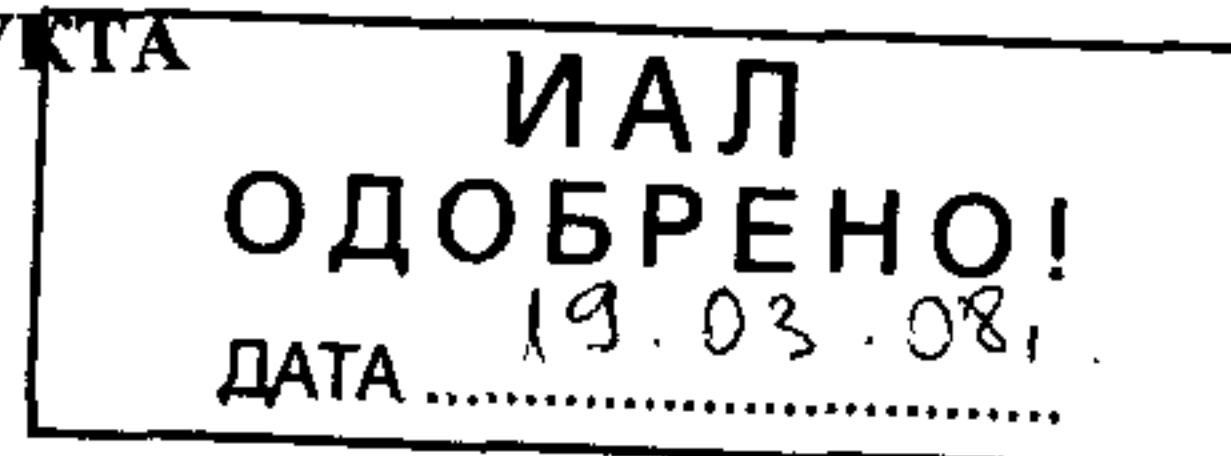


КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА



1. НАИМЕНОВАНИЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

MIRZATEN Q Tab 15 mg orodispersible tablets

MIRZATEN Q Tab 30 mg orodispersible tablets

MIRZATEN Q Tab 45 mg orodispersible tablets

МИРЗАТЕН Q Tab 15 mg таблетки, диспергиращи се в устата

МИРЗАТЕН Q Tab 30 mg таблетки, диспергиращи се в устата

МИРЗАТЕН Q Tab 45 mg таблетки, диспергиращи се в устата

2. КОЛИЧЕСТВЕН И КАЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка, диспергираща се в устата, съдържа 15 mg, 30 mg или 45 mg миртазапин (*mirtazapine*).

Помощни вещества:

15 mg таблетка, диспергираща се в устата:

Една таблетка, диспергираща се в устата, съдържа 35.62 mg лактоза, 4.9 - 13.8 mg сорбитол и 1.6 mg аспартам.

30 mg таблетка, диспергираща се в устата:

Една таблетка, диспергираща се в устата, съдържа 71.25 mg лактоза, 9.9 - 27.7 mg сорбитол и 3.2 mg аспартам.

45 mg таблетка, диспергираща се в устата:

Една таблетка, диспергираща се в устата, съдържа 106.87 mg лактоза, 14.8 - 41.5 mg сорбитол и 4.8 mg аспартам.

За пълния списък на помощните вещества виж точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетка, диспергиращи се в устата

Бели, кръгли, двойно изпъкнали таблетки, диспергиращи се в устата.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Тежки епизоди на депресия.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Таблетката, диспергираща се в устата, трябва да се сложи върху езика, където тя бързо се разтваря. Таблетката, диспергираща се в устата, може да се преглътне със или без вода.

Възрастни

Началната доза е 15 или 30 mg дневно, за предпочитане вечер. Обикновено поддържащата доза е между 15 mg и 45 mg дневно.

Пациенти в напреднала възраст

Както при възрастните. Промени, особено увеличение на дозата, трябва да се правят предпазливо и под стриктно наблюдение.

Деца и юноши (<18-годишна възраст):

Миртазапин не трябва да се прилага при деца и юноши под 18-годишна възраст.



Бъбречна или чернодробна недостатъчност

Елиминирането на миртазапин може да бъде забавено при пациенти с бъбречна или чернодробна недостатъчност. Това трябва да се има предвид, когато миртазапин се предписва при такива болни.

Миртазапин таблетки може да се приемат веднъж дневно, тъй като елиминационният полуживот е 20-40 часа. За препоръчване е лекарството да се приема еднократно непосредствено преди лягане. Дневната доза може също да се раздели на две дози, една сутрин и другата вечер преди лягане. По-голямата доза трябва да се приема вечер.

