

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА 26280/83/90/91

Разрешение № 23583-2 / 01-10-2013

Описание № /

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Миртазапин Ауробиндо 15 mg таблетки, диспергиращи се в устата

Миртазапин Ауробиндо 30 mg таблетки, диспергиращи се в устата

Миртазапин Ауробиндо 45 mg таблетки, диспергиращи се в устата

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка диспергираща се таблетка съдържа 15 mg миртазапин.

Помощно вещество: аспартам 3 mg

Всяка диспергираща се таблетка съдържа 30 mg миртазапин.

Помощно вещество: аспартам 6 mg

Всяка диспергираща се таблетка съдържа 45 mg миртазапин.

Помощно вещество: аспартам 9 mg

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетка, диспергираща се в устата.

Миртазапин Ауробиндо 15 mg таблетки, диспергиращи се в устата

Бели, кръгли таблетки, диспергиращи се в устата, с маркировка "36" от едната страна, а от другата с 'A', с релефен объл ръб.

Миртазапин Ауробиндо 30 mg таблетки, диспергиращи се в устата

Бели, кръгли таблетки, диспергиращи се в устата, с маркировка "37" от едната страна, а от другата с 'A', с релефен объл ръб.

Миртазапин Ауробиндо 45 mg таблетки, диспергиращи се в устата

Бели, кръгли таблетки, диспергиращи се в устата, с маркировка "38" от едната страна, а от другата с 'A', с релефен объл ръб.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ**4.1 Терапевтични показания**

Лечение на епизоди на тежка депресия.

4.2 Дозировка и начин на приложениеВъзрастни

Ефективната дневна доза е обикновено между 15 и 45 mg; началната доза е 15 или 30

mg. Миртазапин започва да проявява ефекта си обикновено след 1-2 седмици лечение.

Лечение с подходяща доза трябва да доведе до положителен ефект до 2-4 седмици. При

недостатъчен ефект дозата може да се увеличи до максималната доза. Ако след още 2-4

седмици няма ефект, тогава лечението трябва да бъде прекратено.

Пациенти в старческа възраст

Препоръчаната доза е същата като тази при възрастни. При пациенти в старческа възраст увеличаване на дозата трябва да се прави под внимателен надзор, за да се постигне задоволително и безопасно повлияване.

Деца и юноши под 18-годишна възраст

Миртазапин не трябва да се използва при деца и юноши под 18-годишна възраст тъй като ефикасността не е доказана в две краткосрочни клинични изпитвания (вж. точка 5.1), и по съображения за безопасност (вж. точки 4.4, 4.8 и 5.1).

Бъбречно увреждане

Клирънсът на миртазапин може да бъде понижен при пациенти с умерено до тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс <40 ml/min). Това трябва да се вземе под внимание, когато се предписва Миртазапин на тази категория пациенти (вж. точка 4.4).

Чернодробно увреждане

Клирънсът на миртазапин може да бъде понижен при пациенти с чернодробно увреждане. Това трябва да се вземе под внимание, когато се предписва Миртазапин на тази категория пациенти, особено при тежко чернодробно увреждане, тъй като пациенти с тежко чернодробно увреждане не са проучвани (вж. точка 4.4).

Миртазапин има елиминационен полуживот от 20-40 часа и следователно Миртазапин е подходящ за прилагане веднъж дневно. За предпочитане е да се приема като еднократна вечерна доза преди лягане. Миртазапин може също да бъде прилаган като две разделени дози (една сутрин и една вечер, по-високата доза трябва да се приема вечер). Таблетките трябва да се приемат през устата. Таблетката бързо ще се разпадне и може да бъде преглътната без вода.

Пациенти с депресия трябва да се лекуват за период от поне 6 месеца, за да е сигурно, че не проявяват симптоми на депресия.

Препоръчително е лечението с миртазапин да се преустанови постепенно, за да се избегнат симптоми на отнемане (вж. точка 4.4).

