DISPENZAČNÍ OPTIMUM

MIRTAZAPIN

perorální podání

AUTOŘI

PharmDr. Iva Míšková, Ph.D., PharmDr. Pavel Horký, Ph.D., Mgr. Daniela Krásová

OPONENTI

PharmDr. Hana Kotolová, Ph.D., PharmDr. Veronika Kovářová

Česká lékárnická komora

FARMACEUTICKÁ FAKULTA V HRADCI KRÁLOVÉ Univerzita Karlova

MUNI FARMACEUTICKÁ FAKULTA

ČESKÁ FARMACEUTICKÁ SPOLEČNOST České lékařské společnosti J. E. Purkyně, z. s.

Mladí lékárníci

LÉČIVO/LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK SE ZVÝŠENÝM RIZIKEM NEŽÁDOUCÍCH ÚČINKŮ.

© Česká lékárnická komora/Dispenzační optimum 2025

Charakteristika:

- Vysoce účinné antidepresivum s duálním účinkem (NaSSA – noradrenergní a specificky serotonergní antidepresivum), IV. generace MRI (*mixed reuptake inhibitor*), s rychlým nástupem účinku, anxiolytickou a hypnotickou aktivitou.

Zjednodušené vysvětlení způsobu účinku:

- Mirtazapin je antagonista presynaptických α_2 receptorů, který zvyšuje noradrenergní a serotonergní neurotransmisi v centrálním nervovém systému. Dále blokuje postsynaptické serotoninové 5-HT_2 a 5-HT_3 receptory, čímž zabraňuje rozvoji serotonergních nežádoucích účinků.
- Sedativní účinky a zvýšená chuť k jídlu jsou způsobeny jeho antagonistickým působením na histaminové H_1 receptory. Na rozdíl od jiných hypnotik příznivě ovlivňuje architekturu spánku, snižuje počet a délku nočních probuzení. Vykazuje pouze minimální anticholinergní účinky.

Indikace včetně dávkování:

- Léčba epizod depresivní poruchy u dospělých. Iniciální dávku 15 mg lze postupně navyšovat o 15 mg v intervalu ≥1 týdne v závislosti na klinické odpovědi a toleranci pacienta až do maximální dávky 45 mg/den. V některých klinických studiích byly užity dávky až do 60 mg/den (*off-label*).
- Zahraniční doporučení podporují užití nižší úvodní dávky 7,5 mg/den, zejména u pacientů s úzkostí, kteří jsou citliví na účinky nadměrné stimulace související s antidepresivy (například úzkost, nervozita, závratě, bolest hlavy, nevolnost).
- Účinek mirtazapinu se začne projevovat obyčejně 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 dostatečnou dobu, nejméně však 6 měsíců, aby se zajistilo, že jsou bez příznaků.
- Léčbu je doporučeno ukončovat postupným snižováním dávky, nejčastěji v průběhu 2-4 týdnů, aby se předešlo příznakům z vysazení (projevy: nauzea, zvracení, hypotenze, bolest hlavy, malátnost, závrať, agitovanost, strach, snížená potřeba spánku a další). U pacientů léčených méně než 2 týdny obvykle postupné vysazování není nutné. Naopak pacienti užívající mirtazapin dlouhodobě (více než 6 měsíců) mohou vyžadovat postupné snižování dávky v průběhu 3 měsíců i déle.
- U pacientů se středně těžkou až těžkou poruchou funkce ledvin a u těžké poruchy jater může být snížená clearance mirtazapinu. Při GFR < 30 ml/min je doporučena iniciální dávka 7,5–15 mg s případnou pozvolnou titrací a monitorací nežádoucích účinků.

