

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

НАЦИОНАЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВОТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Рег. №	20060271/22
Разрешение №	24463-4 / 0.9.-12.-2013
Сериален №	

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Remirta 30 mg film-coated tablets
Ремирта 30 mg филмирани таблетки

Remirta 45 mg film-coated tablets
Ремирта 45 mg филмирани таблетки

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

В една филмирана таблетка се съдържа активното вещество миртазапин (*mirtazapine*) съответно 30 или 45 mg.

Помощно вещество с известно действие: лактоза монохидрат.
За пълния списък на помощните вещества виж т. 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка.

Описание:

Ремирта 30 mg – кафеникави с делителна черта от двете страни, овални 12,7 x 6,5 mm, биконвексни филмирани таблетки с маркирана I.

Ремирта 45 mg - бели, овални 12,7 x 6,5 mm, биконвексни филмирани таблетки с маркирана I.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1. Терапевтични показания

Лечение на голям депресивен епизод.

4.2. Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Възрастни

Ефективната дневна доза обикновено е между 15 mg 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 повиши 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 повишаване на дозата трябва да става под строго наблюдение, за да се постигне задоволително и безопасно повлияване.

Деца и юноши на възраст под 18 години

Миртазапин не трябва да се използва при деца и юноши на възраст под 18 години (вж. точки 4.4), тъй като ефикасността не е установена в две краткотрайни клинични проучвания (вж. точка 5.1) и от съображения за сигурност (вж. точки 4.4, 4.8 и 5.1).



Бъбречно увреждане

Клирънсът на миртазапин може да бъде понижен при пациенти с умерено до тежко нарушение на бъбречната функция (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 нарушена чернодробна функция. Това трябва да се има предвид при лечение с него, особено при пациенти с тежко чернодробно увреждане, тъй като липсват изследвания при тази категория пациенти (вж. точка 4.4)

Елиминационният полуживот на миртазапин е 20-40 часа, поради което е подходящо да се прилага еднократно дневно, за предпочитане вечер преди лягане. Миртазапин може да се прилага двукратно дневно (сутрин и вечер преди лягане, като по-високата доза трябва да се приема вечер).

Начин на приложение

Таблетките се приемат през устата, с течност, без да се дъвчат.

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

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

4.3. Противопоказания

- Свръхчувствителност към миртазапин или към някои от помощните вещества, изброени в точка 6.1.
- Едновременно приложение на миртазапин с моноаминооксидазни инхибитори (MAO) (вж. точка 4.5).

4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

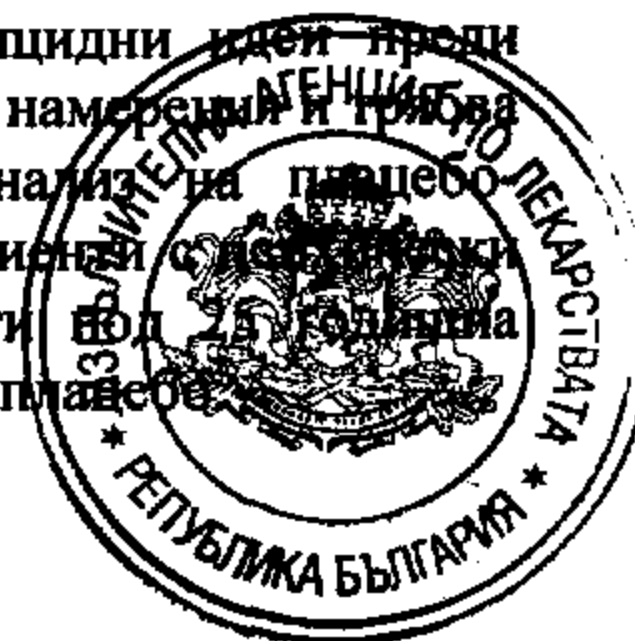
Приложение при деца и юноши под 18 години

Миртазапин не трябва да се прилага за лечение на деца и юноши под 18 годишна възраст. Наблюдавани са по-чести прояви на суицидно поведение (намерения и мисли за самоубийство) и враждебност (най-вече агресия, противопоставяне и гняв) при клинични проучвания сред деца и юноши, лекувани с антидепресанти, в сравнение при тези с плацебо. Ако въз основа на клинична необходимост, въпреки това, се вземе решение за такова лечение, пациентът трябва да се наблюдава внимателно за поява на суицидни симптоми. Като допълнение, липсват данни от продължителни проучвания при деца и юноши относно растежа, съзряването и когнитивното и поведенческо развитие.

