

## КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

### 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

ЕСПРИТАЛ 30 mg филмирани таблетки  
ESPRITAL 30 mg film-coated tablets

### 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка съдържа 30 миртазапин (mirtazapine).  
Всяка филмирана таблетка Еспритал 30 mg съдържа 88.800 mg лактоза (като монохидрат)

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

### 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка  
Еспритал 30: червено-кафяви, овални филмирани таблетки с делителна черта от едната страна. Таблетката може да бъде разделена на равни дози.

### 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

#### 4.1. Терапевтични показания

Еспритал е показан за лечение на големи депресивни епизоди при възрастни.

#### 4.2. Дозировка и начин на приложение

Дозировка

##### Възрастни

Ефективната дневна доза обикновено е между 15 и 45 mg; началната доза е 15 mg или 30 mg. Миртазапин започва да проявява ефект обикновено след 1 – 2 седмици лечение. Лечението с адекватна доза трябва да доведе до положителен отговор в рамките на 2-4 седмици. При недостатъчен отговор дозата може да се повиши до максималната доза. Ако няма отговор в рамките на 2-4 седмици, лечението трябва да бъде спряно.

Пациенти с депресия трябва да бъдат лекувани за достатъчен период от поне 6 месеца, за да се гарантира, че симптомите няма да се наблюдават.

Препоръчително е да се прекрати лечението с миртазапин постепенно, за да се избегнат симптоми на отнемането. (виж точка 4.4)

##### Пациенти в старческа възраст

Препоръчва се същата дозировка, както при възрастни пациенти. Увеличаване на дозировката при пациенти в старческа възраст трябва да се прави под строго наблюдение за постигане на достатъчен и безопасен отговор.

##### Пациенти с 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 предвид когато миртазапин се предписва на тези пациенти. (виж точка 4.4).

ИЗПОЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Рвв. №	20050339
Разрешение №	30633 / 17-03-2019
Одобрение №	/



#### *Пациенти с чернодробно увреждане*

Клирънсът на миртазапин може да бъде понижен при пациенти с чернодробна недостатъчност. Това трябва да се вземе предвид, когато миртазапин се изписва на такава категория пациенти, особено с тежко чернодробно увреждане, тъй като пациенти с тежко чернодробно увреждане не са изследвани. (виж точка 4.4)

#### *Педиатрична популация*

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 (виж точка 5.1) и по съображения за безопасност. (виж точки 4.4, 4.8 и 5.1).

#### *Начин на приложение*

Времето на полуживот на миртазапин (mirtazapine) е 20 – 40 часа и поради това миртазапин може да се приема един път дневно. За предпочитане е лекарственият продукт да се приема в еднократна доза вечер, преди лягане. Миртазапин може да се прилага, разделен на две отделни дози, приемани сутрин и вечер, по-голямата доза трябва да се приема вечер.

Таблетките трябва да се поглъщат цели, без да се дъвчат, с достатъчно количество течност.

Еспритал е наличен в две дози - от 30 mg с делителна черта и от 45 mg, което позволява прецизна дозировка.

#### **4.3. Противопоказания**

Свръхчувствителност към активното вещество или някое от помощните вещества, изброени в т.6.1.

Едновременна употреба на миртазапин с инхибитори на моноаминоксидаза (MAO). (вж точка 4.5)

#### **4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**

##### *Педиатрична популация*

Миртазапин не трябва да се използва за лечение при деца и юноши на възраст под 18 годишна възраст. Суицидното поведение (опити за самоубийство и суицидни мисли) и враждебност (предимно агресия, поведение на противопоставяне и гняв) са по-често наблюдавани при клиничните проучвания проведени с деца и юноши, приемали антидепресанти, в сравнение с тези, приемали плацебо. Ако въз основа на клиничната необходимост, решение за лечение все пак е взето, пациентът трябва да бъде внимателно наблюдаван за появата на суицидни симптоми.

В допълнение, дългосрочни данни за безопасност при деца и юноши по отношение на растежа, съзряването и когнитивното и поведенческото развитие липсват.

##### Самоубийство/суицидни мисли или клинично влошаване

Депресията е свързана с повишен риск от суицидни мисли, самонараняване и самоубийство (събития, свързани със самоубийство). Този риск съществува до достигане на значима ремисия. Тъй като подобрение може да не настъпи през първите няколко седмици или повече от началото на лечението, пациентите трябва да бъдат под строго наблюдение до появата му. Клиничният опит сочи, че рискът от самоубийство може да нарасне през ранните етапи на възстановителния период.

