

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

ESPRITAL 30
ESPRITAL 45
potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ I KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta přípravku Esprital obsahuje 30 mg nebo 45 mg mirtazapinum.

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

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

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahované tablety.

Popis přípravku:

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

Esprital 45: bílé oválné potahované tablety.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Léčba epizod velké depresivní poruchy.

4.2 Dávkování a způsob podání

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.

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.

Děti a dospívající do 18 let

Mirtazapin by neměli užívat děti a dospívající do 18 let, z důvodu neprokázané účinnosti ve dvou krátkodobých klinických hodnoceních (viz. bod 5.1) a z důvodů bezpečnosti (viz bod 4.4, 4.8 a 5.1).

Postižení ledvin

U pacientů s mírným až středně těžkým postižením 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).

Postižení jater

U pacientů s postižením jater může být clearance mirtazapinu snížena. To je nutno brát v úvahu při předepisování přípravku s obsahem mirtazapinu této skupině pacientů, zejména u vážného postižení jater, neboť pacienti s vážným poškozením jater nebyli zkoumáni v klinických studiích (viz bod 4.4).

Biologický poločas mirtazapinu je 20 - 40 hodin, a proto je mirtazapin vhodný pro podávání jedenkrát denně. Měl by 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 užita večer).

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

Pacienti s depresí by měli být léčeni dostatečnou dobu, nejméně však 6 měsíců, k zajištění, že zůstanou bez příznaků.

Je doporučováno ukončit léčbu mirtazapinem postupně, aby se předešlo příznakům z vysazení (viz bod 4.4).

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

4.3 Kontraindikace

Přecitlivělost na mirtazapin nebo na kteroukoli z pomocných látek přípravku uvedených v bodě 6.1. Užívání mirtazapinu společně s inhibitory monoaminoxidázy (MAO) (viz bod 4.5).

4.4 Zvláštní upozornění a zvláštní opatření pro použití

Používání u dětí a dospívajících mladších 18 let

Mirtazapin by neměl 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 byli léčeni placebem. Nicméně, jestliže je na základě klinické potřeby přesto rozhodnuto o léčbě, pak by pacient měl být 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, by měli 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 na pacienty a zvláště na ty, u kterých může doprovázet terapii vysoké riziko, zvláště v počátcích léčby a po změnách dávkování. Pacienti (a ošetřovatelé pacientů) by měli 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 by zvláště v počátcích léčby mělo být dáno pacientovi pouze limitované množství přípravku s obsahem mirtazapinu.

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 postmarketingovém období 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, měla by 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, měl by být Esprital nasazován s opatrností u pacientů s anamnézou záchvatů. Léčba by měla být přerušena u pacientů, u kterých se záchvaty objevily, nebo kde došlo ke zvýšení počtu záchvatů.
- postižením jater: po jednorázové perorální dávce 15 mg mirtazapinu, byla u pacientů s mírným až středně těžkým postižením jater clearance mirtazapinu snížena přibližně o 35 % v porovnání s osobami s normální jaterní funkcí. Průměrná plazmatická koncentrace mirtazapinu byla asi o 55 % zvýšena.
- postižením ledvin: po jednorázové perorální dávce 15 mg mirtazapinu pacientům se středně těžkým (clearance kreatininu <40 ml/min) a těžkým (clearance kreatininu <10 ml/min) postižením ledvin byla clearance kreatininu snížena přibližně o 30 % a 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 mírným renálním postižením (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 současně užívané léky.
- nízkým krevním tlakem.
- diabetem mellitem: U pacientů s diabetem 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 zapotřebí opatrnost:

- Při podání antidepresiv pacientům se schizofrenií nebo jinou psychotickou poruchou, neboť může dojít ke zhoršení psychických příznaků, možný je nárůst intenzity paranoideálních myšlenek
- Při léčbě depresivní fáze manio-depresivní psychózy může dojít k přechodu do manické fáze. Pacienti s anamnézou mánie/hypománie by měli být pečlivě monitorováni. U pacientů, kteří vstoupí do manické fáze, by měla 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, strach, bolest hlavy a nevolnost. Přestože byly označeny za příznaky z vysazení, mělo by být na paměti, že mohou být příznaky probíhajícího 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 úzkým úhlem a zvýšeným intraokulárním tlakem (je zde malá šance výskytu potíží, protože mirtazapin má jen velmi slabé anticholinergní účinky).
- Akatisie/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.

