

1. НАИМЕНОВАНИЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Mirzaten® 30 mg film-coated tablet / Мирзатен 30 mg филмирана таблетка
Mirzaten® 45 mg film-coated tablet / Мирзатен 45 mg филмирана таблетка

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка съдържа 30 mg миртазапин (mirtazapine).
Всяка филмирана таблетка съдържа 45 mg миртазапин (mirtazapine).

За пълния списък на помощните вещества виж раздел 6.1

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Голям депресивен епизод

4.2 Дозировка и метод на приложение

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

Препоръчва се лекарството да се приема веднъж дневно преди лягане, но може да се прилага и в няколко равни дози (една доза сутрин и една доза вечер).

Възрастни: Лечението се започва с 15 mg дневно. Дозите обикновено се увеличават до получаване на оптимален клиничен отговор. Ефективната дневна доза обикновено варира между 15 и 45 mg.

Пациенти в напреднала възраст: Препоръчваната доза е същата както при възрастните. При пациентите в напреднала възраст увеличаването на дозата трябва да се прави под строго наблюдение до постигане на задоволителен и безопасен терапевтичен отговор.

Деца: Безопасността и ефективността на миртазапин при деца не са установени и поради това лекарството не се препоръчва при деца.

Клирънсът на миртазапин може да бъде намален при пациенти с бъбречно или чернодробно увреждане. Това трябва да се има предвид, когато лекарството се предписва на такива болни.

Времето на полуелиминиране на миртазапин е 20 до 40 часа, което позволява прилагането на лекарството веднъж дневно. Препоръчва се лечението да продължи 4 – 6 месеца след изчезването на симптомите на заболяването. След това лечението може постепенно да се преустанови. Положителен отговор към лечението с адекватни дози може да се очаква след 2 до 4 седмици. Ако пациентът не отговори на лечението, дозата може да се увеличи до максималната допустима дневна доза от 45 mg. Ако пак няма отговор на лечението до 2 до 4 седмици, лечението трябва да се прекъсне.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към mirtazapine или някои други съставки на лекарството.

4.4 Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба

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 подобрене може да не настъпи през

| |
|--|
| ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА |
| Кратка характеристика на продукта - Приложение 1 |
| Към РУ <u>2960-1, 16.09.08</u> |
| Одобрено: <u>21 / 29.07.08</u> |

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 относно необходимостта от наблюдение за всеки признак на клинично влошаване, суицидно поведение или мисли и необичайни промени в поведението, както и да потърсят незабавно консултация с лекар, ако такива симптоми съществуват.

Както всички антидепресанти, при лечение с миртазапин може да се подтисне костния мозък, което се проявява с гранулоцитопения или агранулоцитоза. Това се появява най-често след 4-6 седмици на лечение, то е обратимо и обикновено изчезва след преустановяване на лечението. Има съобщения и за обратима агранулоцитоза – като рядка проява – по време на клиничните изпитвания на миртазапин. Лекарят трябва да внимава за симптоми като повишена телесна температура, болки в гърлото, стоматит и други признаци на инфекция. При поява на такива симптоми лечението трябва да се преустанови и да се контролира кръвната картина.

Внимателно дозиране и редовно внимателно мониториране се налагат и при пациенти с:

- епилепсия и органичен синдром; клиничният опит показва, че инсулт се появява не често при пациенти, лекувани с миртазапин;
- чернодробно или бъбречно увреждане;
- сърдечно заболяване (напр. смущения на провеждането, стенокардия и пресен инфаркт на миокарда – при такива пациенти се изискват обичайните предпазни мерки и внимателно приложение на други лекарства);
- хипотензия.

Както при другите антидепресанти, трябва да се внимава и по време на лечение с миртазапин на пациенти с:

- смущения в уринирането, напр. при хипертрофия на простатата (въпреки че е малко вероятно да се появят при употребата на миртазапин, тъй като лекарството има само слаба антихолинергична активност);
- остра тесногълна глаукома и повишено вътреочно налягане (рискът от усложнения, дължащи се на mirtazapine, пак е малък поради слабата антихолинергична активност);
- диабет.

Ако се развие жълтеница, лечението трябва незабавно да се преустанови. По време на лечение с миртазапин, както при употребата на други антидепресанти, трябва да се има предвид следното:

- когато антидепресанти се прилагат при пациенти с шизофрения или други психически разстройства, психичните симптоми може да се влошат и да се потенцират налудностите;
- по време на лечение на депресивен епизод при биполарно афективно разстройство може да провокира мания;
- тъй като има риск от самоубийство, особено в началната фаза на лечението, само малък брой таблетки трябва да се дават на пациентите;
- въпреки че антидепресантите не предизвикват зависимост, внезапното преустановяване на лечението може да доведе до гадене, главоболие и общо неразположение;
- пациентите в напреднала възраст често са по-чувствителни, особено по отношение на нежеланите ефекти на антидепресантите. В едно клинично изпитване с миртазапин, проведено върху пациенти в напреднала възраст, не са наблюдавани повече нежелани реакции в сравнение с другите възрастови групи обаче данните са ограничени.