Известно е, че пациенти с анамнеза за събития, свързани със самоубийство, или показващи в значителна степен суицидни идеи, преди започване на лечението, са изложени на по-висок риск от суицидни мисли или опити за самоубийство и трябва да бъдат внимателно наблюдавани по време на лечението. Мета-анализ на плацебо-контролирани клинични изпитвания на антидепресанти при възрастни пациенти с психични разстройства показва повишен риск от суицидно поведение при пациенти под 25-годишна възраст, лекувани с антидепресанти в сравнение с плацебо.

Лекарствената терапия трябва да се съпътства със строго наблюдение на пациентите, в частност на тези, които са изложени на висок риск, особено в началните етапи на лечението и след промени в дозите. Пациентите (и полагащите грижи за тях) трябва да бъдат предупредени за необходимостта от наблюдение на всеки признак на клинично влошаване, суицидно поведение или мисли за самоубийство.



промени в поведението, както и да потърсят незабавно консултация с лекар, ако такива симптоми съществуват.

Относно възможността за самоубийство, по-специално в началото на лечението, на пациента трябва да бъдат давани само най-малкото количество на Еспритал таблетки, за да се намали риска от предозиране

#### Костно-мозъчна депресия

Костно-мозъчна депресия, обикновено се проявява като гранулоцитопения или агранулоцитоза, е била докладвана по време на лечението с миртазапин. Обратима агранулоцитоза е била докладвана като явление в клиничните изпитвания с миртазапин. В постмаркетинговия период много редки случаи на агранулоцитоза са били наблюдавани, предимно обратима, но в някои случаи – фатална. Фаталните случаи са най-вече при пациенти на възраст около 65 години. Лекарят трябва да бъде предупреден за симптоми като треска, възпалено гърло, стоматити или други признаци на инфекция; когато се появят такива симптоми, лечението трябва да бъде спряно и трябва да се изследва кръвната картина.

#### Жълтеница

Лечението трябва да бъде спряно при поява на жълтеница.

#### Състояния, при които е необходимо наблюдение:

Внимателно дозиране и редовно наблюдение е необходимо при пациенти със:

- епилепсия и органичен мозъчен синдром: Независимо, че клиничният опит показва, че епилептичните припадъци са редки по време на лечение с миртазапин, както при другите антидепресанти, миртазапин трябва да се приема с повишено внимание при пациенти с анамнеза за припадъци. Лечението трябва да се прекрати при всеки пациент, у когото се появят гърчове, или когато е налице увеличение на честотата на пристъпите.

- чернодробно увреждане: след еднократна перорална доза 15 mg миртазапин, клирънсът на миртазапин бил приблизително намален с 35 % при пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане, в сравнение с индивиди с нормална чернодробна функция. Средната плазмена концентрация на миртазапин е около 55 % по-висока.

- бъбречно увреждане: след еднократна перорална доза от 15 mg миртазапин, при пациенти с умерено (креатининов клирънс < 40 ml/min) и тежко (креатининов клирънс < 10 ml/min) бъбречно увреждане клирънсът на миртазапин се е понижил съответно с 30 % и 50 %, сравнени със здрави пациенти. Средната плазмена концентрация на миртазапин се повишила съответно с 55% и 115%. Не са установени значими разлики при пациенти с леко нарушение на бъбречната функция (креатининов клирънс < 80 ml/min) в сравнение с контролна група.

- сърдечни заболявания, такива като нарушена сърдечна проводимост, ангина пекторис и скорошен инфаркт на миокарда, които по принцип изискват внимание и предпазливост в периода на едновременно прилагане с други лекарствени продукти.

- ниско кръвно налягане.

- захарен диабет: при пациенти с диабет, антидепресантите могат да променят гликемичния контрол. Дозата на инсулин и/или оралните хипогликемични може да бъде коригирана и се препоръчва внимателно мониториране.

