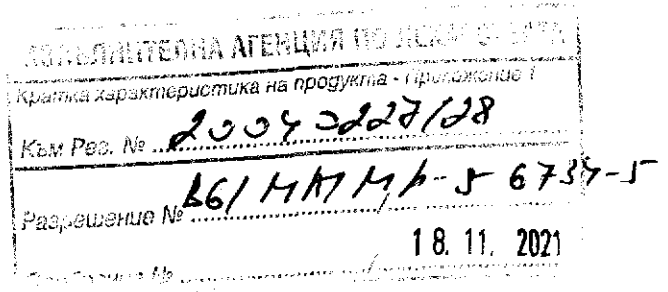


КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА



1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Мирзатен 30 mg филмирани таблетки
Mirzaten 30 mg film-coated tablets

Мирзатен 45 mg филмирани таблетки
Mirzaten 45 mg film-coated tablets

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка съдържа 30 mg или 45 mg миртазапин (*mirtazapine*) (като хемихидрат).

Помощни вещества с известно действие:

	30 mg таблетки	45 mg таблетки
лактоза	120,56 mg	180,84 mg

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка.

30 mg: овални, двойноизпъкнали, с делителна черта от едната страна, оранжево-кафяви филмирани таблетки. Таблетката може да бъде разделена на две равни дози.

45 mg: овални, двойноизпъкнали, бели филмирани таблетки.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Мирзатен е показан при възрастни за лечение на епизоди на тежка депресия.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

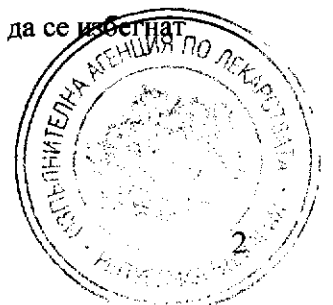
Възрастни

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 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).

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.

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 Мирзатен 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 Мирзатен на тази категория пациенти, особено при тежко чернодробно увреждане, тъй като пациенти с тежко чернодробно увреждане не са проучвани (вж. точка 4.4).

Педиатрична популация

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

Начин на приложение

Миртазапин има елиминационен полуживот от 20-40 часа и следователно Мирзатен е подходящ за прилагане веднъж дневно. За предпочитане е да се приема като еднократна вечерна доза преди лягане. Мирзатен 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.

4.3 Противопоказания

Свърхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Едновременно прилагане на миртазапин и инхибитори на моноаминооксидазата (MAO-инхибитори) (вж. точка 4.5).

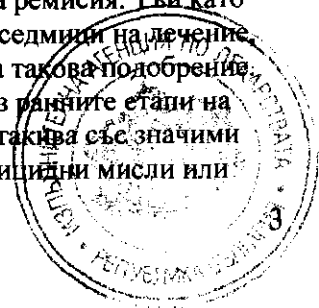
4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Педиатрична популация

Мирзатен 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 подобрение. 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 възможно най-малък брой филмирани таблетки Мирзатен в съответствие с правилното лечение на пациента, за да се намали риска от предозиране.

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.

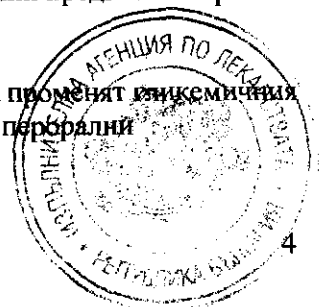
Жълтеница

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, Мирзатен 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 ≤ 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 Мирзатен 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 тесноъгълна глаукома и повишено вътреочно налягане трябва да се третират с повишено внимание (въпреки че съществува малка вероятност от проблеми с Мирзатен 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.
- Случаи на удължаване на QT- интервала, Torsades de Pointes, камерна тахикардия и внезапна смърт са били докладвани по време на постмаркетинговата употреба на миртазапин. По-голямата част от докладите са настъпили във връзка с предозиране или при пациенти с други рискови фактори за удължаване на QT- интервала, включително едновременната употреба на лекарства, удължаващи QT интервала (вижте точка 4.5 и точка 4.9). Трябва да се внимава, когато Мирзатен се предписва на пациенти с установено сърдечно-съдово заболяване или фамилна анамнеза за удължен QT-интервал, както и при едновременната употреба с други лекарствени продукти, които е възможно да удължават QT-интервала.