Употреба при деца и юноши под 18 години

Мирзатен не трябва да се използва за лечение на деца и подрастващи под 18 годишна възраст. Самоубийствени прояви (опит за самоубийство и самоубийствени мисли) и враждебност (предимно агресия, противопоставяне и гняв) бяха по-често наблюдавани в клинични изпитвания при деца и подрастващи, лекувани с антидепресанти, отколкото при тези лекувани с плацебо. В случай че, поради клинична нужда, все пак бъде взето решение за лечение с Мирзатен, пациентът трябва да се наблюдава внимателно за поява на симптоми на самоубийство. В допълнение липсват дългосрочни данни за безопасност при деца и подрастващи, по отношение на растежа, половото съзряване и познавателното и поведенческо развитие

4.5. Взаимодействия с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействия

In vitro данните показват, че миртазапин е много слаб конкурентен инхибитор на ензимите на цитохром P450 - CYP1A2, CYP2D6 и CYP3A.

- Внимание се изисква когато силни CYP3A4 инхибитори, такива като HIV протеазни инхибитори, азолови антимиотици, еритромицин и нефазодон се предписват едновременно с миртазапин.

- Едновременното приложение на мощните инхибитори на CYP3A4, кетоконазол повишава пиковите плазмени нива и AUC с приблизително 30 и съответно 45% .

- Карбамазепин, индуктор на CYP3A4, повишава клирънса на миртазапин приблизително двойно, и в резултат на това се понижават плазмените нива с 45-60%. Фенитоин повишава клирънса на миртазапин по подобен начин. Когато карбамазепин или друг индуктор на лекарствения метаболизъм (такъв като рифампицин) се прибави към терапията с миртазапин, дозата на миртазапин трябва да бъде повишена. Ако лечението с индуктора се преустанови, дозата на миртазапин трябва да се намали.

- Бионаличността на миртазапин се повишена приблизително с 50% когато се прилага едновременно с циметидин. Дозировката на миртазапин трябва да бъде намалена когато започне едновременно лечение и с циметидин и съответно повишена когато се прекрати приема на циметидин.

- Миртазапин причинява слабо и клинично незначително повишаване на INR в случаите на едновременно лечение с варфарин.

При *in vivo* проучванията на лекарствените взаимодействия, миртазапин не повлиява фармакокинетиката на рисперидон или пароксетин (CYP2D6 субстрат), карбамазепин (CYP3A4 субстрат), амитриптилин и циметидин.

Mirtazapine може да засили подтискащото действие на алкохола върху централната нервна система и поради това пациентите трябва да се съветват да се въздържат от алкохол по време на лечението.

Мирзатен таблетки не трябва да се прилагат едновременно с MAO инхибитори в продължение на 2 седмици след преустановяването им.

Миртазапин може да потенцира седативните ефекти на бензодиазепините, така че трябва да се внимава, когато тези лекарства се предписват заедно с Мирзатен.

4.6 Бременност и кърмене

Въпреки че проучванията при животни не са показали вреден ефект на лекарството върху фетуса, няма опит с безопасността му при хора. Следователно лекарството трябва да се прилага по време на бременност само ако категорично е необходимо. Жените в детеродна възраст трябва да използват контрацепция, ако се лекуват с Мирзатен.

Изпитванията при животни показват, че само малки количества от лекарството се екскретират в кърмата. Въпреки това употребата на лекарството по време на кърмене не се препоръчва, тъй като няма съответни данни, получени при хора.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Мирзатен може да влоши концентрацията и бдителността. Следователно пациентите лекувани с антидепресанти, трябва да избягват участие в опасни дейности, изискващи бдителност и добра концентрация, като работа с машини или шофиране на моторни превозни средства.

4.8 Нежелани реакции

Пациентите с депресия показват редица симптоми, които са свързани с това заболяване. Поради това понякога е трудно да се реши кои симптоми се дължат на заболяването и кои са свързани с лечението с Мирзатен.

Най-често съобщаваните нежелани реакции по време на лечение с миртазапин са:

- повишен апетит и наддаване на тегло;
- замаяване/седация, които обикновено се появяват през първата седмица на лечение (намаляването на дозата обикновено не намалява седацията, но може да се рискува антидепресантния ефект).