Самоубийство/Суицидни мисли или клинично влошаване

Депресията е свързана с повишен риск от суицидни мисли, самонараняване и самоубийство (суицидно-свързани събития). Този риск съществува до настъпване на значима ремисия. Тъй като подобрене може да не настъпи в първите няколко седмици от лечението, пациентите трябва да бъдат проследявани внимателно до настъпването на такова подобрене. Общият клиничен опит показва, че рискът от самоубийство може да се повиши в началните стадии на възстановяването.

Пациенти с анамнеза за суицидни опити, или такива със значими суицидни идеи преди започване на лечението са изложени на по-голям риск от суицидни мисли и намерения и трябва да бъдат наблюдавани внимателно по време на лечението. Мета анализ на плацебо контролирани клинични изпитвания на антидепресанти при възрастни пациенти с депресивни нарушения показва повишен риск от суицидно поведение при пациенти под 25 годишна възраст лекувани с антидепресанти в сравнение с тези, които са получавали плацебо.



Внимателно наблюдение на пациентите и по-специално на тези с повишен риск трябва да придружава лекарствената терапия, особено по време на началното лечение и при промени на дозата. Трябва да се обърне внимание на пациентите (и на грижещите се за тях лица) относно необходимостта да следят за всяко клинично влошаване, както и за появата на суицидни мисли и опити и за необичайни промени в поведението, и незабавно да потърсят лекарска помощ, ако се появят такива симптоми.

Поради възможността да се наблюдават суицидни инциденти, особено в началото на лечението, на пациентите трябва да бъдат дадени само ограничен брой таблетки.

Потискане на костно-мозъчната функция

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 кръвната картина.

Жълтеница

Ако се появи жълтеница, лечението трябва да се прекрати.

Състояния, които трябва да се наблюдават

Внимателно дозиране, както и редовно и стриктно наблюдение е необходимо при пациенти с:

- **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 с анамнеза за такива пристъпи. Лечението трябва да бъде преустановено при всеки пациент, който започне да получава пристъпи, или при когото честотата на пристъпите се повишава.
- **Чернодробно увреждане** – След еднократно перорално приложение на миртазапин 15 mg, неговият клирънс е показал намаляване с приблизително 35% при пациенти с леко до умерено нарушена чернодробна функция, в сравнение с хора с нормална функция на черния дроб. Средната плазмена концентрация на миртазапин е повишена с около 55%.
- **Бъбречно увреждане** – След еднократна перорална доза от 15 mg миртазапин при пациенти с умерено нарушена (креатининов клирънс < 40 ml/min) и тежко нарушена (креатининов клирънс \leq 10 ml/min) бъбречна функция, клирънсът на миртазапин се е понижил с около 30% и 50% съответно, в сравнение с пациенти с нормална бъбречна функция. Средните плазмени концентрации на миртазапин са се повишили с около 55% и 115% съответно. Не са установени сигнификантни различия при пациенти с леко нарушение на бъбречна функция (креатининов клирънс < 80 ml/min) при сравняване с контролната група.
- **Заболявания на сърцето, като нарушения в сърдечната проводимост, ангина пекторис и скоро преживян миокарден инфаркт**, където е необходимо да се вземат обичайните предпазни мерки и внимателно да се прилагат съпътстващи медикаменти.
- **Ниско артериално налягане.**
- **Захарен диабет** – При пациенти с диабет антидепресантите могат да променят гликемичния контрол. Възможно е да се наложи промяна в дозата на инсулин и/или на пероралните хипогликемични продукти, като се препоръчва внимателно наблюдение на пациентите.

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; паранойдните идеи могат да се засилят.



- Когато се лекува депресивната фаза на биполарно разстройство, тя може да се трансформира в маниакална фаза. Пациенти с анамнеза за 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 симптоми на отнемане, най-често са докладвани замаяност, възбуда, тревожност, главоболие и гадене. 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 е упоменато в точка 4.2, препоръчително е лечението с миртазапин да се преустановява постепенно.
- Пациенти с нарушения в уринирането като хипертрофия на простатата и пациенти с остра тесноъгълна глаукома и повишено вътреочно налягане трябва да се лекуват 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 съпроводвана 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, която вероятно е резултат от неадекватната секреция на антидиуретичен хормон, е съобщавана много рядко при употребата на миртазапин. Внимателно трябва да се проследяват пациенти с повишен риск, като пациенти в напреднала възраст или при едновременна употреба на лекарствени продукти, които могат да предизвикат хипонатриемия.