Тежки кожни нежелани реакции

Тежки кожни нежелани реакции (ТКНР), включително синдром на Stevens-Johnson (ССД) и токсична епидермална некролиза (ТЕН), лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми (DRESS), булезен дерматит и еритема мултиформе, които могат да бъдат животозастрашаващи или с летален изход, са съобщавани във връзка с лечението с миртазапин. Ако се появят признаци и симптоми, предполагащи тези реакции, приемът на миртазапин трябва незабавно да се спре.

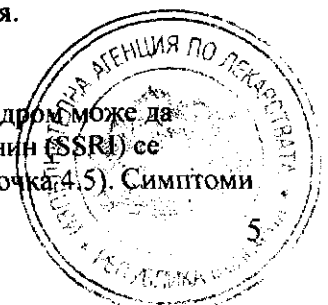
Ако пациентът е развил някой от тези реакции при употребата на миртазапин, лечението с миртазапин не трябва да се започва отново при този пациент.

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 захващане 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. Изисква се повишено внимание и клинично наблюдение от близо, когато тези активни вещества се комбинират с миртазапин. Лечението с миртазапин трябва да се преустанови, ако се появят такива симптоми и трябва да започне поддържащо симптоматично лечение. От постмаркетинговия опит става ясно, че серотониновият синдром настъпва много рядко при пациенти, лекувани само с миртазапин (вж. точка 4.8).

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 Мирзатен нежелани лекарствени реакции не са докладвани по-често при пациенти в старческа възраст, отколкото при пациенти от други възрастови групи.

Помощни вещества

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

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на таблетка, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

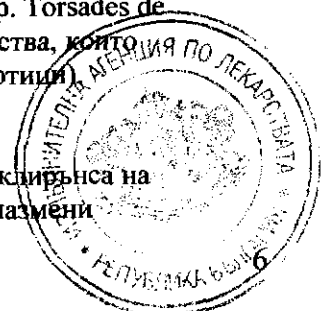
4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

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, бупренорфин, трамадол, линезолид, метиленово синьо, SSRI, 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 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 високи дози миртазапин, препоръчително е да се проследява INR в случай на едновременно лечение с варфарин и миртазапин.
- Рискът от удължаване на QT-интервала и/или камерни аритмии (напр. Torsades de Pointes) може да бъде увеличен при едновременна употреба на лекарства, които удължават QT- интервала (например някои антипсихотици и антибиотици).

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

Педиатрична популация

Проучвания за взаимодействие са провеждани 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 от клинично значение, обаче се наблюдава токсичност на развитието (вж. точка 5.3).

Данните от епидемиологичните проучвания показват, че приложението на инхибитори на обратното поемане на серотонина по време на бременност, особено в напреднала бременност, би могло да повиши риска от развитие на персистираща пулмонална хипертония при новороденото (PPHN). Въпреки че досега нито едно проучване не изследва връзката между PPHN и лечението с миртазапин, този потенциален риск не може да бъде изключен напълно, като се има предвид механизмът на действие на лекарството (повишаване на нивата на серотонина).

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

Кърмене

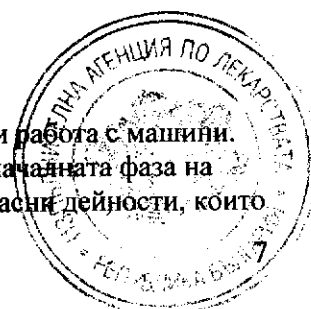
Експериментални проучвания при животни и ограничени данни от проучвания при хора показват отделяне на миртазапин в кърмата само в много малки количества. Трябва да се вземе решение дали да се продължи/преустанови кърменето или да се продължи/преустанови лечението с Мирзатен, като се вземат под внимание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

Фертилитет

Неклиничните проучвания на репродуктивната токсичност при животни не са показали наличие на ефект върху фертилитета.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Мирзатен повлиява в малка до умерена степен способността за шофиране и работа с машини. Мирзатен 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 Мирзатен.

Обобщение на профила на безопасност

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

Тежки кожни нежелани реакции (ТКНР), включително синдром на Stevens-Johnson (ССД), токсична епидермална некролиза (ТЕН), лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми (DRESS), булезен дерматит и еритема мултиформе са съобщавани във връзка с лечението с миртазапин (вж. точка 4.4).