Рядко може да се появят и следните нежелани реакции:

- (ортостатична) хипотония;
- мания;
- конвулсии, тремор, миоклонус;
- оток и съпровождащо увеличаване на теглото;
- остро подтискане на костния мозък (еозинофилия, гранулоцитопения, агранулоцитоза, апластична анемия и тромбоцитопения);
- повишение на стойностите на серумните трансаминази;
- екзантем.

Има съобщения за случаи на суицидни намерения и суицидно поведение по време на лечение с миртазапин или скоро след прекратяване на терапията (вж. раздел 4.4)."

4.9 Предозиране

Клиничната безопасност при предозиране не е определена. Токсикологичните изследвания са показали, че прекомерно високи дози от лекарството не предизвикват клинично значими кардиотоксични ефекти. Клиничните проучвания показват, че много високи дози не предизвикват клинично значими нежелани ефекти с изключение на прекомерна седация.

В случай на предозиране трябва да се направи стомашна промивка. Лечението е симптоматично. Необходими са общи мерки за поддържане на виталните функции.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

АТС: N06AX11 (антидепресанти)

Мирзатен (миртазапин) е антидепресант, предназначен за лечение на голям депресивен епизод. Мирзатен има благоприятен ефект върху симптоми като анхедония, психомоторно инхибиране, нарушения на съня (ранно събуждане) и загуба на тегло.

Други симптоми, които може да се лекуват с Мирзатен са: загуба на интерес, суицидни намерения и промени в настроението (по-добро настроение вечер, отколкото сутрин). Терапевтичният ефект на Мирзатен обикновено се отбелязва след 1-2 седмици на лечение.

5.1 Фармакодинамични свойства

Миртазапин е α_2 -антагонист с централно действие, който засилва норадренергичното и серотонинергичното предаване. Засиленото серотонинергично предаване се медира чрез 5-HT₁ рецептори, защото 5-HT₂ и 5-HT₃ рецепторите са блокирани от миртазапин. Клиничната значимост на селективното активиране на 5-HT₁ рецепторите по отношение на антидепресивната му активност още не е изяснена.

Предполага се, че двата енантиомера на mirtazapine допринасят за антидепресивната му активност, L(+) енантиомерът чрез блокиране на α_2 - и 5-HT₂ рецептори и D(-) енантиомерът чрез блокиране на 5-HT₃ рецепторите.

Седативното действие на mirtazapine е резултат от антагонистичното действие на хистаминовите H₁-рецептори. Миртазапин обикновено се понася добре. Той почти не притежава антихолинергична активност и, когато се използва в терапевтични дози, практически или почти няма нежелани ефекти върху сърдечно-съдовата система.

5.2 Фармакокинетични свойства

След перорално приложение mirtazapine се резорбира бързо и добре (бионаличността му е 50%), като достига максимални плазмени нива след около 2 часа. Приблизително 85% от миртазапин се свързва със серумните протеини. Средното време на полуживот е 20-40 часа; при млади мъже са намерени и по-дълги (до 65 часа) или по-къси времена на полуживот. Времето на полуживот позволява дозиране веднъж дневно. Равновесно състояние се достига след 3-4 дни, като след това не се наблюдава кумулиране. В препоръчаните дози фармакокинетиката на миртазапин е линейна.

Миртазапин се метаболизира в голяма степен и се елиминира с урината и фекалиите до няколко дена. Основните метаболитни пътища са деметилиране и оксидиране, последвано от конюгация. Деметилираният метаболит е фармакологически активен и има същия фармакокинетичен профил както изходното съединение.

Елиминирането на миртазапин може да се забави при пациенти с бъбречно или чернодробно увреждане.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Перорално приложеният миртазапин е показал минимална остра и хронична токсичност и ефекти върху репродукцията на мишки, плъхове, зайци и кучета. При мишки и плъхове, получавали 240 – 1010 mg/kg миртазапин, признаците на острата токсичност са включвали: атаксия, намалена активност, птоза, потрепване на мускулите, абнормно забавено дишане и пилоерекция. Хронично, едногодишно перорално приложение на големи дози mirtazapine е довело до подчертана загуба на телесно тегло, лека и преходна анемия и преходно увеличение на теглото на черния дроб. Не е имало признаци на токсичност върху чернодробните клетки.

Изследванията на фертилитета, проведени върху плъхове, са показали, че пероралното приложение на миртазапин в дози до 100 mg/kg (доза 20 пъти по-голяма от максималната препоръчвана човешка доза (МПЧД) от 45 mg дневно на базата на mg/m^2) не е имало вреден ефект върху чифтосването и оплождането. При дози 3 пъти МПЧД и по-големи е наблюдавано прекъсване на еструсния цикъл, докато при 20 пъти МПЧД са отбелязани предимплантационни загуби.