Hyponatrémie

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

Serotoninový syndrom

Interakce se serotonergními léky: serotoninový syndrom se může objevit, pokud jsou selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (SSRI) podávány v kombinaci s ostatními serotonergními 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 komatu. Pokud jsou tyto aktivní látky kombinovány při léčbě s mirtazapinem, je doporučena opatrnost a pečlivé klinické monitorování pacienta. Pokud se takové příznaky objeví, měla by být léčba mirtazapinem ukončena a zahájena podpůrná symptomatická léčba. Z postmarketingové zkušenosti 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, vrozeným deficitem laktázy nebo glukózo-galaktózovou malabsorbci, by tento přípravek neměli užívat.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Farmakodynamické interakce

- Mirtazapin by neměl být podáván spolu s inhibitory MAO nebo v průběhu dvou týdnů po ukončení léčby inhibitory MAO. Na druhou stranu 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 serotonergními léčivými látkami (L-tryptofan, triptany, tramadol, linezolid, SSRI, venlafaxin, lithium a přípravky s třezalkou tečkovanou) 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, antagonistů antihistaminu H₁, 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 ke zřetelnějšímu účinku, je vhodné monitorovat INR v případě společné léčby warfarinem a mirtazapinem.

Farmakokinetické interakce

- Karbamazepin a fenytoin, indukory 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 % a 50 %.
- Pokud je cimetidin (slabý inhibitor CYP1A1, CYP2D6 a CYP3A4) podáván spolu s mirtazapinem, může průměrná plasmatická koncentrace mirtazapinu vzrůst o více než 50 %. Je nutná opatrnost a dávka by měla být snížena, pokud je mirtazapin podáván se silnými inhibitory CYP3A4, inhibitory proteázy HIV, azolovými antimykotiky, erytromycinem nebo nefazodonem.
- Ve studiích interakce neovlivňovala současná léčba mirtazapinem farmakokinetiku současně podávaného paroxetinu, amitriptylinu, risperidonu nebo lithia.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Omezené údaje o podávání mirtazapinu těhotným ženám nenaznačují zvýšené riziko kongenitálních malformací. Studie provedené u zvířat nevykazovaly žádné klinicky významné teratogenní účinky, nicméně byl pozorován vývoj toxicity (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.

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.

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 vyhybat 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. Nejčastěji hlášené nežádoucí účinky v randomizovaných placebem kontrolovaných studiích vyskytující se u více než 5 % pacientů léčených mirtazapinem (viz níže) jsou ospalost, sedace, sucho v ústech, zvýšení tělesné hmotnosti, zvýšení chuti k jídlu, závratě a únava.

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, 1501 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 placebo 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	Frekvence	Nežádoucí účinek
	Velmi časté ($\geq 1/10$); Časté ($\geq 1/100$; $< 1/10$); Méně časté ($\geq 1/1000$; $< 1/100$); Vzácné ($\geq 1/10000$; $< 1/1000$); Není známo	
Poruchy krve a lymfatického systému	není známo	útlum kostní dřeně (granulocytopenie, agranulocytóza, aplastická anémie, trombocytopenie), eozinofilie
Poruchy nervového systému	velmi časté	somnolence ^{1,4} , sedace ^{1,4} , bolesti hlavy ²
	časté	letargie ¹ , závrať, třes
	méně časté	parestézie ² , neklidné nohy, synkopa
	vzácné	myoklonus
	není známo	křeče, serotoninový syndrom, parestezie dutiny ústní, dysartrie
Gastrointestinální poruchy	velmi časté	sucho v ústech
	časté	nevolnost ³ , průjem ² , zvracení ²
	méně časté	hypestézie dutiny ústní
	není známo	otok dutin ústní, zvýšené slinění
Poruchy kůže a podkožní tkáň	časté	exantém ²
	není známo	Stevens-Johnson syndrom, dermatitis bullosus, erythema multiforme, toxická epidermální nekrolýza
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň	časté	bolesti svalů, bolesti kloubů, bolesti zad ¹
Poruchy metabolismu a výživy	velmi časté	zvýšení tělesné hmotnosti ¹ , zvýšení chuti k jídlu ¹
	není známo	hyponatrémie
Cévní poruchy	časté	ortostatická hypotenze
	méně časté	hypotenze ²
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	časté	periferní otok ¹ , únava
	není známo	somnambulismus (náměšičnost)
Poruchy jater a žlučových cest	méně časté	vzestup hladiny transamináz v séru
Psychiatrické poruchy	časté	abnormální sny, zmatenost, úzkost ^{2,5} , nespavost ^{3,5}
	méně časté	noční můry ² , mánie, agitovanost ² , halucinace, psychomotorický neklid (včetně akatisie a hyperkineze)
	vzácné	agresivita
	není známo	sebevražedné představy ⁶ , sebevražedné chování ⁶
Endokrinní poruchy	není známo	neadekvátní sekrece antidiuretického hormonu