Табличен списък на нежеланите реакции

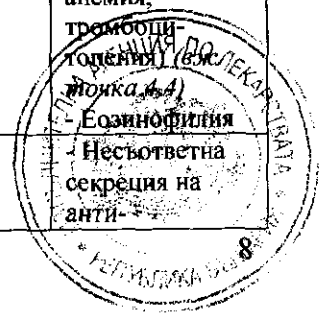
Всички рандомизирани, плацебо контролирани проучвания при пациенти (включително показания, различни от голямо депресивно разстройство) са оценени за нежелани реакции от Мирзатен. Мета-анализът засяга 20 проучвания с планирана продължителност на лечение до 12 седмици, със 1 501 пациенти (134 пациенто-години), получаващи дози миртазапин до 60 mg и 850 пациенти (79 пациенто-години), получаващи плацебо.

Фазите на удължаване на тези проучвания са изключени, за да се поддържа сравнимост с третирането с плацебо.

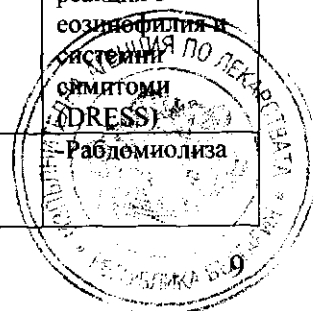
Таблица 1 показва категоризираната честота на нежеланите лекарствени реакции, които при клинични изпитвания се наблюдават статистически значимо по-често по време на лечение с Мирзатен, отколкото с плацебо, към които са добавени нежелани реакции от спонтанно съобщаване. Честотите на нежеланите реакции 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 Мирзатен

Системо-органна класификация	Много често (≥1/10)	Чести (≥1/100 до <1/10)	Нечести (≥1/1000 до <1/100)	Редки (≥1/10 000 до <1/1000)	С неизвестна честота
Нарушения на кръвта и лимфната система					- Потискане на функцията на костния мозък (гранулоцитопения, агранулоцитоза, апластична анемия, тромбоцитопения) (вж. точка 4.4) - Еозинофилия
Нарушения на ендокринна-					- Несъответна секреция на анти-



<i>та система</i>					диуретичен хормон -Хипер-пролактинемия (и свързани симптоми галакторея и гинекомастия)
Нарушения на метаболизма и храненето	- Наддаване на тегло ¹ -Повишаване на апетита ¹				-Хипонатриемия
Психични нарушения		-Абнормни сънища -Объркване -Тревожност ^{2,5} -Инсомния ^{3,5}	-Кошмари ² -Мания -Възбуда ² -Халюцинации -Психомоторно безпокойство (вкл. акатизия, хиперкинезия)	-Агресия	-Суицидни мисли -Суицидно поведение ⁶ -Сомнамбулизъм
Нарушения на нервната система	-Сомнолентност ^{1,4} -Седиране ^{1,4} -Главоболие ²	-Летаргия ¹ -Замаяване -Тремор -Амнезия ⁷	-Парестезия ² -Неспокойни крака -Синкоп	-Миоклония	-Конвулсии (инсулти) -Серотонинов синдром -Орална парестезия -Дизартрия
Съдови нарушения		-Орто-статична хипотония	-Хипотония ²		
Стомашино-чревни нарушения	- Сухота в устата	-Гадене ³ -Диария ² -Повръщане ² -Запек	-Орална хипоестезия		-Оток в устата
Хепато-билиарни нарушения				-Повишения в серумните транс-аминази	
Нарушения на кожата и подкожната тъкан		-Екзантем ²			-Stevens-Johnson синдром -Булозен дерматит -Еритема мултиформе -Токсична епидермална некролиза -Лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми (DRESS) -Рабдомиолиза
Нарушения на мускулно-		-Артралгия -Миалгия -Болка в			



скелетната система и съединителната тъкан		гърба ¹			
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища					-Задръжка на урина
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата					- Приапизъм
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение		-Периферни отоци ¹ -Умора			-Генерализиран оток -Локализиран оток
Изследвания					-Повишена креатинкиназа

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 развитиے 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).

⁷ В повечето случаи пациентите се възстановяват след спиране на лечението.

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 Мирзатен, отколкото при плацебо).

Педиатрична популация

Следните нежелани реакции са наблюдавани, обикновено при клинични проучвания, при деца: наддаване на тегло, уртикария и хипертриглицеридемия (вж. също 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

4.9 Предозиране



Симптоми

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. В тези случаи има също и съобщения за удължаване на QT - интервала и Torsade de Pointes.

Лечение

Случаите на предозиране трябва да получават подходящо симптоматично и поддържащо лечение на жизнените функции. Следва да се извършва мониторинг на ЕКГ. Активен въглен или стомашна промивка трябва също да се имат в предвид.