Антидепресивният ефект на миртазапин обикновено се проявява след употреба от 1 до 2 седмици. Лечението с адекватна доза трябва да доведе до положителен отговор след 2 до 4 седмици. При недостатъчен отговор, дозата може да се увеличи до максималната. След получаване на оптимален клиничен ефект и отзвучаване на симптомите лечението трябва да продължи четири до шест месеца. След това, лечението може постепенно да се преустанови. Ако не се наблюдава клиничен отговор до две до четири седмици на лечение с максималната доза, лечението трябва постепенно да се преустанови.

Постепенното намаляване на дозата е необходимо, за да се избегнат симптомите на отнемане.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към миртазапин или някои от помощните вещества.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Употреба при деца и юноши под 18-годишна възраст

Миртазапин не трябва да се използва за лечение на деца и юноши под 18-годишна възраст. По време на клинични изпитвания при децата и юношите, лекувани с антидепресанти, е наблюдавано суицидно поведение (опити за самоубийство и суицидни мисли) и враждебност (предимно агресия, поведение на противопоставяне и гняв) по-често отколкото при тези, получавали плацебо. Ако въпреки това, въз основа на клиничните нужди, се вземе решение за лечение, пациентът трябва да се наблюдава внимателно за поява на суицидни симптоми. Освен това, няма данни от продължително наблюдение на безопасността при деца и юноши по отношение на растежа, съзряването и когнитивното и поведенческото развитие.

Самоубийство/суицидни мисли или клинично влошаване

Депресията е свързана с повишен риск от суицидни мисли, самонараняване и самоубийство (суицидни събития). Този риск персистира до настъпването на значителна ремисия. Тъй като може да не се появи подобрение през първите няколко седмици на лечение или по-дълго, пациентите трябва да се наблюдават внимателно до настъпване на такова подобрение. Общият клиничен опит показва, че рискът от самоубийство може да се увеличи в ранните стадии на възстановяване.

Известно е, че пациентите с анамнеза за суицидни събития и болни със значителна степен на суицидни мисли преди началото на лечението са изложени на по-голям риск от суицидни мисли или опити за самоубийство и трябва да се наблюдават внимателно по време на лечението. При мета-анализ на плацебо-контролирани клинични проучвания на антидепресанти при възрастни пациенти с психични заболявания се установи повишен риск за суицидно поведение при пациентите под 25-годишна възраст, приемащи антидепресанти в сравнение с тези на плацебо.

Внимателното проследяване на пациентите, най-вече на тези с висок риск, трябва да съпътства медикаментозната терапия, особено в началото на лечението и при промяна на дозата. Пациентите (и тези, които се грижат за тях) трябва да бъдат предупреждавани за необходимостта от наблюдение по отношение на всяко едно влошаване на клиничните симптоми, суицидно поведение или мисли и необичайни промени в поведението, и незабавно търсене на медицинска помощ при поява на такива симптоми.



Съобщава се за подтискане на костния мозък, проявяващо се обикновено под формата на гранулоцитопения или агранулоцитоза при пациенти, лекувани с миртазапин. Този ефект обикновено се наблюдава след четири до шест седмици на лечение, но обикновено отзвучава след преустановяване на лечението. В редки случаи обаче агранулоцитозата може да бъде фатална. В редки случаи по време на клиничните изпитвания с миртазапин се съобщава за обратима агранулоцитоза. В постмаркетингови период на миртазапин много рядко се съобщава за случаи на агранулоцитоза, предимно обратима, но в някои случаи фатална. Всички фатални случаи са засягали пациенти над 65-годишна възраст. Лекуващият лекар трябва да внимава за симптоми като фебрилитет, болки в гърлото, стоматит и други признаци на инфекция. При поява на такива симптоми лечението трябва да се преустанови и да се направи пълна кръвна картина.

Необходимо е внимателно дозиране и редовно проследяване при пациенти с:

- Епилепсия или органичен мозъчен синдром: въпреки че клиничният опит показва, че епилептичните припадъци са редки по време на лечение с миртазапин, както и при другите антидепресанти, MIRZATEN Q Tab трябва да се прилага внимателно при пациенти с анамнеза за припадъци. Лечението трябва да се преустанови при всеки болен, който развие припадъци, или когато честотата на припадъците нарастне.
- Чернодробна или бъбречна недостатъчност
- Сърдечно заболяване, като проводни нарушения, стенокардия или пресен инфаркт на миокарда, които изискват обичайните предпазни мерки и внимание при едновременно приложение с други лекарствени продукти
- хипотензия