Серотонинов синдром

Взаимодействие със серотонин активни субстанции: серотонинов синдром може да се прояви, когато селективните инхибитори на обратното захващане на серотонина (SSRIs) се използват едновременно с други серотонин активни субстанции (вж. точка 4.5). Симптоми на серотониновия синдром могат да бъдат хипертермия, ригидност, миоклонус, автономна нестабилност с възможни бързи флукуации на виталните показатели, промени в менталния статус, което включва обърканост, раздразнителност, прекомерна възбуда, прогресиращи до делириум и кома. Ако се наблюдават такива събития лечението с миртазапин трябва да бъде прекратено и да бъде проведена симптоматична поддържаща терапия. Постмаркетинговите наблюдения показват, че серотонинов синдром се наблюдава 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 реакции на антидепресантите. По време на клинични проучвания с миртазапин, нежелани реакции не са съобщавани по-често при пациенти в старческа възраст в сравнение с другите възрастови групи.

Лактоза

Този лекарствен продукт съдържа лактоза. Пациенти с редки наследствени проблеми на галактозна непоносимост, Ларр лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат това лекарство.

4.5. Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Фармакодинамични взаимодействия

- Миртазапин не трябва да се прилага едновременно 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, SSRIs, венлафаксин, литий и продукти, съдържащи жълт кантарион - *Hypericum perforatum*) може да доведе до поява на ефекти, свързани със серотонина (серотонинов синдром: вж. 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 седативното действие 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 на миртазапин да се повиши. Ако лечението с такъв лекарствен продукт бъде преустановено, може да бъде необходимо да се понижи 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 понижена, когато миртазапин се прилага едновременно със силни CYP3A4 инхибитори, HIV протеазни инхибитори, азолови антимиотици, еритромицин или нефазодон.

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

4.6. Фертилитет, бременност и кърмене

Ограничените данни, получени при употребата на миртазапин при бременни жени, не показват повишаване на риска от конгенитални малформации. Проучванията при животни не показват никакви клинично значими тератогенни ефекти, но се наблюдава токсичност на развитието (вж. точка 5.3).

Епидемиологичните данни сочат, че използването на селективни инхибитори на обратното захващане на серотонина по време на бременност, особено в края на бременността, може да увеличи риска от персистираща белодробна хипертония при новороденото. Въпреки, че не са провеждани изследвания за установяване на връзката между персистиращата белодробна хипертония при новороденото и лечението с миртазапин, потенциален риск не може да бъде изключен, като се има предвид подобния механизъм на действие (повишаване на серотониновите концентрации).



Изисква се повишено внимание при изписването му на бременни жени. Ако миртазапин се използва до или непосредствено преди раждането се препоръчва постнатално мониториране на новороденото за възможна поява на ефект на отнемане.

Проучвания при животни и ограничени данни от приложение при хора показват, че миртазапин се екскретира в кърмата в много малки количества. Трябва да се вземе решение или за продължаване/прекратяване на кърменето или за продължаване/прекратяване на терапията, като се отчетат предимствата на кърменето за детето и ползата от лечението за майката.

4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Миртазапин има слабо или умерено влияние върху способността за шофиране и работа с машини. Възможно е да бъде нарушена концентрацията и бдителността, особено в началото на лечението. Пациентите трябва да избягват извършването на потенциално опасни дейности, които изискват бдителност и добра концентрация, като управление на моторни превозни средства и работа с машини, когато са засегнати от тези ефекти.

4.8. Нежелани лекарствени реакции

Депресивните пациенти проявяват редица симптоми, които са свързани със самото заболяване. Затова понякога е трудно да се определи кои симптоми са в резултат от заболяването и кои са във връзка с лечението с миртазапин.

Най често докладваните нежелани реакции, наблюдавани при повече от 5% от пациентите, лекувани с миртазапин в рандомизирани, плацебо контролирани клинични проучвания (виж по-долу) са: сомнолентност, седация, сухота в устата, повишаване на теллото, повишаване на апетита, замаяност и умора.