Off-label indikace (dospělí pacienti):

- profylaxe tenzní bolesti hlavy (15–30 mg na noc),
- chronická nespavost s poruchou usínání (7,5–15 mg na noc, lze podávat dlouhodobě),
- poruchy vzniklé užíváním metamfetaminu (15–30 mg na noc),
- úzkostné poruchy, například panická porucha, u pacientů bez dostatečné odpovědi na léčbu SSRI (15–45 mg na noc),
- přetrvávající sexuální dysfunkce spojená s užíváním SSRI (dávka dle indikace),
- *anorexia nervosa* se současnou vážnou depresí, obsesivně-kompulzivní symptomatikou – účinek však může být pouze dočasný (včetně nárustu hmotnosti), pro potvrzení efektu antidepresiv u této indikace chybí přesvědčivé důkazy.

Způsob podání/technika aplikace:

- Tablety se užívají zpravidla v jedné večerní dávce před spaním. Lze rozdělit do dvou dávek (jednou ráno a jednou večer, případná vyšší dávka by měla být užita večer).
- Dispergovatelné tablety se užívají stejným způsobem, tableta se rychle rozpadne a je možno ji spolknout i bez

© Česká lékárnická komora/Dispenzační optimum 2025

zapití vodou. Dispergovatelné tablety jsou křehké, proto se nesmí protlačovat fólií vnitřního obalu. Fólii lze odloupnout.

Relevantní dietní a režimová opatření:

- Sedativní efekt mirtazapinu může být prohlouben současným podáním alkoholu, proto by se měl pacient v průběhu léčby vyvarovat konzumace alkoholu.
- Ke zmírnění depresivních příznaků může napomoci také změna životního stylu a denního režimu – úprava stravy, pravidelný pohyb, spánková hygiena, omezení návykových látek, snížení stresu, dostatek denního světla a pobytu venku a další.

Edukace pacienta/rodiny/ošetřovatele:

- Mirtazapin může vzhledem ke svému sedativnímu působení ovlivňovat pozornost (zejména na počátku léčby). Je proto doporučeno vyvarovat se potenciálně nebezpečných činností vyžadujících pozornost a dobré soustředění, například řízení motorových vozidel nebo obsluha strojů.
- Může docházet ke zvýšené chuti k jídlu a následně k váhovému přírůstku, proto je vhodné jíst vyváženou, racionální stravu, omezení příjmu potravy ve večerních hodinách, dostatek pohybu.
- Při léčbě může docházet k přechodnému zvýšení aktivity aminotransferáz a k lehkému zvýšení cholesterolu, je proto vhodné docházet na pravidelné lékařské prohlídky.
- Nástup účinku je v porovnání s jinými antidepresivy rychlejší (liší se od placeba již v prvním týdnu léčby), přičemž míra zlepšení narůstá s postupujícím časem. Výrazný antidepresivní účinek lze očekávat zpravidla mezi 2 – 4. týdnem léčby.
- Léčba deprese je dlouhodobá (řádově v jednotkách let). Je třeba nevysazovat léčivo náhle, jakmile pacient pocítí zlepšení nálady. Minimální doba léčby je půl roku, vysazení probíhá postupně a po dohodě s lékařem.
- 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 (zejména na počátku léčby a při změně dávky).

Monitoring cílů léčby:

- Základem léčby je zlepšení/vymizení depresivní a případné další symptomatiky.

Stavy, ve kterých nelze/není významně doporučeno léčivý přípravek podávat:

- Mirtazapin se nesmí používat u pacientu se známou přecitlivělostí na mirtazapin nebo na pomocné látky přípravku (například laktózu, aspartam – fenylalanin).
- Kontraindikováno je současné podávání mirtazapinu s inhibitory monoaminooxidázy, nebo v průběhu dvou týdnů po ukončení léčby jedním z těchto léčiv.
- Léčbu je třeba přerušit při výskytu žloutenky, zhoršení či novém výskytu epileptických záchvatů

Vybrané nežádoucí účinky:

- Mezi časté nežádoucí účinky patří zvýšení chuti k jídlu a nárust hmotnosti. Je doporučeno kontrolovat hmotnost pacienta po celou dobu léčby. Někdy je možné tohoto nežádoucího účinku využít u pacientů s podváhou (například u onkologických pacientů).
- Metabolické nežádoucí účinky (zvýšení cholesterolu, triglyceridů) – zejména u pacientů s diabetem mellitem a metabolickým syndromem je vhodný pečlivý monitoring glykémie, lipidového spektra a krevního tlaku.
- Na výraznou sedaci (především při užití dávek ≤ 15 mg) vzniká po zhruba jednom týdnu léčby tolerance. Částečný sedativní efekt zůstává po celou dobu léčby (využívá se zvláště u pacientů s poruchami spánku). Mirtazapin může narušovat pozornost.
- Mezi častý nežádoucí účinky patří také sucho v ústech, závrať, únava, zácpa.
- Mezi další méně časté nežádoucí účinky patří zhoršení psychotických příznaků, přechod do manické fáze

© Česká lékárnická komora/Dispenzační optimum 2025

u bipolární afektivní poruchy, psychomotorický neklid (zejména ve vyšších dávkách), prodloužení QT intervalu (*torsade de pointes*, ventrikulární tachykardie, náhlá smrt), závažné kožní nežádoucí reakce.

- Vzácně může vyvolat či zhoršit syndrom neklidných nohou. V tomto případě je doporučeno jej vynechat či nahradit například za bupropion.
- V terapeutických dávkách má mirtazapin pouze omezené účinky na kardiovaskulární systém (například ortostatická hypotenze), nízký výskyt gastrointestinálních nežádoucích účinků, sexuálních dysfunkcí, počáteční agitovanosti a poruch spánku v porovnání s ostatními antidepresivy.

Klinicky významné lékové interakce (lék – lék):

Farmakodynamické interakce:

- serotonergní léčiva (SSRI, venlafaxin, triptany, buprenorfin, tramadol, linezolid, setrony a jiné) – riziko zesílení nežádoucích účinků spojených se serotoninem (nauzea, zvracení, narušený spánek, neklid, agitovanost, sexuální dysfunkce a jiné), vzácně také výskyt serotoninovému syndromu. Doporučuje se opatrnost a sledování pacienta.
- Sedativní léčiva (benzodiazepiny, antipsychotika, opioidy, antagonisté histaminu H_1 a jiné) – opatrnost vzhledem potenciaci sedativního účinku.
- Léčiva prodlužující QT interval (amiodaron, dronedaron, chlorpromazin, haloperidol, kvetiapin, ziprasidon a jiné) – s opatrností, riziko prodloužení QT intervalu a ventrikulárních arytmií.
- Mirtazapin může snižovat efekt α_2-agonistů (klonidin, methyldopa, moxonidin, rilmenidin, tizanidin a další).
- Při současném podání warfarinu může docházet k mírnému zvýšení INR, dle stavu je vhodná úprava dávky warfarinu.

Farmakokinetické interakce:

- Mirtazapin je substrátem enzymu CYP3A4. Při současném podávání silných inhibitorů CYP3A4 (například inhibitory proteázy HIV, azolová antimykotika), může být nutné snížení dávky mirtazapinu.
- Karbamazepin, induktor CYP3A4, snižuje plazmatické koncentrace mirtazapinu o 45–60 %. Při současném podávání karbamazepinu, nebo jiného induktoru metabolismu (například rifampicinu, fenytoinu) může být nezbytné zvýšit dávku mirtazapinu.

Klinicky významné lékové interakce (ostatní):

- Kombinace se serotonergními látkami (například L-tryptofan, třezalka tečkovaná) může vést k zesílení nežádoucích účinků spojených se serotoninem.
- Třezalka tečkovaná je silný induktor CYP3A4 a může snižovat plazmatické koncentrace mirtazapinu. Naopak grapefruitová šťáva, pomelo a další přírodní inhibitory CYP3A4 plazmatické koncentrace mirtazapinu zvyšují.