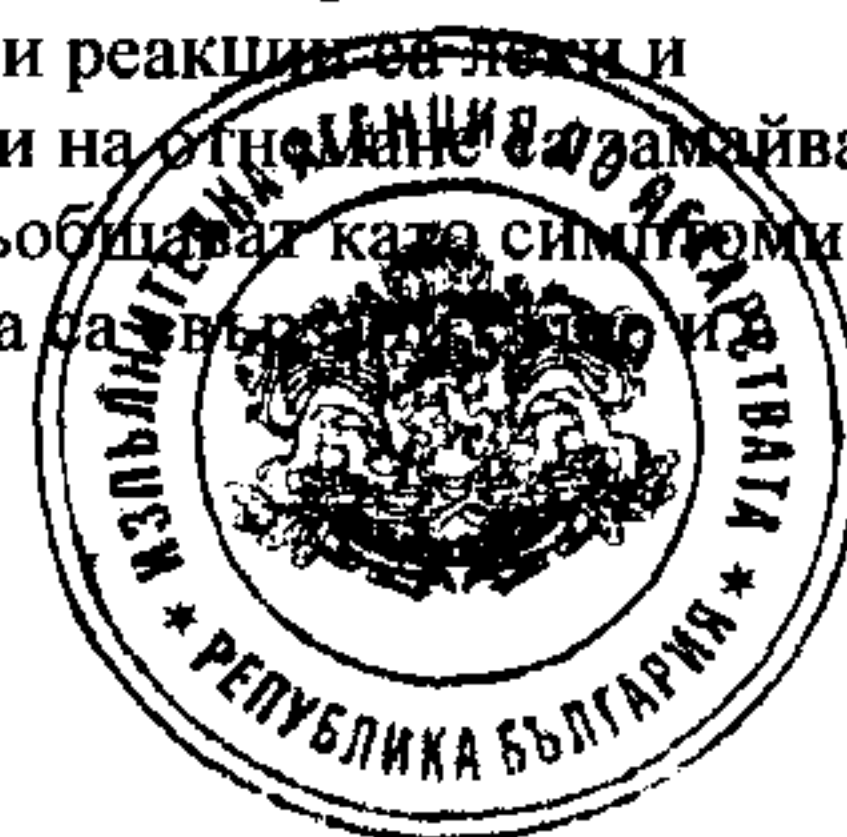
Както при другите антидепресанти, трябва да се внимава, когато лекарственият продукт се прилага на пациенти с:

- микционни смущения, като хиперплазия на простатата (въпреки че миртазапин има само слабо антихолинергично действие)
- остра тесногълна глаукома и повишено вътреочно налягане (по време на лечение с миртазапин рискът от тези проблеми е ограничен поради ниската антихолинергична активност на миртазапин)
- захарен диабет: При пациенти с диабет антидепресантите може да променят гликемичния контрол. Може да се наложи дозата на инсулина и/или оралните антидиабетни средства да се коригира и се препоръчва внимателно наблюдение.

Лечението трябва да се преустанови при поява на жълтеница.

Както при другите антидепресанти, трябва да се има предвид следното:

- може да се наблюдава обостряне на психотични симптоми, когато пациенти с шизофрения или други психози се лекуват с антидепресанти. Параноидните мисли също може да се интензифицират.
- Когато се лекува депресивна фаза на биполарно разстройство, може да се наблюдава преминаване към манийна фаза. Пациентите с анамнеза за мания/хипомания трябва да се наблюдават внимателно. Лечението с миртазапин трябва да се преустанови при всеки пациент в манийна фаза.
- Поради риск от самоубийство, на пациента трябва да се дават само ограничен брой таблетки миртазапин, особено в началото на лечението.
- Въпреки че миртазапин не притежава потенциал за зависимост, постмаркетинговият опит показва, че внезапното прекъсване на лечението след продължително приложение може понякога да доведе до симптоми на отнемане. Повечето от тези реакции са леки и самоограничаващи се. Сред най-често съобщаваните симптоми на отнемане са главоболие, замаяване, възбуда, тревожност, главоболие и гадене. Въпреки че те се съобщават като симптоми на отнемане, трябва да се има предвид, че тези симптоми може да са свързани с други фактори.



основното заболяване. Както се предлага в точка 4.2, препоръчително е лечението с миртазапин да се преустанови постепенно.

- Пациентите в напреднала възраст често са по-чувствителни, особено към нежеланите ефекти на антидепресантите. По време на клиничните изпитвания с миртазапин честотата на съобщаване на нежелани ефекти не е била по-висока при пациентите в напреднала възраст в сравнение с другите възрастови групи. Опитът обаче все още е ограничен.
- Реакциите на миртазапин при комбиниране с други селективни инхибитори на обратното захващане на серотонина са описани в точка 4.5.

