúcu do delíria a kómy. Ak sa tieto liečivá kombinujú s mirtazapínom, odporúča sa opatnosť a je potrebný dôkladný klinický monitoring. Ak sa objavia takéto udalosti, liečba mirtazapínom sa má ukončiť a podporná symptomatická liečba má byť zahájená. Zo skúsenosti po uvedení lieku na trh vyplýva, že sérotonínový syndróm sa u pacientov liečených samotným mirtazapínom objavuje veľmi zriedkavo (pozri časť 4.8).

Starší pacienti

Starší ľudia sú často citlivejší najmä na nežiaduce účinky antidepresív. Počas klinického výskumu s mirtazapínom sa u starších pacientov nežiaduce účinky nehlásili častejšie ako v iných vekových skupinách.

Pomocné látky

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

4.5 Liekové a iné interakcie

Farmakodynamické interakcie

- Mirtazapín sa nemá podávať súbežne s inhibítormi MAO alebo počas dvoch týždňov po vysadení liečby inhibítormi MAO. Naopak musia uplynúť najmenej dva týždne, aby sa pacienti liečení mirtazapínom mohli začať liečiť inhibítormi MAO (pozri časť 4.3).
- Ďalej, ako pri SSRI, súbežné podávanie s inými sérotonínergickými liečivami (L-tryptofán, triptány, tramadol, linezolid, metylénová modrá, SSRI, venlafaxín, lítium a prípravky ľubovníka bodkovaného – *Hypericum perforatum*) môže viesť k incidencii účinkov súvisiacich so sérotonínom (sérotonínový syndróm: pozri časť 4.4). Ak sa tieto liečivá kombinujú s mirtazapínom, odporúča sa opatrnosť a je potrebný dôkladný klinický monitoring.
- Mirtazapín môže zvyšovať sedatívne vlastnosti benzodiazepínov a ostatných sedatív (predovšetkým väčšina antipsychotík, antagonisty antihistamínu H₁, opiáty). Opatrnosť je nutná pri predpisovaní týchto liekov spolu s mirtazapínom.
- Mirtazapín môže zvyšovať utlmujúci účinok alkoholu na CNS. Pacienti sa preto majú vyhnúť konzumácii alkoholických nápojov počas užívania mirtazapínu.
- Mirtazapín v dávke 30 mg jedenkrát denne spôsoboval malý, no štatisticky významný nárast medzinárodného normalizačného pomeru (INR) u jedincov liečených warfarínom. Keďže pri vyššej dávke mirtazapínu nemožno vylúčiť výraznejší účinok, odporúča sa sledovať INR v prípade súbežnej liečby warfarínom a mirtazapínom.
- Riziko predĺženia QT intervalu a/alebo ventrikulárnych arytmií (napr. *Torsades de Pointes*) sa môže zvýšiť pri súbežnom užívaní liekov, ktoré predlžujú QTc interval (napr. niektoré antipsychotiká a antibiotiká).

Farmakokinetické interakcie

- Karbamazepín a fenytoín, induktory CYP3A4, zvýšili klírens mirtazapínu približne dvojnásobne, čo spôsobilo 60% a 45% pokles priemerných plazmatických koncentrácií mirtazapínu (v uvedenom poradí). Ak sa k liečbe mirtazapínom pridáva karbamazepín alebo iný induktor pečeneového metabolizmu (ako je rifampicín), môže byť potrebné zvýšiť dávku mirtazapínu. Ak sa liečba týmto liekom ukončí, môže byť nevyhnutné znížiť dávku mirtazapínu.
- Súbežné podávanie silného inhibítora CYP3A4 ketokonazolu zvyšovalo maximálne plazmatické koncentrácie a AUC mirtazapínu približne o 40% a 50% (v uvedenom poradí).
- Ak sa cimetidín (slabý inhibítor CYP1A2, CYP2D6 a CYP3A4) podáva s mirtazapínom, priemerná plazmatická koncentrácia mirtazapínu sa môže zvýšiť o viac ako 50 %. Ak sa súbežne podáva mirtazapín so silnými inhibítormi CYP3A4, inhibítormi proteáz HIV, azolovými antimykotikami, erytromycínom alebo nefazodonom je potrebná opatrnosť a môže byť potrebné znížiť dávku.
- V skúšaníach interakcií sa nezaznamenali žiadne relevantné farmakokinetické účinky na súbežnú liečbu mirtazapínom s paroxetínom, amitriptylínom, risperidónom alebo lítium.