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества. Едновременно прилагане на миртазапин и инхибитори на моноаминооксидазата (MAO-инхибитори) (вж. точка 4.5).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Приложение при деца и юноши под 18-годишна възраст

Миртазапин не трябва да се използва за лечение на деца и юноши под 18-годишна възраст. Суицид-свързани поведения (опит за самоубийство и мисли за самоубийство) и враждебност (най-вече агресия, противопоставящо се поведение и гняв) се наблюдават в клинични изпитвания по-често при деца и юноши, лекувани с антидепресанти, в сравнение с приемалите плацебо. Ако въз основа на клинична необходимост въпреки това се вземе решение за лечение, пациентът трябва да бъде внимателно проследяван за появата на суицидни симптоми. В допълнение, при деца и юноши липсват дългосрочни проучвания за безопасност по отношение на растеж, съзряване и когнитивно и поведенческо развитие.

Самоубийство/суицидни мисли или клинично влошаване

Депресията се свързва с повишен риск от суицидни мисли, самонараняване и самоубийство (суицид-свързани събития). Рискът се запазва до настъпването на значима ремисия. Тъй като подобрение може да не настъпи по време на първите



няколко или повече седмици на лечение, пациентите трябва да бъдат проследявани внимателно до настъпването на такова подобрене. Общ клиничен опит е, че рискът от самоубийство може да се повиши през ранните етапи на възстановяване.

За пациенти с анамнеза за суицид-свързани събития или такива със значими суицидни мисли преди началото на лечението е известно, че рискът от суицидни мисли или опити за самоубийство е по-голям и те трябва да бъдат наблюдавани внимателно по време на лечението. Мета-анализ от плацебо контролирани клинични изпитвания с антидепресанти при възрастни пациенти с психиатрични нарушения показва повишен риск от суицидно поведение при антидепресантите в сравнение с плацебо при пациенти под 25-годишна възраст. Лечението с антидепресанти трябва да бъде съпътствано от внимателно проследяване на пациентите и най-вече на тези с висок риск, особено в началото на лечението и при последващи промени на дозата. Трябва да се обърне внимание на пациентите (и на грижещите се за пациентите) относно необходимостта да проследяват всяко клинично влошаване, суицидно поведение или мисли и необичайни промени в поведението и незабавно да потърсят съвет от лекар при наличието на тези симптоми.

Във връзка с вероятността за самоубийство, особено в началото на лечението, на пациента трябва да бъдат дадени само ограничен брой таблетки Миртазапин, диспергиращи се в устата.

Потискане на функцията на костния мозък

По време на лечение с Миртазапин е докладвано потискане на функцията на костния мозък, обикновено проявяващо се като гранулоцитопения или агранулоцитоза.

Обратима агранулоцитоза е докладвана като рядко събитие при клинични изпитвания с Миртазапин. В постмаркетинговия период на Миртазапин са докладвани много редки случаи на агранулоцитоза, предимно обратима, но в някои случаи фатална. Фаталните случаи най-вече засягат пациенти на възраст над 65 години. Лекарят трябва да третира с повишено внимание симптоми като треска, възпалено гърло, стоматит или други признаци на инфекция; когато такива симптоми се появят, лечението трябва да бъде преустановено и да се изследва пълната кръвна картина.

Жълтеница

Лечението трябва да бъде преустановено, ако настъпи жълтеница.

Състояния, които изискват наблюдение Внимателно дозиране и редовно и внимателно проследяване са необходими при пациенти със:

- епилепсия и органичен мозъчен синдром: Въпреки че клиничният опит показва, че епилептични пристъпи са редки по време на лечение с миртазапин, както и с други антидепресанти, Миртазапин трябва да се прилага предпазливо при пациенти, които имат анамнеза за такива пристъпи. Лечението трябва да бъде преустановено при всеки пациент, който започне да получава пристъпи или при когото има повишаване на честотата на пристъпите.
- чернодробно увреждане: След еднократна перорална доза от 15 mg миртазапин клирънсът на миртазапин е понижен с приблизително 35 % при пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане в сравнение с пациенти с нормална чернодробна функция. Средната плазмена концентрация на миртазапин е повишена с около 55 %.
- бъбречно увреждане: След еднократна перорална доза от 15 mg миртазапин при пациенти с умерено (креатининов клирънс <40 ml/min) и тежко (креатининов клирънс \leq 10 ml/min) бъбречно увреждане, клирънсът на миртазапин е понижен съответно с около 30 % и 50 % в сравнение с пациенти с нормална бъбречна функция. Средната плазмена концентрация на миртазапин е повишена съответно с около 55 % и 115 %. Не са наблюдавани значими разлики при пациенти с леко бъбречно увреждане (креатининов клирънс <80 ml/min) в сравнение с контролната група.