Ostatní klinicky relevantní lékové problémy:

- U pediatrických a mladých pacientů může mirtazapin zvyšovat riziko sebevražedných myšlenek a chování (*class effect* v krátkodobých studiích). Je třeba pečlivě sledovat všechny pacienty s ohledem na možné klinické zhoršení, zejména v úvodu léčby a po změně dávky. Je obecnou klinickou zkušeností, že riziko sebevraždy se může zvýšit v časných stádiích uzdravování. Mezi rizikové faktory patří také anamnéza sebevražedného chování, sebevražedné představy před začátkem léčby, věk do 25 let.
- Vzhledem k riziku sebevraždy má být zvláště v počátcích léčby vydáno pacientovi pouze malé množství léčiva, aby se snížilo riziko předávkování.

Specifika použití v těhotenství a při kojení:

- Těhotné a kojící ženy mohou mirtazapin užívat jen po zvážení prospěchu pro matku a rizika pro plod. Mirtazapin není antidepresivem volby u těchto žen, nicméně u žen již efektivně léčených mirtazapinem lze zvážit ponechání léčby v těhotenství anebo po porodu.

© Česká lékárnická komora/Dispenzační optimum 2025

- Studie se zvířaty neprokázaly teratogenní účinek mirtazapinu, nicméně byla pozorována vývojová toxicita. Bylo publikováno několik kazuistik nekomplikovaného průběhu těhotenství při léčbě mirtazapinem. Pokud je mirtazapin užíván v době do porodu/těsně před porodem, je doporučeno sledování novorozence pro možné příznaky z vysazení.
- Na základě studiích na zvířatech a limitovaných dat u člověka dochází k vylučování jen velmi malého množství mirtazapinu do mateřského mléka. Užívání mirtazapinu při kojení je možné (zejména u dětí starších 2 měsíců), u výlučně kojených dětí by však měly být sledovány behaviorální projevy a adekvátní růst.

Specifika použití u dětí a seniorů:

- U starších pacientů je vhodné začít nižší úvodní dávkou (7,5 mg na noc) a tu případně zvyšovat pod pečlivým dohledem, aby bylo dosaženo uspokojivé a bezpečné odpovědi. U seniorů je popisováno zvýšené riziko ortostatické hypotenze a sedace (může vymizet se zvyšující se dávkou).
- Mirtazapin není doporučen pro léčbu dětí a dospívajících do 18 let, jelikož ve dvou krátkodobých klinických studiích nebyla prokázána jeho účinnost a vzhledem k obavám z bezpečnosti.

Generická substituce:

- Lze realizovat.

Výběr literatury:

- *Mirtazapine: Drugs and Lactation Database (LactMed®). [cit. 2025-06-07] Dostupné z: [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK501188/]*
- *Mirtazapine: Drug information. UpToDate. [cit. 2025-06-07] Dostupné z: [https://www.uptodate.com/contents/mirtazapine-drug-information], předplacený přístup*
- *Papežová et al. Poruchy příjmu potravy. Doporučené postupy psychiatrické péče 2018. Psychiatrická společnost ČLS JEP. Dostupné z: [https://postupy-pece.psychiatrie.cz/images/pdf/Poruchy-prijmu-potravy.pdf]*
- *Racková S. Využití mirtazapinu v klinické praxi. Psychiatr praxi 2017, 18(2): 64–68*
- *Štětkářová et al. Moderní farmakoterapie v neurologii. 4. rozšířené vydání. Maxdorf Jessenius 2024, ISBN 978-80-7345-803-4*

Poznámka: Jedná se o kompilát dostupných recentních relevantních informací z kvalitních informačních zdrojů (nikoli pouze informace uvedené v SmPC). Text byl vypracován podle nejlepšího vědomí a svědomí autorů a oponentů.

Verze: 01

Datum poslední revize: 07.06.2025

© Česká lékárnická komora/Dispenzační optimum 2025