Pediatrická populácia

Interakčné štúdie sa uskutočnili len u dospelých.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Obmedzené údaje o použití mirtazapínu u gravidných žien nepoukázali na zvýšené riziko vrodených malformácií. Štúdie na zvieratách nepreukázali žiadne teratogénne účinky klinického významu, no pozorovala sa vývojová toxicita (pozri časť 5.3).

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

Ak sa mirtazapín predpisuje gravidným ženám, je potrebná opatrnosť.

Ak sa mirtazapín používa do pôrodu alebo tesne pred pôrodom, odporúča sa postnatálny monitoring novorodenca z dôvodu sledovania možných príznakov z vysadenia.

Laktácia

Štúdie na zvieratách a obmedzené údaje u ľudí ukázali, že mirtazapín sa vylučuje do materského mlieka iba vo veľmi malých množstvách. Rozhodnutie o tom, či dojčenie má pokračovať/má sa prerušiť alebo či liečba mirtazapínom má pokračovať/má sa prerušiť, sa má urobiť so zreteľom na prínos dojčenia pre dieťa a prínos liečby mirtazapínom pre ženu.

Fertilita

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

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Mirtazapín má malý alebo mierny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Mirtazapín môže narušiť koncentráciu a pozornosť (najmä v úvodnej fáze liečby). Pacienti sa majú vyhýbať vykonávaniu potenciálne nebezpečných činností, ktoré si vyžadujú ostražitosť a dobrú koncentráciu, ako sú vedenie vozidiel a obsluha strojov, vždy keď sú pod vplyvom mirtazapínu.

4.8 Nežiaduce účinky

U pacientov s depresiou sa vyskytuje veľa príznakov spojených so samotným ochorením. Preto je niekedy ťažké zistiť, ktoré príznaky sú dôsledkom choroby a ktoré vyvolala liečba mirtazapínom.

Súhrn bezpečnostného profilu

Najčastejšie hlásené nežiaduce účinky prejavujúce sa u viac ako 5 % pacientov liečených mirtazapínom v randomizovaných placebom kontrolovaných skúšaniach (pozri nižšie) sú somnolencia, sedácia, sucho v ústach, zvýšená telesná hmotnosť, zvýšená chuť do jedla, závrat a únava.

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

Zoznam nežiaducich účinkov uvedený v tabuľke

Všetky randomizované placebom kontrolované skúšania u pacientov (vrátane iných indikácií ako epizóda veľkej depresie) sa hodnotili vo vzťahu k nežiaducim účinkom mirtazapínu. Metaanalýza zahŕňa 20 skúšaní s plánovanou dĺžkou trvania liečby do 12 týždňov s 1501 pacientmi (134 patientských rokov), ktorí užívali mirtazapín v dávkach do 60 mg a 850 pacientov (79 patientských rokov), ktorí užívali placebo. Fázy predĺžení týchto skúšaní sa vylúčili na zachovanie porovnateľnosti so skupinou s placebom.

Tabuľka 1 uvádza kategorizovanú incidenciu nežiaducich účinkov, ktoré sa v klinických skúšaniach objavili štatisticky významne častejšie počas liečby mirtazapínom ako s placebom s pridaním nežiaducich účinkov zo spontánnych hlásení. Frekvencie nežiaducich účinkov zo spontánnych hlásení vychádzajú z

hlásenej miery týchto udalostí v klinických skúšaníach. Frekvencia nežiaducich účinkov zo spontánnych hlásení, u ktorých sa nepozorovali žiadne prípady v randomizovaných placebom kontrolovaných patientskych skúšaníach, sa klasifikovala ako „neznáma“.