- сърдечни заболявания като нарушения в сърдечната проводимост, ангина пекторис и скорошен инфаркт на миокарда, където трябва да се вземат нормални предпазни мерки и съпътстващите медикаменти да се прилагат внимателно.
- ниско кръвно налягане.
- **захарен диабет:** При пациенти с диабет антидепресантите могат да променят гликемичния контрол. Може да е необходима промяна на дозите инсулин и/или перорални антидиабетни средства и се препоръчва внимателно наблюдение.

Както при други антидепресанти, трябва да се обърне внимание на следното:

- Влошаване на психотични симптоми може да настъпи, когато антидепресанти се прилагат на пациенти с шизофрения или други психотични нарушения; параноидните мисли могат да се засилят.
- Когато се лекува депресивната фаза от биполарно разстройство, тя може да се трансформира в маниакалната фаза. Пациенти с анамнеза на мания/хипомания трябва да бъдат внимателно проследявани. Миртазапин трябва да бъде преустановен при всеки пациент, навлизащ в маниакална фаза.
- Въпреки че Миртазапин не води до пристрастяване, постмаркетинговият опит показва, че рязко преустановяване на лечението след продължителен период на прилагане може понякога да доведе до симптоми на отнемане. Повечето от реакциите на отнемане са леки и самоограничаващи се. Сред различните докладвани симптоми на отнемане, замаяност, възбуда, тревожност, главоболие и гадене са най-често докладвани. Въпреки че са докладвани като симптоми на отнемане, трябва да се вземе под внимание, че тези симптоми може да се дължат на самото заболяване. Както се препоръчва в точка 4.2, препоръчително е лечението с миртазапин да се преустанови постепенно.
- Пациенти с нарушения в уринирането като хипертрофия на простатата и пациенти с остра тесногълна глаукома и повишено вътреочно налягане трябва да се третират с повишено внимание (въпреки че съществува малка вероятност от проблеми с Миртазапин поради неговото много слабо антихолинергично действие).
- Акатизия/психомоторно безпокойство: Употребата на антидепресанти се свързва с развитие на акатизия, характеризираща се със субективно неприятно или изтощително безпокойство и нужда от движение, често съпроводена от неспособност за седене и стоене на едно място. Това е най-вероятно да се прояви в рамките на първите няколко седмици от лечението. При пациенти, които получават тези симптоми, повишаването на дозата може да бъде вредно.

Хипонатриемия

Хипонатриемия, вероятно дължаща се на неадекватна секреция на антидиуретичен хормон (СНАДС), е докладвана много рядко при употребата на миртазапин. Необходимо е внимание при рискови пациенти като пациенти в старческа възраст или пациенти, едновременно лекувани с медикаменти, за които е известно, че причиняват хипонатриемия.

Серотонинов синдром

Взаимодействие със серотонинергични активни вещества: серотонинов синдром може да настъпи, когато селективни инхибитори на обратното поемане на серотонин (SSRI) се прилагат едновременно с други серотонинергични активни вещества (вж. точка 4.5). Симптоми на серотонинов синдром могат да бъдат хипертермия, ригидност, миоклония, нарушения в автономната нервна система с възможни бързи колебания на жизнените показатели, промени в съзнанието, които включват объркване, раздразнителност и прекомерна възбуда, прогресиращи до делир и кома. Препоръчва се повишено внимание и се изисква внимателно клинично наблюдение, когато тези активни вещества се комбинират с миртазапин. Лечението с миртазапин трябва да се преустанови, ако се появят такива събития и поддържащо симптоматично лечение инициира. От постмаркетинговия опит става ясно, че серотониновият синдром настъпва много рядко при пациенти, лекувани само с Миртазапин (вж. точка 4.8).