Всички рандомизирани плацебо-контролирани проучвания при пациенти (включително с индикации, различни от голямо депресивно разстройство) са оценени за наличие на нежелани реакции при употребата на миртазапин.

Мета-анализът включва 20 проучвания с планирана продължителност на лечението до 12 седмици, с 1501 пациенти (134 човекогодини), получаващи миртазапин в дози до 60 mg и 850 пациенти (79 човекогодини), получаващи плацебо. Фазите на удължаване на тези проучвания са изключени, за да се поддържа сравнимост с третирането с плацебо.

Таблица 1 показва категоризиране на нежеланите реакции, установени в клиничните проучвания, които са статистически сигнификантно по-чести при лечение с миртазапин в сравнение с плацебо, като са прибавени и нежелани реакции от спонтанни съобщения. Честотата на нежеланите лекарствени реакции от спонтанни съобщения се базира на честотата на тези събития по време на клинични изпитвания. Честотата на нежеланите реакции от спонтанни съобщения, които не са наблюдавани в рандомизираните плацебо контролирани проучвания при пациенти с миртазапин е класифицирана като "неизвестна".

Таблица 1 – Нежелани реакции при употребата на миртазапин

Система орган клас	Много чести (≥1/10)	Чести (≥1/100 до <1/10)	Не чести (≥1/1 000 до <1/100)	Редки (≥1/10 000 до <1/1 000)	Неизвестна честота
Нарушения на кръвта и лимфната система					Потискане на костно-мозъчната функция (гранулоцитопения, еритроцитопения, апластична анемия, тромбоцитопения)



					Еозинофилия
Нарушения на ендокринната система					Неадекватна секреция на антидиуретичен хормон
Стомашно-чревни нарушения	Сухота в устата	Гадене ³ Диария ² Повръщане ²	Орална хипоестезия	Панкреатит	Едем в областта на устата Повишена саливация
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение		Периферен едем ¹ Умора			Сомнанбулизъм
Хепато-билиарни нарушения				Повишаване на серумните трансаминази	
Нарушения на метаболизма и храненето	Покачване на тегло ¹ Повишен апетит ¹				Хипонатриемия
Нарушения на мускулно-скелетната система		Артралгия Миалгия Болки в гърба ¹			
Нарушения на нервната система	Сомнолентност ^{1,4} Седация ^{1,4} Главоболие ²	Летаргия ¹ Замаяност Тремор	Парестезии ² Неспокойни крака Синкоп	Миоклонус	Конвулсии (инсулт) Серотонинов синдром Орални парестезии Дизартрия
Психични нарушения		Абнормални сънища Обърканост Тревожност ^{2,5} Безсъние ^{3,5}	Нощни кошмари ² Мания Възбуда ² Халюцинации Психомоторна възбуда (вкл. акатизия, хиперкинезия)	Агресия	Суицидни идеи ⁶ Суицидно поведение ⁶
Нарушения на кожата и подкожната тъкан		Екзантем ²			Синдром на Stevens-Johnson Булозен дерматит Еритема мултиформе Токсична епидермална некролиза
Съдови нарушения		Ортостатична хипотония	Хипотензия ²		

¹ При клинични проучвания тези събития се наблюдават статистически сигнификантно по-често по време на лечение с миртазапин, отколкото при прилагане на плацебо.

² При клинични проучвания тези събития се наблюдават по-често при прилагане на плацебо, отколкото при лечение с миртазапин, въпреки че това по-често е статистически незначимо.

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



⁴ N.B. редукция на дозата като цяло не води до намаляване на сомнолентността/седацията, но може да намали ефикасността на антидепресантите.

⁵ По време на лечение с антидепресанти е възможно да се появят или да се засилят вече наличните тревожност и безсъние (които е възможно да са симптоми на депресията). Има съобщения за поява и влошаване на тревожността и безсънието при лечение с миртазапин.

⁶ Случаи на суицидни идеи и суицидно поведение са докладвани при лечение с миртазапин или наскоро след прекъсване на лечението (вж. точка 4.4).

В клинични проучвания е наблюдавано преходно повишаване в стойностите на трансминазите и гамаглутамилтрансферазата, като свързаните с това нежелани реакции не са били сигнификантно по-чести при лечение с миртазапин, в сравнение с плацебо.