¹ v klinických studiích se tento úkaz vyskytoval se statisticky významně větší frekvencí u pacientů léčených mirtazapinem než u těch, kteří byli léčeni placebem

² v klinických studiích se tento úkaz vyskytoval s větší frekvencí u pacientů léčených placebem než u těch, kteří byli léčeni mirtazapinem, ačkoli tento rozdíl nebyl statisticky významný

³ v klinických studiích se tento úkaz vyskytoval s větší frekvencí u pacientů léčených placebem než u těch, kteří byli léčeni mirtazapinem

⁴ POZOR: Snížení dávky většinou nevede ke snížení ospalosti/útlumu, ale může ohrozit účinnost antidepressiv

⁵ během užívání antidepressiv 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.

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

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

Dětská populace:

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

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).

Předávkování se léčí podporou životně důležitých funkcí a symptomatickou léčbou. Pokud je zapotřebí, doporučuje se podat aktivní uhlí nebo provést výplach žaludku.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1. Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: ostatní antidepresiva.

Kód ATC: N06AX11

Mirtazapin je antagonist presynaptických alfa 2 receptorů, který zvyšuje noradrenergní a serotonergní neurotransmisi v centrálním nervovém systému.

Zvýšení serotonergní neurotransmise je specificky zprostředkováno receptory 5-HT₁, protože receptory 5-HT₂ a 5-HT₃ jsou mirtazapinem blokovány. Oba enantiomery mirtazapinu jsou aktivní. S(+) enantiomer blokuje receptory alfa₂ a 5-HT₂, zatímco R(-) blokuje receptory 5-HT₃.

Antagonistická aktivita mirtazapinu vůči histaminovým receptorům H₁ způsobuje jeho sedativní vlastnosti.

Anticholinergní aktivita mirtazapinu je minimální a v terapeutických dávkách vyvolává jen sporadicky nežádoucí účinky na kardiovaskulární systém.

Dětská populace:

Dvě randomizované, dvojitě zaslepené, placebo kontrolované studie u dětí ve věku mezi 7 a 18 lety s velkou depresivní poruchou (n = 259) užívající různou dávku v průběhu prvních čtyřech týdnů (15-45 mg mirtazapinu) následně pevnou dávku (15, 30 nebo 45 mg mirtazapinu) v následných 4 týdnech nebyly prokázány významné rozdíly mezi mirtazapinem a placebem, jak v primárním tak v sekundárním bodu. Významné přibývání na váze ($\geq 7\%$) 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 hlášeny často.

5.2. Farmakokinetické vlastnosti

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. Vazba mirtazapinu na bílkoviny krevní plazmy je přibližně 85 %. 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. V rámci doporučeného dávkovacího rozmezí je farmakokinetika mirtazapinu lineární. Příjem potravy farmakokinetiku mirtazapinu neovlivňuje.

Mirtazapin je ve velké míře metabolizován a eliminován prostřednictvím moči a stolice během několika dnů. Hlavními biotransformačními cestami jsou demetylace 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. Insuficience ledvin nebo jater může mít za následek snížení clearance mirtazapinu.

5.3. Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti přípravku

Předklinické údaje, založené na běžných farmakologických studiích bezpečnosti, toxicity po opakované dávce, karcinogenity, genotoxicity a reprodukční 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 potkana 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:

Monohydrát laktózy

Hydroxypropylcelulóza LH 21 (částečně substituovaná hyprolóza)

Kukuřičný škrob

Mikrokrystalická celulóza

Předželatinovaný škrob

Kolloidní bezvodý oxid křemičitý

Magnesium-stearát

Mastek

Obal:

Esprital 30:

Hypromelóza

Makrogol 6000

Oxid titaničitý (E 171)

Žlutý oxid železitý (E 172)

Červený oxid železitý (E 172)

Mastek

Esprital 45:

Hypromelóza

Makrogol 6000

Oxid titaničitý (E 171)

Mastek

6.2. Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3. Doba použitelnosti

3 roky

6.4. Zvláštní opatření pro uchování

Nejsou žádné zvláštní podmínky uchování.

6.5. Druh obalu a velikost balení

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

6.6. Návod k použití přípravku a k zacházení s ním

Nejsou žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Zentiva k.s., Praha, Česká republika

8. REGISTRACNÍ ČÍSLA

Esprital 30: 30/135/04-C
Esprital 45: 30/136/04-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

16.6.2004/15.5.2009

10. DATUM REVIZE TEXTU

4.5.2012