#### Подобно на всеки друг антидепресант, трябва да се имат предвид следните възможности:

- Пациенти с шизофрения или някакви други психически разстройства, които приемат антидепресанти, могат да покажат влошаване на психичните показатели и техните параноични прояви могат да се засилят;

- При лечение на депресивната фаза при биполарни разстройства, тя може да се трансформира в манийна; пациенти с анамнеза за мания/хипомания трябва да бъдат внимателно проследявани. Употребата на миртазапин трябва да бъде преустановена при всеки пациент, навлизащ в манийна фаза.

- Въпреки че миртазапин не води до привикване, пост-маркетинговият опит показва, че възникването на спиране на лечението след продължително приложение понякога може да доведе до трудности на



отнемане. По-голямата част от реакциите на отнемане са леки и самоограничаващи се. След различните докладвани симптоми на отнемане замаяност, възбуда, тревожност, главоболие и гадене са най-често срещаните. Въпреки че те са докладвани като симптоми на отнемане, трябва да се има предвид, че те могат да бъдат свързани и с основното заболяване. Както е отбелязано в точка 4.2, е препоръчително лечението с миртазапин да се прекрати постепенно.

- Трябва да се внимава при пациенти с нарушения в уринирането като хипертрофия на простатата и при пациенти с тесногълна глаукома и повишено вътреочно налягане (въпреки че има минимален шанс за проблеми с миртазапин поради много слабия антихолинергичен ефект).

- **Акатизия/психомоторно безпокойство:** употребата на антидепресанти се свързва с развитието на акатизия, характеризираща се със субективно неприятно или изтощително безпокойство и нужда от често движение съпроводена от неспособност за седене или стоене на едно място. Това е най-вероятно се наблюдава през първите няколко седмици от лечението. При пациенти, които развият тези симптоми, повишаването на дозата може да бъде вредно.

- По време на постмаркетинговото наблюдение, са установени случаи на удължаване на QT интервала, torsades de pointes, камерна тахикардия и внезапна смърт при пациенти, приемащи миртазапин. Голяма част от докладите са свързани със случаи на предозиране или при пациенти с други рискови фактори за удължаване на QT интервала, включително едновременна употреба на лекарства удължаващи QT интервала (виж точка 4.5 и 4.9). Миртазапин трябва да се предписва с внимание при пациенти с известни сърдечно-съдови заболявания или фамилна анамнеза на удължаване на QT интервала и едновременното прилагане с други лекарства, за които се счита, че могат да предизвикат удължаване на QT интервала.

#### Хипонатриемия

Хипонатриемия, вероятно дължаща се на неадекватна секреция на антидиуретичен хормон (SIADH) е докладвана много рядко при употребата на миртазапин. Необходимо е повишено внимание при пациенти, изложени на риск, като например пациенти в старческа възраст или пациенти, лекувани едновременно с медикаменти, причиняващи хипонатриемия.

#### Серотонинов синдром

Взаимодействие със серотонинергични активни вещества: серотонинов синдром може да настъпи когато селективни инхибитори на обратното поемане на серотонин (SSRI) се използват едновременно с други серотонинергични активни вещества (виж точка 4.5). Симптомите на серотонинов синдром могат да бъдат хипертермия, ригидност, миоклонус, автономна нестабилност с възможни бързи колебания на жизнени показатели, промени в психичното състояние, които включват объркване, раздразнителност и прекалена възбуда, прогресираща до делириум и кома. Когато се комбинират тези активни вещества и миртазапин, се изисква внимание и регулярно клинично мониториране. Лечението с миртазапин трябва да се прекрати, ако се появят такива събития и да започне поддържащо симптоматично лечение.

От пост-маркетинговия опит става ясно, че серотонинов синдром се появява много рядко при пациенти, лекувани с миртазапин самостоятелно (виж точка 4.8)

#### Пациенти в старческа възраст

Пациентите в старческа възраст често са по-чувствителни, особено по отношение на нежеланите ефекти на антидепресантите. По време на клиничните изследвания с миртазапин, съобщаваните странични ефекти при възрастни пациенти, са били колкото при другите възрастови групи.

#### Помощни вещества

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

### **4.5. Взаимодействия с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**



#### Фармакодинамични взаимодействия

- Миртазапин не трябва да се прилага едновременно с MAO инхибитори както и през първите две седмици след прекъсване на лечението с тези лекарствени продукти. И обратно – две седмици трябва да преминат преди пациенти, лекувани с миртазапин, да бъдат подложени на лечение с MAO – инхибитори. (виж точка 4.3).