Tabuľka 1. Nežiaduce účinky mirtazapínu

Orgánový systém	Veľmi časté (≥1/10)	Časté (≥1/100 až <1/10)	Menej časté (≥1/1000 až <1/100)	Zriedkavé (≥1/10 000 až <1/1000)	Frekvencia neznáma (častosť sa nedá odhadnúť z dostupných údajov)
Poruchy krvi a lymfatického systému					Útlm kostnej drene (granulocytopé nia, agranulocytóza, aplastická anémia a trombocytopéni a) Eozinofília
Poruchy endokrinného systému					Neprimeraná sekrécia antidiuretickéh o hormónu Hyperprolakti némia (vrátane príznakov ako galaktorea a gynekomastia)
Poruchy metabolizmu a výživy	Prírastok telesnej hmotnosti ¹ Zvýšená chuť do jedla ¹				Hyponatriémia
Psychické poruchy		Abnormálne sny Zmätenosť Anxieta ^{2,5} Insomnia ^{3,5}	Nočné mory ² Mánia Agitácia ² Halucinácie Psychomotorický nepokoj (vrátane akatízie, hyperkinézie)	Agresivita	Samovražedné myšlienky ⁶ Samovražedné správanie ⁶ Somnambulizm us
Poruchy nervového systému	Somnolencia ^{1,4} Sedácia ^{1,4} Bolesť hlavy ²	Letargia ¹ Závrat Tras Amnézia ⁷	Parestézia ² Nepokojné nohy Synkopa	Myoklonus	Krče (záchvaty) Sérotonínový syndróm Orálna parestézia Dyzartria

Poruchy ciev		Ortostatická hypotenzia	Hypotenzia ²		
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Sucho v ústach	Nauzea ³ Hnačka ² Vracanie ² Zápcha ¹	Orálna hypoestézia	•Pankreatitída	•Opuch úst •Zvýšená salivácia
Poruchy pečene a žlčových ciest				•Zvýšenie aktivít sérových transamináz	
Poruchy kože a podkožného tkaniva		Exantém ²			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		Artralgia Myalgia Bolesť chrbta ¹			Rabdomyolýza
Poruchy obličiek a močových ciest					Retencia moču
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov					Priapizmus
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania		Periférny edém ¹ Únava			Generalizovaný opuch Lokalizovaný opuch
Laboratórne a funkčné vyšetrenia					Zvýšená hladina kreatinínkinázy

¹V klinických skúšaníach sa tieto príhody objavili štatisticky významne častejšie počas liečby mirtazapínom ako s placebom.

² V klinických skúšaníach sa tieto príhody objavili častejšie s placebom ako s mirtazapínom, avšak nie štatisticky významne častejšie.

³ V klinických skúšaníach sa tieto príhody objavili štatisticky významne častejšie s placebom ako počas liečby mirtazapínom.

⁴ Poznámka: zníženie dávky zvyčajne nevedie k menšej somnolencii/sedácii, no môže ohroziť antidepresívnu účinnosť.

⁵ Po liečbe antidepresívami vo všeobecnosti sa môže vyvinúť alebo zhoršiť anxieta a insomnie (čo môžu byť príznaky depresie). Pri liečbe mirtazapínom sa hlásil vývin alebo zhoršenie anxiety a insomnie.

⁶ Počas liečby mirtazapínom alebo skoro po jej ukončení sa hlásili prípady samovražedných myšlienok a samovražedného správania (pozri časť 4.4).

⁷ Vo väčšine prípadov sa pacienti po vysadení lieku zotavili.

V laboratórnych hodnoteniach klinických skúšaní sa pozorovalo prechodné zvýšenie transamináz a gamma-glutamyltransferázy (súvisiace nežiaduce účinky sa však nehlásili štatisticky významne častejšie s mirtazapínom ako po placebe).

Pediatrická populácia:

V klinických štúdiách u detí boli často pozorované nasledujúce nežiaduce účinky: zvýšenie telesnej hmotnosti, žihľavka 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 sčentrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

Súčasné skúsenosti s predávkovaním samotným mirtazapínom naznačujú, že príznaky sú zvyčajne mierne. Bol hlásený útlm centrálného nervového systému s dezorientáciou a predĺženým útlmom spolu s tachykardiou a miernou hypertenziou alebo hypotenziou. Existuje však možnosť vzniku oveľa závažnejších následkov (vrátane úmrtí) pri dávkach omnoho vyšších ako je terapeutická dávka, osobitne pri zmiešanom predávkovaní. V týchto prípadoch boli tiež hlásené prípady predĺženia QT intervalu a *Torsades de Pointes*.

V prípadoch predávkovania sa má poskytnúť vhodná symptomatická alebo podporná liečba vitálnych funkcií. Je potrebné monitorovať EKG. Taktiež treba zvážiť podanie aktívneho 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: Psychoanaleptiká, iné antidepresíva, ATC kód: N06AX11

Spôsob účinku/farmakodynamické účinky

Mirtazapín je centrálnie pôsobiaci α_2 -antagonista, ktorý zvyšuje centrálnu noradrenergickú a sérotonínergickú neurotransmisiiu. Zvýšenie sérotonínergickej neurotransmisie je presne sprostredkované cez 5HT₁ receptory, pretože receptory 5HT₂ a 5HT₃ sú mirtazapínom blokované. Predpokladá sa, že obidva enantioméry mirtazapínu prispievajú k antidepresívnej aktivite, S(+) enantiomér blokuje α_2 a 5HT₂ receptory a R(-) enantiomér blokuje 5HT₃ receptory.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Histamínová H₁-antagonistická aktivita mirtazapínu sa spája s jeho sedatívnymi vlastnosťami. Nemá takmer žiadnu anticholinergickú aktivitu a v terapeutických dávkach má len obmedzené účinky (napr. ortostatická hypotenzia) na kardiovaskulárny systém.