Педиатрична популация

Подходящи действия, както е описано при възрастни, трябва да се предприемат в случай на предозиране при деца.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: други антидепресанти, АТС код: N06AX11

Механизъм на действие/фармакодинамични ефекти

Миртазапин е централноактивен пресинаптичен $\alpha 2$ -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 $\alpha 2$ и 5-HT₂ рецепторите, а R(-)-енантиомерът чрез блокиране на 5-HT₃ рецепторите.

Клинична ефикасност и безопасност

Хистаминовата H₁-антагонистична активност на миртазапин се свързва с неговите седативни свойства. Той практически няма антихолинергично действие и при терапевтични дози има само ограничени ефекти (напр. ортостатична хипотония).

Ефектът на миртазапин върху QTc интервала се оценява в рандомизирано, плацебо и моксифлоксацин контролирано клинично проучване, включващо 54 здрави доброволци, използващи обичайна доза от 45 mg и супратерапевтична доза от 75 mg. Линейното e-max моделиране предполага, че удължаването на QTc интервала остава под прага за клинично значимо удължаване (вж. точка 4.4).

Педиатрична популация

Две рандомизирани, двойно-слепи, плацебо-контролирани проучвания при деца на възраст между 7 и 18 години с голям депресивен епизод (N = 259) при използване на гъвкаво дозиране през първите 4 седмици (15-45 mg миртазапин), следвани от фиксирана доза (15, 30 или 45 mg миртазапин) за още 4 седмици не успяха да демонстрират значителни разлики между миртазапин и плацебо при първичните и всички вторични крайни точки. Значително покачване на теллото ($\geq 7\%$) се наблюдава при 48,8% от лекуваните субекти с миртазапин в сравнение с 5,7% в групата с плацебо. Често се наблюдава и уртикария (11,8% срещу 6,8%) и хипертриглицеридемия (2,9% срещу 0%).

5.2 Фармакокинетични свойства



Абсорбция

След перорално приложение на Мирзатен, активното вещество миртазапин се абсорбира бързо и добре (бионаличност $\approx 50\%$), достигайки пикови плазмени нива след приблизително два часа. Приемът на храна не оказва влияние върху фармакокинетиката на миртазапин.

Разпределение

Свързването на миртазапин с плазмените протеини е приблизително 85 %.

Биотрансформация

Основни пътища на биотрансформация са деметилиране и окисление, следвани от конюгиране. *In vitro* данни от човешки чернодробни микросоми показват, че цитохром P450 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-деметилирани и N-оксидни метаболити. Деметилираният метаболит е фармакологично активен и изглежда има същия фармакокинетичен профил като изходното вещество.

Елиминиране

Миртазапин екстензивно се метаболизира и елиминира чрез урината и изпражненията в рамките на няколко дни. 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.

Линейност/нелинейност

Миртазапин проявява линейна фармакокинетика в рамките на препоръчителните дозови граници.

Специални популации

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

5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни не показват особен риск за хората на база на конвенционалните фармакологични проучвания за безопасност, токсичност при многократно прилагане, генотоксичен потенциал, карциногенен потенциал, репродуктивна токсичност и увреждане на развитието.

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 теллото 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

Ядро на таблетката:

Лактоза монохидрат
Целулоза на прах
Натриев нишестен гликолат
Прежелатинизирано нишесте
Силициев диоксид, колоиден безводен
Магнезиев стеарат

Филмово покритие:

30 mg:

Хипромелоза
Титанов диоксид (E171)
Талк
Макрогол 6000
Железен оксид, жълт (E172)
Железен оксид, червен (E172)

45 mg:

Хипромелоза
Титанов диоксид (E171)
Талк
Макрогол 6000

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

5 години

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Блистерна опаковка (Al фолио, PVC/PVDC бяло фолио): 30 филмирани таблетки в кутия.
Блистерна опаковка (Al фолио, PVC/PVDC бяло фолио): 60 филмирани таблетки в кутия.
Блистерна опаковка (Al фолио, PVC/PVDC бяло фолио): 90 филмирани таблетки в кутия.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Словения



8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Мирзатен 30 mg – Рег.№ 20040227

Мирзатен 45 mg – Рег.№ 20040228

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

Дата на първо разрешаване: 19.05.2004

Дата на последно подновяване: 16.03.2016

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Изпълнителна Агенция по лекарствата (ИАЛ) <http://www.bda.bg>.