Пациенти в старческа възраст

Пациентите в старческа възраст често са по-чувствителни, особено по отношение на нежеланите лекарствени реакции на антидепресантите. По време на клинично проучване с Миртазапин нежелани лекарствени реакции не са докладвани по-често при пациенти в старческа възраст, отколкото при пациенти от други възрастови групи.

Аспартам

Миртазапин Ауробиндо съдържа аспартам, източник на фенилаланин. Всяка таблетка от 15 mg, 30 mg и 45 mg миртазапин отговаря съответно на 3 mg, 3 mg и 9 mg фенилаланин. Може да бъде вреден за пациенти с фенилкетонурия.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Фармакодинамични взаимодействия

- Миртазапин не трябва да се прилага заедно с MAO-инхибитори или в рамките на две седмици след преустановяване на лечение с MAO-инхибитори. Съответно трябва да изминат около две седмици, преди пациенти, лекувани с миртазапин, да бъдат подложени на лечение с MAO-инхибитори (вж. точка 4.3). В допълнение, както при SSRI, едновременно прилагане с други серотонинергични активни вещества (L-триптофан, триптани, трамадол, линезолд, SSRI, венлафаксин, литий и продукти, съдържащи жълт кантарион - *Hypericum perforatum*) може да доведе до поява на ефекти, свързани със серотонина (серотонинов синдром: вижте точка 4.4). Препоръчва се повишено внимание и се изисква внимателно клинично наблюдение, когато тези активни вещества се комбинират с миртазапин.
- Миртазапин може да увеличи седативните свойства на бензодиазепините и другите седативи (особено при повечето антипсихотици, антихистамин H1 антагонисти, опиати). Необходимо е повишено внимание, когато тези лекарствени продукти се предписват заедно с миртазапин.
- Миртазапин може да повиши ефекта на алкохола като депресант на централната нервна система (ЦНС). Затова пациентите трябва да бъдат посъветвани да избягват алкохолни напитки, докато приемат миртазапин.
- Миртазапин в доза 30 mg веднъж дневно причинява малко, но статистически значимо повишаване на международното нормализирано съотношение (INR) при пациенти, лекувани с варфарин. Тъй като по-изразен ефект не може да бъде изключен при по-високи дози миртазапин, препоръчително е да се проследява INR в случай на едновременно лечение с варфарин и миртазапин.

Фармакокинетични взаимодействия

- Карбамазепин и фенитоин, които са CYP3A4 индуктори, повишават клирънса на миртазапин около два пъти, което води до понижение на средните плазмени концентрации на миртазапин съответно с 60 % и 45 %. Когато карбамазепин или някой друг индуктор на чернодробния метаболизъм (като рифампицин) се добави към терапия с миртазапин, може да се наложи дозата миртазапин да се увеличи. Ако лечение с такъв лекарствен продукт бъде преустановено, може да бъде необходимо да се намали дозата миртазапин.
- Едновременно прилагане на силния CYP3A4 инхибитор кетоназол повишава максималната плазмена концентрация и AUC на миртазапин съответно с приблизително 40 % и 50 %.
- Когато циметидин (слаб инхибитор на CYP1A2, CYP2D6 и CYP3A4) се прилага с миртазапин, средната плазмена концентрация на миртазапин може да се повиши с повече от 50 %. Необходимо е внимание и може да се наложи дозата да бъде намалена, когато миртазапин се прилага едновременно със силни CYP3A4 инхибитори, HIV протеазни инхибитори, азолови антимиотици, еритромицин и нефазодон.



- Проучвания на взаимодействия не показват никакви значими фармакокинетични ефекти върху съпътстващо лечение с миртазапин и пароксетин, амитриптилин, рисперидон или литий.

4.6 Бременност и кърмене

Ограничени данни за употребата на миртазапин при бременни жени не показват повишен риск от вродени малформации. Експериментални проучвания при животни не показват никакви тератогенни ефекти от клинично значение, обаче се наблюдава токсичност на развитието (вж. точка 5.3).

Епидемиологични данни предполагат, че употребата на SSRIs по време на бременност, особено в края на бременността, може да увеличи риска от устойчиви белодробна хипертония при новородени (PPHN). Въпреки че няма изследвания са разследвани за асоцииране на PPHN на mirtazapine лечение, този потенциален риск не може да се изключи, като се вземат предвид свързаните с механизма на действие (нарастване на серотонин концентрации).