Účinok mirtazapínu na QTc interval sa posudzoval v randomizovanom, placebom a 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:

Dve randomizované, dvojito zaslepené, placebom kontrolované klinické štúdie u detí vo veku 7 až 18 rokov, s depresívnou epizódou a recidivujúcou depresívnou poruchou (n = 259) užívajúcich prvé 4 týždne flexibilnú dávku (15 – 45 mg mirtazapínu) nasledujúce 4 týždne užívajúcich fixnú dávku (15, 30 alebo 45 mg mirtazapínu) nepreukázali významné rozdiely medzi mirtazapínom a placebom v primárnom a vo všetkých sekundárnych výsledkoch.

Významné zvýšenie telesnej hmotnosti ($\geq 7\%$) bolo pozorované u 48,8 % pacientov liečených mirtazapínom v porovnaní s 5,7 % v skupine s placebom. Často boli tiež pozorované žihľavka (11,8 v porovnaní s 6,8 %) a hypertriglyceridémia (2,9 v porovnaní s 0 %).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Po perorálnom podaní mirtazapínu sa liečivo mirtazapín rýchlo a dobre absorbuje (biologická dostupnosť $\approx 50\%$) a dosahuje maximálne plazmatické koncentrácie asi o dve hodiny. Príjem potravy nemá žiadny vplyv na farmakokinetiku mirtazapínu.

Distribúcia

Väzba mirtazapínu na plazmatické bielkoviny je asi 85 %.

Biotransformácia

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

Eliminácia

Mirtazapín sa výrazne metabolizuje a vylučuje močom a stolicou v priebehu niekoľkých dní. Priemerný eliminačný polčas je 20 – 40 hodín; dlhší polčas eliminácie, až 65 hodín, sa zaznamenal iba ojedinele a kratší polčas eliminácie sa pozoroval u mladých mužov. Eliminačný polčas je dostatočný na zdôvodnenie dávkovania jedenkrát denne. Rovnovážny stav sa dosahuje za 3 – 4 dni, po ktorých nedochádza k ďalšej kumulácii.

Linearita/nelinearita

Pri odporúčanom dávkovom rozpätí je farmakokinetika mirtazapínu lineárna.

Osobitné populácie

Klírens mirtazapínu sa môže znížiť v dôsledku renálnej alebo hepatálnej insuficiencie.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

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

V štúdiách reprodukčnej toxicity u potkanov a králikov sa nepozorovali žiadne teratogénne účinky. Pri dvojnásobnej systémovej expozícii v porovnaní s maximálnou terapeutickou expozíciou u ľudí sa

u potkanov zaznamenal nárast poimplantačných strát, pokles pôrodnej hmotnosti mláďat a znížené prežívanie mláďat počas prvých troch dní laktácie.

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

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro:

monohydrát laktózy
hyprolóza LH 21
kukuričný škrob
mikrokryštalická celulóza

predželatinovaný škrob
koloidný bezvodý oxid kremičitý
stearát horečnatý
mastenec

Obalová vrstva:

Esprital 30 mg filmom obalené tablety
hypromelóza
makrogol 6 000
oxid titaničitý (E171)
žltý oxid železitý (E172)
červený oxid železitý (E172)
mastenec

Esprital 45 mg filmom obalené tablety

hypromelóza
makrogol 6 000
oxid titaničitý (E171)
mastenec

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

PVC/PVDC/Al blister, písomná informácia pre používateľa, papierová škatuľka.

Veľkosť balenia: 30 tabliet (3 blistre)

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Žiadne zvláštne požiadavky.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

Esprital 30 mg: 30/0087/05-S
Esprital 45 mg: 30/0088/05-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 25. apríl 2005
Dátum posledného predĺženia registrácie: 14. júl 2009

10. DÁTUM POSLEDNEJ REVÍZIE TEXTU

11/2024