MIRZATEN Q Tab съдържа лактоза. Пациентите с редките наследствени проблеми на непоносимост към галактоза (лактазна недостатъчност на Lapp или малабсорбция на глюкоза-галактоза) не трябва да приемат това лекарство.

MIRZATEN Q Tab съдържа сорбитол. Пациентите с редките наследствени проблеми на непоносимост към фруктоза не трябва да приемат това лекарство.

MIRZATEN Q Tab съдържа аспартам, източник на фенилаланин. Може да бъде вреден за хора с фенилкетонурия.

4.5 Взаимодействия с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействия

Фармакодинамични взаимодействия

Миртазапин не трябва да се прилага едновременно с MAO инхибитори или до две седмици след преустановяване на лечението с MAO (моноамино оксидаза) инхибитори.

Миртазапин може да засили седативните свойства на бензодиазепините и другите седативи. Трябва да се внимава, когато тези лекарствени продукти се предписват заедно с миртазапин.

Миртазапин може да засили подтискащия ефект на алкохола върху ЦНС. Поради това пациентите трябва да се съветват да избягват алкохолните напитки.

Когато други серотонинергични лекарства (напр. SSRI, селективни инхибитори на обратното захващане на серотонина, и венлафаксин) се използват едновременно с миртазапин, съществува риск от взаимодействие, което може да доведе до развитие на серотонинов синдром. Ако се съди по натрупания постмаркетингов опит, изглежда, че серотониновият синдром възниква много рядко при пациенти, лекувани само с миртазапин или в комбинация със SSRIs или венлафаксин. Ако се счита, че комбинацията е терапевтично необходима, трябва внимателно да се извърши корекция на дозата, като достатъчно стриктно се следи за началото на серотонинергична хиперстимулация.

Миртазапин в дози от 30 mg веднъж дневно предизвиква леко, но статистически значимо увеличение на INR (International Normalized Ratio) при лица, лекувани с варфарин. Тъй като при по-висока доза миртазапин не може да се изключи по-изразен ефект, препоръчва се контрол на протромбиновото време при едновременно лечение с варфарин и миртазапин.

Фармакокинетични взаимодействия

Миртазапин почти напълно се метаболизира от CYP2D6 и CYP3A4 и в по-малка степен от CYP1A2. Проучване на взаимодействието при здрави доброволци е показало, че пароксетин, инхибитор на CYP2D6, не повлиява фармакокинетиката на миртазапин в равновесно състояние. Едновременното приложение на кетоконазол, мощен инхибитор на CYP3A4, повишава максималните плазмени нива и AUC на миртазапин с приблизително 40% и 50% съответно. Трябва да се внимава, когато миртазапин се прилага едновременно с мощни инхибитори на CYP3A4, HIV-протеазни инхибитори, азолови антимиотици, еритромицин или нефазодон.

Карбамазепин и фенитоин, индуктори на CYP3A4, увеличават клирънса на миртазапин около два пъти, което води до намаление на плазмените концентрации на миртазапин с 40 до 60%. Когато карбамазепин или друг индуктор на чернодробния метаболизъм (като фенитоин) се добавя към терапията, може да се наложи дозата на миртазапин да се увеличи. Когато



лечението с такъв лекарствен продукт се преустанови, може да се наложи дозата на миртазапин да се намали.

Когато се прилага едновременно с циметидин, бионаличността на миртазапин може да се увеличи с повече от 50%. Може да се наложи дозата на миртазапин да се намали при започване на лечение с циметидин или да се увеличи, когато терапията с циметидин се преустанови.

При изследване на взаимодействията *in vivo* миртазапин не е повлиял фармакокинетиката на рисперидон или пароксетин (субстрати на CYP2D6), карбамазепин (субстрат на CYP3A4), амитриптилин, циметидин или фенитоин.

Не са наблюдавани клинично значими ефекти или промени на фармакокинетиката при хора, едновременно лекувани с миртазапин и литий.

4.6 Бременност и кърмене

Няма достатъчно данни за употребата на миртазапин при бременни жени. Изследванията върху животни не са показали тератогенни ефекти или репродуктивна токсичност от клинично значение (виж 5.3).

Потенциалният риск за човека е неизвестен. Миртазапин не трябва да се прилага по време на бременност, освен ако не е категорично показан, и след внимателна клинична преценка риск/полза.