Освен това както SSRIs едновременното приложение с други серотонинергични активни вещества (триптофан, триптани, трамадол, линезолд, метилен блу, SSRIs, венлафаксин, литий и жълт кантарион-*Hypericum perforatum* – препарати) може да доведе до повишаване на серотонин-свързани ефекти (серотонинов синдром: виж точка 4.4). Препоръчва се повишено внимание и клинично наблюдение, когато тези активни вещества се комбинират с миртазапин.

- Миртазапин може да усилва седативните свойства на бензодиазепините и другите седативи (особено антипсихотици, антихистамини H1-антагонисти, опиати). Необходимо е повишено внимание когато тези лекарствени продукти се предписват едновременно с миртазапин.

- Миртазапин може да засили потискащото действие на алкохола върху ЦНС. Следователно, пациентите трябва да бъдат предупреждавани да избягват употребата на напитки, съдържащи алкохол.

- Миртазапин в доза 30 mg веднъж дневно води до малко, но статистически значимо увеличаване на INR при пациенти лекувани с варфарин. Тъй като не може да се изключи засилването на този ефект при по-високи дози миртазапин, препоръчва се да се контролира INR в случай на лечение с варфарин и миртазапин.

- Рискът от удължаване на QT интервала, и/или камерна аритмия (напр. torsades de pointes), може да се повиши при едновременно прилагане с лекарства, които удължават QT интервала (напр. някои антипсихотици или антибиотици)

#### Фармакокинетични взаимодействия

- Карбамазепин и фенитоин, CYP3A4 стимулатори, засилват клирънса на миртазапин почти двойно, като понижават плазмената концентрация на миртазапин с 60% и 45% съответно. Когато карбамазепин или друг стимулатор на чернодробния метаболизъм (като рифампицин) се добави към терапията с миртазапин, може да е необходимо повишаване на дозата на последния. При спиране на лечението с такъв лекарствен продукт, може да е необходимо намаляване на дозата на миртазапин.

- Едновременното прилагане на CYP3A4 инхибитора кетоконазол с миртазапин, повишава максималните плазмени нива и AUC на миртазапин с приблизително 40% и 50% съответно.

- Когато едновременно се прилага циметидин (слаб инхибитор на CYP1A2, CYP2D6 и CYP3A4) с миртазапин, бионаличността на миртазапин може да се повиши с повече от 50%. Трябва да се внимава и дозата може да се намали при едновременно приложение на миртазапин с мощни CYP3A4 инхибитори, HIV протеазни инхибитори, азолови антимиотици, еритромицин, циметидин или нефазодон.

- В проучвания за взаимодействие не се посочват фармакокинетични ефекти върху едновременното лечение на миртазапин и пароксетин, амитриптилин, рисперидон или литий.

#### Педиатрична популация

Проучвания относно взаимодействия са извършвани само при възрастни.

#### **4.6. Фертилитет, бременност и кърмене**

##### **Бременност**

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, обаче се наблюдава токсичност на развитието (виж точка 5.3:).

Епидемиологичните данни предполагат, че употребата на SSRI при бременни, особено в късна бременност, може да повиши риска от персистираща пулмонарна хипертония при новороденото (PPHN). Въпреки, че няма проведени изпитвания за връзката на PPHN и лечението с миртазапин, този потенциален риск не може да бъде изключен, като се има предвид свързания механизъм на действие (повишаване на концентрациите на серотонин).



Трябва да се проявява предпазливост, когато се предписва на бременни жени. Ако миртазапин е използван до или малко преди раждане, постнаталният мониторинг на новороденото е препоръчителен, за да се вземат предвид възможните последици от прекъсване на ефектите.

#### Кърмене

Проучванията при животни и ограничените данни при хора показват, че екскрецията на миртазапин в кърмата е в много малки количества. Решението дали да се продължи/преустанови кърменето или да се продължи/преустанови терапията с миртазапин трябва да се вземе предвид ползата от кърменето за детето и ползата от лечението с миртазапин за жената.

#### Фертилитет

Неклинични репродуктивни проучвания за токсичност при животни не показват ефект върху фертилитета.