Трябва да се проявява предпазливост, когато се предписва на бременни жени. Ако Миртазапин е използван до или малко преди раждане, се препоръчва постнатално наблюдение на новороденото предвид възможни ефекти от преустановяване на лечението.

Експериментални проучвания при животни и ограничени данни от проучвания при хора показват отделяне на миртазапин в кърмата само в много малки количества. Трябва да се вземе решение дали да се продължи/преустанови кърменето или да се продължи/преустанови лечението с Миртазапин, като се вземат под внимание ползата от кърменето за детето и ползата от лечение с Миртазапин за жената.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Миртазапин повлиява в малка до умерена степен способността за шофиране и работа с машини. Миртазапин може да навреди на концентрацията и бдителността (особено в началната фаза на лечение). Пациентите трябва да избягват извършването на потенциално опасни дейности, които изискват бдителност и добра концентрация, като шофиране на моторно превозно средство или работа с машини, по всяко време, когато са повлияни.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Пациенти в депресия проявяват симптоми, които са свързани със самото заболяване. Следователно понякога е трудно да се установи кои симптоми са резултат от самото заболяване и кои са резултат от лечението с Миртазапин.

Най-често докладваните нежелани реакции, проявяващи се при повече от 5 % от пациентите, приемали Миртазапин при рандомизирани, плацебо контролирани проучвания (вж. по-долу), са сомнолентност, седиране, сухота в устата, повишено телло, повишаване на апетита, замайване и умора.

Всички рандомизирани, плацебо контролирани проучвания при пациенти (включително показания, различни от голямо депресивно разстройство) са оценени за нежелани реакции от Миртазапин. Мета-анализът засяга 20 проучвания с планирана продължителност на лечение до 12 седмици, със 1 501 пациенти (134 човекогодина), получаващи дози миртазапин до 60 mg, и 850 пациенти (79 човекогодина), получаващи плацебо. Фазите на удължаване на тези проучвания са изключени, за да се поддържа сравнимост с третирането с плацебо.

Таблица 1 показва категоризираната честота на нежеланите лекарствени реакции, които при клинични изпитвания се наблюдават статистически значимо по-често по време на лечение с Миртазапин, отколкото с плацебо, към които са добавени



нежелани реакции от спонтанно съобщаване. Честотите на нежеланите реакции от спонтанно съобщаване се базират върху честотата на докладване на тези събития при клиничните изпитвания. Честотата на нежеланите реакции от спонтанно съобщаване, за които не са наблюдавани случаи в рандомизираните плацебо контролирани проучвания при пациенти с миртазапин, е класифицирана като „неизвестна“.



Таблица 1. Нежелани лекарствени реакции на Миртазапин

| Системо- органична класификация | Много чести (≥ 1/10) | Чести (≥ 1/100 до < 1/10) | Нечести (≥ 1/1 000 до < 1/100) | Редки (≥ 1/10 000 до < 1/1 000) | С неизвестна честота |
|---|---|---|---|---|---|
| <i>Изследвания</i> | -Повишено тегло ¹ | | | | |
| <i>Нарушения на кръвта и лимфната система</i> | | | | | -Потискане на функцията на костния мозък (гранулоцитопения, агранулоцитоза, апластична анемия, тромбоцитопения) -Еозинофилия |
| <i>Нарушения на нервната система</i> | -Сомнолентност ^{1,4} -Седиране ^{1,4} -Главоболие ² | -Летаргия ¹ -Замайване -Тремор | -Парестезия ² -Неспокойни крака -Синкоп | -Миоклония | -Конвулсии (инсулти) - Серотонинов синдром -Орална парестезия - Нарушение на речта |
| <i>Стомашно- чревни нарушения</i> | -Сухота в устата | -Гадене ³ -Диария ² -Повръщане ² | -Хипоестезия в устата | | -Оток в устата - Свръхсекреция на слюнка |
| <i>Нарушения на кожата и подкожната тъкан</i> | | -Екзантем ² | | | - Булезен дерматит - Синдром на Stevens-Johnson - Еритема мултиформе - Токсична епидермална некролиза |
| <i>Нарушения на мускулно- скелетната система и съединителната тъкан</i> | | -Артралгия -Миалгия -Болка в гърба ¹ | | | |
| <i>Нарушения на метаболизма и храненето</i> | -Повишаване на апетита ¹ - Увеличено телесно тегло ¹ | | | | -Хипонатриемия |
| <i>Съдови нарушения</i> | | -Ортостатична хипотония | -Хипотония ² | | |
| <i>Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение</i> | | -Периферни отоци ¹ -Умора | | | - Сомнамбулизъм |
| <i>Хепато- билмарни нарушения</i> | | | | -Повишения в серумните трансаминази | |
| <i>Психични нарушения</i> | | -Абнормни сънища -Объркване -Тревожност ^{2,5} -Инсомния ^{3,5} | -Кошмари ² -Мания -Възбуда ² -Халюцинации -Психомоторно безпокойство (вкл. акатизия, хиперкинезия) | - Агресия | -Суицидни мисли ⁶ -Суицидно поведение ⁶ |
| <i>Нарушения на ендокринната система</i> | | | | | -Неотвръщане секреция на антидиуретичен хормон |