При репродуктивни проучвания с перорално приложение на mirtazapine на бременни плъхове (100 mg/kg) и зайци (40 mg/kg), което представлява 20 пъти и 17 пъти МПЧД, не е намерен тератогенен ефект на миртазапин. При плъхове, получавали 20 пъти, но не и при получавалите 3 пъти МПЧД, постимплантационните затуби са били увеличени и теглото на потомството при раждане е било намалено. Смъртността на потомството е била увеличена през първите три дни на лактация.

Лекарството няма мутагенен ефект, както може да се види от четири *in vitro* и един *in vivo* тест.

При продължителни изследвания за канцерогенност с прилагане на миртазапин на плъхове в доза 12 пъти МПЧД е наблюдавана по-голяма честота на хепатоцелуларни неоплазми и тироиден фоликуларен аденом/цистаденом/карцином. Въпреки че честотата на чернодробните тумори е била леко повишена при мишки, получавали 20 пъти МПЧД в продължение на 18 месеца, това е видово специфично и е малко вероятно да възникнат при човека.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Помощни вещества на Мирзатен таблетки от 30 mg: монохидратна лактоза, целулоза на прах, натриево карбоксилметилово нишесте, предварително желатинизирано нишесте, колоидален безводен силициев диоксид, магнезиев стеарат, хидроксипропил метилцелулоза, оцветител титаниев диоксид (E171), червен железен оксид (E172), жълт железен оксид (E172), талк, макрогол 6000.

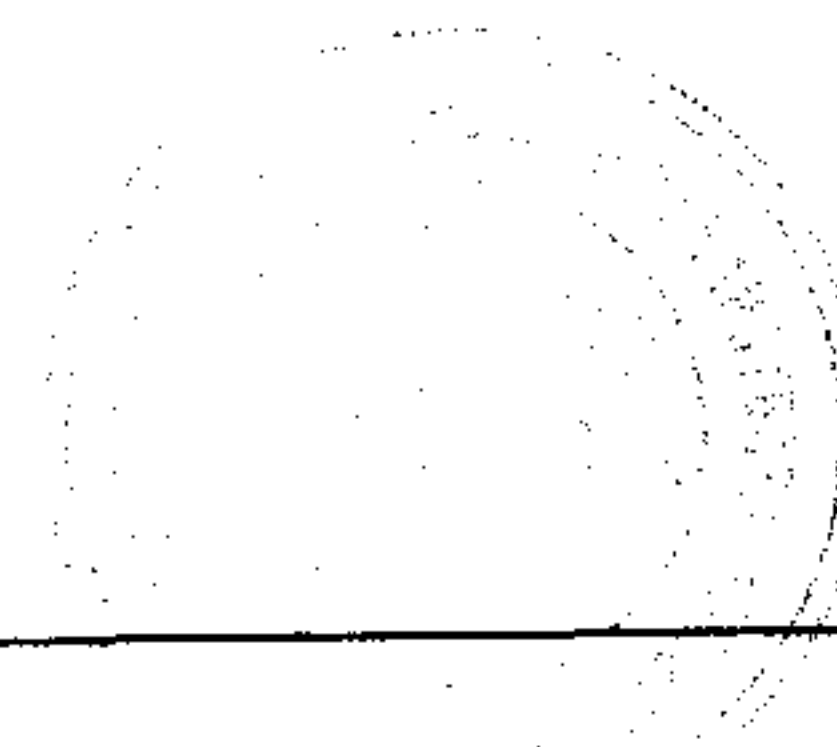
Помощни вещества на Мирзатен таблетки от 45 mg: монохидратна лактоза, целулоза на прах, натриево карбоксилметилово нишесте, предварително желатинизирано нишесте, колоидален безводен силициев диоксид, магнезиев стеарат, хидроксипропил метилцелулоза, оцветител титаниев диоксид (E171), талк, макрогол 6000, жълт железен оксид (E172),.

6.2 Несъвместимости

Не са известни.

6.3 Срок на годност

2 години.



6.4 Специални предпазни мерки при съхранение

Да се съхранява до 25°C.

Да се съхранява на места, недостъпни за деца.

6.5 Естество и съдържание на опаковката

Блистерна опаковка (алуминиево фолио, бяло PVC/PVDC фолио):

30, 60 или 90 филмирани таблетки от 30 mg

30, 60 или 90 филмирани таблетки от 45 mg

6.6 Указания за употреба и работа с продукта

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

8. РЕГИСТРАЦИОНЕН НОМЕР

20040227

20040228

9. ДАТА НА ПОЛУЧАВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

19.05.2004

10. ДАТА НА ПОСЛЕДНА РЕДАКЦИЯ НА ТЕКСТА

05.06.2008