Педиатрична популация

Следните нежелани реакции са наблюдавани при деца, главно в клинични проучвания: повишаване на телесното тегло, уртикария и хипертриглицеридемия (вж. точка 5.1).

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез:

Изпълнителна агенция по лекарствата ул. „Дамян Груев“ № 8
1303 София
Тел.: 02 8903417
уебсайт: www.bda.bg

4.9. Предозиране

Понастоящем опитът относно самостоятелно предозиране 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 ДАННИ

5.1. Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Други антидепресанти, АТС код: N06AX11

Миртазапин е централно активен 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

В две рандомизирани, двойно слепи, плацебо контролирани проучвания при деца на възраст между 7 и 18 години с голямо депресивно разстройство (n=259) и използване на плацебо доза за първите 4 седмици (15-45 mg миртазапин), последвано от фиксирана доза за



45 mg миртазапин) за още 4 седмици, не са установени сигнификантни различия между миртазапин и плацебо по отношение на първичните и вторични критерии. Наблюдавано е сигнификантно повишаване на телесното тегло ($\geq 7\%$) при 48,8% от третираните с миртазапин пациенти, сравнено с 5,7% в плацебо групата. Наблюдавани са също така и уртикария (11,8% спрямо 6,8%) и хипертриглицеридемия (2,9% спрямо 0%).

5.2. Фармакокинетични свойства

След перорален прием на миртазапин, активното вещество се резорбира бързо и добре (бионаличност $\approx 50\%$), достигайки максимална плазмена концентрация след приблизително 2 часа. Свързването с плазмените протеини е около 85%. Средният полуживот на елиминиране е 20-40 часа; в отделни случаи се докладва по-дълъг полуживот (около 65 часа), а по-кратък полуживот е наблюдаван при млади мъже. Времето на полуживот е достатъчно за еднократно дневно дозиране. Steady state се достига след 3-4 дни, след което не се наблюдава по-нататъшно кумулиране. Миртазапин показва линейна фармакокинетика в препоръчваните дозови граници. Приемането на храна не оказва влияние върху фармакокинетиката на продукта.

Миртазапин се метаболизира екстензивно и се елиминира чрез урината и фекалиите в продължение на няколко дни. Основни пътища за метаболизиране 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-хидроксиметаболита на миртазапин, докато CYP3A4 е отговорен за формирането на N-деметил и N-оксидни метаболити. Деметил-метаболитът е фармакологично активен и показва същия фармакокинетичен профил като основното вещество.

Клирънсът на миртазапин може да бъде намален в резултат на бъбречна или чернодробна недостатъчност.

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 максималната терапевтична експозиция при хора, се наблюдава повишена постимплантационна 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

Лактоза монохидрат
Прежелатинизирано царевично нишесте
Силициев диоксид, колоиден безводен
Кроскармелоза натрий
Магнезиев стеарат

Състав на таблетното покритие

За Ремирта филмирани табл. 30 mg



Оцветител (Опадгу 03F23252 оранжев)
Хипромелоза
Титанов диоксид
Макрогол
Железен оксид жълт
Железен оксид червен

За Ремирта филмирани табл. 45 mg
Оцветител (Опадгу 03F28635 бял)
Хипромелоза
Титанов диоксид
Макрогол

6.2. Несъвместимости

Неприложимо.

6.3. Срок на годност

3 години.

6.4. Специални условия на съхранение

При температура под 25°C!

6.5. Данни за опаковката

Ремирта филмирани табл. 30 mg по 10 бр. в блистер. По 3, 6 и 9 блистера в кутия.
Ремирта филмирани табл. 30 mg по 14 бр. в блистер. По 2 блистера в кутия.
Ремирта филмирани табл. 45 mg по 10 бр. в блистер. По 3, 6 и 9 блистера в кутия.
Ремирта филмирани табл. 45 mg по 14 бр. в блистер. По 2 блистера в кутия.

6.6. Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Актавис ЕАД
ул. "Атанас Дуков" № 29
1407 София,
България

8. НОМЕРА НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Ремирта 30 mg филмирани таблетки: Рег. №: 20060271
Ремирта 45 mg филмирани таблетки: Рег. №: 20060272

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

Дата на първо разрешаване: 13.06.2006 г.



Дата на последно подновяване: 28.07.2011 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Юли 2013 г.