¹ При клинични изпитвания тези събития се наблюдават статистически значимо по-често при прилагане на Миртазапин , отколкото при прилагане на плацебо.

² При клинични изпитвания тези събития се наблюдават по-често при прилагане на плацебо, отколкото при прилагане на Миртазапин , но не статистически значимо по-често.

³ При клинични изпитвания тези събития се наблюдават статистически значимо по-често при прилагане на плацебо, отколкото при прилагане на Миртазапин .

⁴ N.V. понижаване на дозата обикновено не води до по-малко сомнолентност/седиране, но може да навреди на ефикасността на антидепресанта.

⁵ При лечение с антидепресанти най-общо могат да се развият тревожност и инсомния (които може да са симптоми на депресия) или да се влошат. При лечение с миртазапин са докладвани развитие или влошаване на тревожност и инсомния.

⁶ Докладвани са случаи на суицидни мисли и суицидно поведение по време на лечение с миртазапин или скоро след прекратяване на лечението (вж. точка 4.4).

В лабораторните резултати при клинични изпитвания се наблюдават преходни повишения на трансаминази и гама-глутамилтрансфераза (обаче свързаните нежелани лекарствени реакции не са докладвани статистически значимо по-често при Миртазапин , отколкото при плацебо).

Педиатрична популация:

Следните нежелани реакции са наблюдавани често в клинични изпитвания при деца: наддаване на тегло, уртикария и хипертриглицеридемия (вж. също точка 5.1).

4.9 Предозиране

Опитът понастоящем относно предозиране самостоятелно с Миртазапин показва, че симптомите са обикновено леки. Докладвани са потискане на централната нервна система с дезориентация и удължено седиране заедно с тахикардия и лека хипер-или хипотония. Съществува обаче вероятност за по-сериозен изход (включително смъртни случаи) при дозировки, много по-високи от терапевтичната доза, особено при смесени предозирания. Случаите на предозиране трябва да получават подходящо симптоматично и поддържащо лечение на жизнените функции. Активен въглен или стомашна промивка трябва също да се имат предвид.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: други антидепресанти, АТС код: N06AX11

Миртазапин е централноактивен пресинаптичен α_2 -антагонист, който увеличава централната норадренергична и серотонинергична невротрансмисия. Увеличаването на серотонинергичната невротрансмисия е специфично медирана посредством 5-HT₁ рецептори, защото 5-HT₂ и 5-HT₃ рецепторите са блокирани от миртазапин.

Предполага се, че и двата енантиомера на миртазапин допринасят за антидепресантното действие - S(+) енантиомерът чрез блокиране на α_2 и 5-HT₂ рецепторите, а R(-) енантиомерът чрез блокиране на 5-HT₃ рецепторите. Хистаминовата H₁-антагонистична активност на миртазапин се свързва с неговите седативни свойства. Той практически няма антихолинергично действие и при терапевтични дози практически няма ефект върху сърдечно-съдовата система.