#### 4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Миртазапин може слабо или умерено да повлияе способността за шофиране и работа с машини. Миртазапин може да увреди концентрацията и бдителността, особено в начална фаза на лечение. Пациентите трябва да избягват извършването на потенциално опасни задачи, които изискват повишено внимание и добра концентрация като шофиране на моторно превозно средство или работа с машини.

#### 4.8. Нежелани лекарствени реакции

Пациенти с депресия показват редица симптоми, които са свързани със самото заболяване. Поради това понякога е трудно да се установи кои симптоми са в резултат на самото заболяване и кои от лечението с миртазапин.

Най-често съобщаваните нежелани лекарствени реакции, настъпващи при повече от 5% от пациентите лекувани с миртазапин при рандомизирани плацебо-контролирани изпитвания (виж по-долу) са сомнолентност, седация, сухота в устата, повишено тегло, повишаване на апетита, замаяване и умора.

Всички рандомизирани плацебо-контролирани изпитвания при пациенти (включително показания, различни от голямо депресивно разстройство), са оценени за нежелани лекарствени реакции на миртазапин. Мета-анализ счита, че 20 проучвания с планирана продължителност на лечението до 12 седмици, с 1501 пациенти (134 човекогодина), получаващи дози миртазапин до 60 mg и 850 пациенти (79 човекогодина), получаващи плацебо. Удължените фази на тези изпитвания са били изключени за поддържане на съпоставимост с лечението с плацебо.

Таблица 1 показва категоризирани честоти на нежеланите лекарствени реакции, които са настъпили в клинични проучвания, статистически значимо по-често по време на лечение с миртазапин, в сравнение с плацебо, допълнени с нежелани лекарствени реакции от преки съобщения. Честотата на нежеланите реакции от спонтанни съобщения се основават на докладване на тези събития при клиничните изпитвания. Честотата на нежелани реакции от спонтанни съобщения, за които няма случаи в рандомизирано, плацебо-контролирани проучвания пациентите са били наблюдавани с миртазапин е класифицирана като "неизвестна".

Класификация на MedDRA Система, орган клас	Много често ( $\geq 1/10$ )	Често ( $\geq 1/100$ до $< 1/10$ )	Нечесто ( $\geq 1/1000$ до $< 1/100$ )	Редки ( $\geq 1/10000$ до $< 1/1000$ )	Неизвестна честота (не може да бъде определена от наличните данни)



Нарушения на кръвта и лимфната система					функцията на костния мозък (костно-мозъчна депресия): (гранулоцитопения, агранулоцитоза апластична анемия, тромбоцитопения, еозинофилия
Ендокринни нарушения					Неадекватна секреция на антидиуретичен хормон
Метаболизъм и хранителни разстройства	Повишаване на телното Повишаване на апетита Запек <sup>1</sup>				Хипонатриемия
Психични разстройства		Патологични сънища, Объркване, Трежожност <sup>2,5</sup> Безсъние <sup>3,5</sup>	Кошмари <sup>2</sup> Мания, Възбуда, Халюцинации Психомоторно безпокойство	Агресия	Самоубийствен и намерения Самоубийствено поведение
Нарушения на нервната система	Сомнолентност <sup>1,4</sup> Седация <sup>1,4</sup> Главоболие <sup>2</sup>	Летаргия <sup>1</sup> Замайване Тремор	Парестезия <sup>2</sup> Синдром на "неспокойните крака" Синкоп	Миоклонус	Конвулсии (инсулт) Серотонинов синдром Орална парестезия, дизартрия
Съдови нарушения		Ортостатична хипотония	Хипотония		
Стомашно-чревни нарушения	Сухота в устата	Гадене <sup>3</sup> Диария <sup>2</sup> повръщане <sup>2</sup> Констипация <sup>1</sup>	Орална хипоестезия	Панкреатит	Оток на устата Повишена саливация
Хепатобилиарни разстройства				Повишаване на действието на серумната трансаминаза	
Нарушения на кожата и		Екзантема <sup>2</sup>			Синдром на SJS



подкожните тъкани					Johnson, булозен дерматит, токсична епидермална некролиза, еритема
Нарушения на мускулно- скелетната система и съединителна та тъкан		Артралгия, миалгия, болка в ърба <sup>1</sup>			Рабдомиолиза
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища					Ретенция на урина
Общи нарушения и промени на мястото на приложение		Периферен оток <sup>1</sup> Умора			Сомнобули- зъм Генерализиран едем Локализиран едем
Проучвания					Повишена креатинкиназа