Педиатрична популация:

Две рандомизирани, двойнослепи, плацебо-контролирани изпитвания при деца на възраст между 7 и 18 години с голямо депресивно разстройство (n=259) с приравнена гъвкава доза през първите 4 седмици (15-45 mg миртазапин), последвано от фиксирана



доза (15, 30 или 45mg миртазапин) за още четири седмици не успява да докаже значими различия между миртазапин и плацебо в първичната и всички вторични крайни точки. Значимо наддаване на тегло ($\geq 7\%$) е наблюдавано при 48,8% от лекуваните с миртазапин индивиди в сравнение с 5,7% в групата на плацебо. Уртикария (11,8% спрямо 6,8%) и хипертриглицеридемия (2,9% спрямо 0%) също са наблюдавани често.

5.2 Фармакокинетични свойства

След перорално приложение на Миртазапин, активното вещество миртазапин се абсорбира бързо и добре (бионаличност $\approx 50\%$), достигайки пикови плазмени нива след приблизително два часа. Свързването на миртазапин с плазмените протеини е приблизително 85%. Средният полуживот на елиминиране е 20-40 часа; понякога са докладвани по-дълги периоди на полуживот, до 65 часа, а по-кратки периоди на полуживот са наблюдавани при млади мъже. Полуживотът на елиминиране е достатъчен да оправдае дозиране веднъж дневно. Стационарно състояние се достига след 3-4 дни, след което няма по-нататъшно кумулиране. Миртазапин проявява линейна фармакокинетика в рамките на препоръчителните дозови граници. Приемът на храна не оказва влияние върху фармакокинетиката на миртазапин.

Миртазапин екстензивно се метаболизира и елиминира чрез урината и изпражненията в рамките на няколко дни. Основни пътища на биотрансформация са деметилиране и окисление, следвани от конюгиране. *In vitro* данни от човешки чернодробни микросоми показват, че цитохром Р450 ензимите CYP2D6 и CYP1A2 са свързани с формирането на 8-хидрокси метаболитите на миртазапин, при което CYP3A4 се счита за отговорен за формирането на N-деметилрани и N-оксидни метаболити. Деметилираният метаболит е фармакологично активен и изглежда има същия фармакокинетичен профил като изходното вещество.

Клирънсът на миртазапин може да бъде понижен в резултат на бъбречно или чернодробно увреждане.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Предклиничните данни не показват особен риск за хората на база на конвенционалните фармакологични проучвания за безопасност, токсичност при многократно прилагане, карциногенен потенциал или генотоксичен потенциал.

В проучвания на репродуктивната токсичност при плъхове и зайци не се наблюдават тератогенни ефекти. При системна експозиция, два пъти по-висока в сравнение с максимална терапевтична експозиция при хора, има повишаване на загубата на ембриони/фетуси, понижаване на теглото на малките при раждане и понижаване на броя на оцелелите малки през първите три дни от кърменето при плъхове. Миртазапин не е бил генотоксичен в поредица от изследвания за генна мутация и увреждания на хромозомите и ДНК. Тумори на щитовидната жлеза, открити при проучване на карциногенния потенциал, проведено върху плъхове, и хепатоцелуларни неоплазми, открити при проучване на карциногенния потенциал, проведено върху мишки, се считат за видовоспецифични, негенотоксични реакции, свързани с дългосрочно лечение с високи дози индуктори на чернодробните ензими.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Кросповидон, (тип В)
Манитол (E421)
Целулоза, микрокристална
Аспартам (E951)
Силициев диоксид, колоиден безводен


AUROBINDO



Магнезиев стеарат
Ягодено-гуаранов аромат [малтодекстрин, пропилен гликол, изкуствен аромат, оцетна киселина (<1%)]
Ментов аромат [изкуствен аромат, царевична скорбяла]

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

3 години.

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия за съхранение.

6.5 Данни за опаковката

Полиамиден/ алуминиев/ PVC / хартиен /полиестерен/ алуминиево перфориран блистер с еднократни дози

Видове опаковки:

6, 18, 30, 48, 90 и 96 таблетки

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Aurobindo Pharma Limited
Ares, Odyssey Business Park
West End Road
South Ruislip HA4 6QD
Обединеното кралство
тел.: ++ 44 20 8845 8811
факс: ++ 44 20 8845 8795

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