1. В клинични изпитвания тези събития са със статистически значимо по-висока честота при лечение с миртазапин в сравнение с плацебо

2. В клинични изпитвания тези събития се появяват по-често при лечение с плацебо отколкото при лечение с миртазапин, но не са със статистически значима честота

3. В клинични изпитвания тези събития се наблюдават със статистически значима честота при лечение с плацебо в сравнение с миртазапин

4. Намаляването на дозата обикновено не води до по-малко сънливост/седация но може да не се наблюдава желания ефект

5. При лечение с антидепресанти като цяло тревожност и безсъние, които могат да бъдат и симптоми на депресия може да се развиват или да се влошават. При лечение с миртазапин развитие или влошаване на безпокойство и инсомния са съобщавани.

6. Случаи на суицидни мисли и суицидно поведение са докладвани по време на лечение с миртазапин или рано след приключване на такова (виж точка 4.4)

В лабораторните резултати на клиничните проучвания повишаването на трансминазите и гама-глутамилтрансферазата са били наблюдавани (но свързаните нежелани събития не са докладвани със статистическа значима честота по отношение на миртазапин в сравнение с плацебо).





Епидемиологични проучвания, проведени главно при пациенти на 50 и повече години, показват повишен риск от фрактури на костите при пациенти, приемащи SSRI трициклични антидепресанти. Не е известен механизмът, който води до този риск.

#### Педиатрична популация

Следните нежелани събития са наблюдавани в клиничните изпитвания при деца: наддаване на тегло, уртикария и хипертриглицеридемия (виж 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.: +35 928903417, уебсайт: [www.bda.bg](http://www.bda.bg).

### **4.9. Предозиране**

Съществуващият опит по отношение предозирането на миртазапин показва, че симптомите обикновено са леки. Докладвани са потискане на ЦНС с дезориентация и продължителна седация, както и тахикардия и лека хипер- или хипотония. Възможни са обаче и много по-сериозни последици (включително фатални) при дозировки много по-високи от терапевтичната доза, особено при смесено предозиране. В тези случаи са наблюдавани удължаване на QT интервала и torsade de pointes.

При предозиране се препоръчва активен въглен, поддържане на жизнените функции. Трябва да се извърши мониторинг на ЕКГ Трябва да се обмисли даването на активен въглен или да се направи стомашна промивка при необходимост.

#### Педиатрична популация

Трябва да бъдат предприети подходящи действия при предозиране, както е описано при възрастни.

## **5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА**

### **5.1. Фармакодинамични свойства**

Фармакотерапевтична група: Антидепресанти, АТС код: N06A X11

#### Механизъм на действие/фармакодинамични ефекти

Миртазапин е централноактивен пресинаптичен алфа<sub>2</sub>-антагонист, който повишава централната норадренергична и серотонинергична невротрансмисия в централната нервна система. Повишаването на серотонинергичната невротрансмисия се осъществява специфично посредством 5-HT<sub>1</sub> рецепторите, тъй като 5-HT<sub>2</sub> и 5-HT<sub>3</sub> рецепторите се блокират от миртазапин. Предполага се, че и двата енантиомера на миртазапин допринасят за антидепресантното действие, S(+) енантиомерът чрез блокиране на алфа<sub>2</sub> и 5-HT<sub>2</sub> рецепторите, а R(-) енантиомерът чрез блокиране на 5-HT<sub>3</sub> рецепторите.

#### Клинична ефикасност и безопасност

Свързаната с хистамина H<sub>1</sub> антагонистична активност на миртазапин обяснява неговите седативни свойства. На практика той няма антихолинергична активност и приложен в терапевтични дози, има само ограничен ефект (напр. ортостатична хипотония) върху сърдечно-съдовата система.

#### Педиатрична популация

Две рандомизирани, двойно-слепи, плацебо-контролирани проучвания при деца на възраст между 7 и 18 години с голям депресивен епизод (n=259), приемащи доза през първите 4 седмици от 15 до 45 mg миртазапин, последвана от фиксирана доза (15, 30 и 45 mg миртазапин) за следващи 4 седмици, не показаха значителни разлики между миртазапин и плацебо на първичните и всички вторични крайни точки. Значително покачване на теглото (≥7 %) е наблюдавано в 48.8% от лекуваните.



сравнение с 5.7% при плацебо случаите. Уртикария (11.8% срещу 6.8%) и хипертриглицеридемия (2.9% срещу 0%) също са често наблюдавани.

## 5.2. Фармакокинетични свойства

### Абсорбция

При перорално приложение на Еспритал таблетки, лекарственото вещество миртазапин претърпява бърза и ефективна абсорбция (неговата бионаличност е около 50%), достигайки най-високи стойности на плазмените нива за около 2 часа. Приема на храна не влияе на фармакокинетиката на миртазапин.

### Разпространение

Приблизително 85% от миртазапин се свързват с плазмените протеини.

### Биотрансформация

Главните процеси на биотрансформация са деметилиране и окисление, последвани от конюгация. *In vitro* данни от човешки чернодробни микрозомни клетки показват, че цитохром Р450 ензими СYP2D6 и СYP1A2 участват при образуването на 8-хидрокси метаболита на миртазапин, докато СYP3A4 се смята, че е отговорен за образуването на N-деметил и N-оксид метаболитите. Деметил метаболитът е фармакологично активен и неговият фармакокинетичен профил е подобен на този на основното съединение.

### Елиминиране

Миртазапин се метаболизира и елиминира ефективно чрез урината и фекалиите в продължение на няколко дни. Времето на полуживот е 20 – 40 часа. Понякога е наблюдаван по-дълъг полуживот, до 65 часа и по-кратък при млади хора. Полуживотът е достатъчен за прием един път дневно. Плазмените нива се стабилизират след 3 – 4 дни, като не се наблюдава по-нататъшно натрупване.

### Линеарност/нелинеарност

В границите на препоръчаната дозировка миртазапин показва линейна фармакокинетика.

### Специални популации

Клирънсът на миртазапин може да бъде намален при пациенти с бъбречно или чернодробно увреждане.

## 5.3. Предклинични данни за безопасност

Предклиничните данни, получени при конвенционални изследвания на фармакологична безопасност, токсичност при многократно дозиране, канцерогенен потенциал, репродуктивна токсичност и развитие не показват особен риск за хората.

Изследванията на репродуктивна токсичност върху плъхове и зайци не са показали тератогенно действие. При системна експозиция, два пъти по-висока в сравнение с максимална терапевтична експозиция при хора има обаче, повишаване на постимплантационните загуби, намаляване на телото на новородените и намаляване на преживяемостта на новородените през първите три дни от кърменето при плъхове.

Миртазапин не е генотоксичен при серия от тестове за генна мутация и увреждане на хромозомите и ДНК. При изследвания за канцерогенност са открити тумори на тироидната жлеза при плъхове и хепатоцелуларни неоплазми при мишки, които се приемат като видово-специфични, не-генотоксични отговори свързани с продължителната терапия с високи дози индуктори на чернодробните ензими.



## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1. Списък на помощните вещества**

#### *Ядро*

Лактоза монохидрат  
Хидроксипропилцелулоза LH 21  
Царевично нишесте  
Целулоза, микрокристална  
Нишесте, прежелатинизирано  
Силициев диоксид, колоиден безводен  
Магнезиев стеарат  
Талк

#### *Покривен филм*

##### Еспритал 30:

Хипромелоза  
Макрогол 6 000  
Титанов диоксид (E171)  
Железен оксид жълт (E172)  
Железен оксид червен (E172)  
Талк

### **6.2. Несъвместимости**

Не са установени.

### **6.3. Срок на годност**

3 години

### **6.4. Специални условия на съхранение**

Лекарственият продукт не изисква специални условия на съхранение.

### **6.5. Вид и съдържание на опаковката**

Блистер от PVC/PVDC/Al фолио, информация за пациента, картонена кутия.  
Съдържание на 1 опаковка:  
30 филмирани таблетки (3 блистера)

### **6.6. Специални предпазни мерки при изхвърляне**

Няма специални препоръки.

## **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Zentiva k.s.  
U kabelovny 130,  
Dolní Měcholupy  
102 37 Prague 10,  
Чешка република



**8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

ЕСПРИТАЛІ 30: 20050339/22.06.2005

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

22.06.2005 / 24.02.2011

**10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

25.07.2015