Не е известно дали миртазапин се екскретира в кърмата при човека. Проучванията върху животни показват екскреция 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 терапията с миртазапин, като се вземе предвид ползата от кърменето за детето и ползата от лечението с миртазапин за жената.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

MIRZATEN Q Tab повлиява слабо или умерено способността за шофиране и работа с машини. Миртазапин може умерено да увреди концентрацията и бдителността, особено в началото на лечението. Това трябва да се има предвид преди извършване на дейност, изискващи специална бдителност и концентрация, като шофиране и работа с опасни машини.

4.8 Нежелани реакции

Депресираните пациенти показват редица признаци и симптоми, свързани със самото заболяване. Поради това понякога е трудно да се твърди със сигурност кои симптоми се дължат на заболяването и кои са резултат от лечението с миртазапин.

Честотата се определя като: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10000$ до $< 1/1000$), много редки ($< 1/10000$) или с неизвестна честота (не може да се прецени от наличните данни).

Във всяка група по честота нежеланите ефекти са представени по реда на намаляваща сериозност.

Нарушения на кръвта и лимфната система

Редки: подтискане на костния мозък (гранулоцитопения, агранулоцитоза, апластична анемия и тромбоцитопения, виж също и точка 4.4), еозинофилия

Нарушения на метаболизма и храненето

Чести: повишен апетит и наддаване на тегло.

Психични нарушения

Редки: мания, възбуда, объркване, халюцинации, тревожност, кошмари/ярки



сънища.

(*По принцип, при лечение с антидепресанти може да се развият или влошат тревожност и безсъние (които може да бъдат симптоми на депресия) – при лечение с миртазапин развитие или влошаване на тревожност и безсъние се съобщават много рядко).

Много редки: 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).

Нарушения на нервната система

Чести: сънливост (което може да влоши бдителността), обикновено възникващо през първите няколко седмици от лечението (**NB!** Намалението на дозата обикновено не намалява седацията, но може да застраши антидепресивната ефикасност); замаяване, главоболие.

Редки: конвулсии (припадъци), тремор, миоклонус, парестезия, неспокойни крака, психомоторно безпокойство (вкл. акатизия, хиперкинезия, виж точка 4.4).

Много редки: Серотонинов синдром, орална парестезия.

Сърдечни нарушения

Редки: (ортостатична) хипотензия, синкоп.

Стомашно-чревни нарушения

Нечести : гадене.

Редки: сухота в устата, диария, повръщане.

Много редки: орална хипоестезия, оток на устата.

Хепато-билиарни нарушения

Редки: повишение на нивата на чернодробните трансаминази.

Нарушения на кожата и подкожната тъкан

Редки: екзантем.

Нарушения на мускулно-скелетната система, костите и съединителната тъкан

Редки: артралгия, миалгия.

Общи нарушения

Чести: генерализиран или локален оток и съпътстващо увеличение на телото.

Редки: умора.

4.9 Предозиране

Настоящият опит с предозиране на миртазапин, приложен самостоятелно, показва, че симптомите обикновено са леки. Съобщава се за подтискане на централната нервна система с дезориентация и продължителна седация, заедно с тахикардия и лека хипер- или хипотензия. Има възможност обаче за по-сериозен изход (включително фатални) при дози много по-високи от терапевтичните, особено при смесено предозиране. Предозирането се лекува с активиран въглен, поддържане на жизнените функции и симптоматично лечение. При необходимост може да се обмисли стомашна промивка.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Други антидепресанти, АТС код: N06AX11

Механизъм на действие:

Миртазапин е пресинаптичен α_2 -антагонист с централно действие, който повишава централната норадренергична и серотонинергична невротрансмисия. Повишава



серотонинергична невротрансмисия се медира специфично чрез 5-HT₁ рецептори, защото 5-HT₂ и 5-HT₃ рецепторите са блокирани от миртазапин. Предполага се, че двата енантиомера на миртазапин допринасят за антидепресивната му активност, S(+) енантиомерът чрез блокиране на α_2 - и 5-HT₂ рецепторите и R(-) енантиомерът чрез блокиране на 5-HT₃ рецепторите. Седативните свойства на миртазапин са свързани с антагонистичната активност на хистаминовите H₁-рецептори. Той почти не притежава антихолинергична активност и в терапевтични дози практически няма ефект върху сърдечно-съдовата система.

5.2 Фармакокинетични свойства

Резорбция

След перорално приложение на миртазапин таблетки активното вещество миртазапин се резорбира бързо и добре (бионаличност около 50%), като достига максимални плазмени нива след около 2 часа. Приемът на храна не повлиява фармакокинетиката на миртазапин.

Разпределение

Приблизително 85% от миртазапин се свързва с плазмените протеини. Равновесни концентрации се достигат след 3-4 дни, като след това не се наблюдава по-нататъшно кумулиране. В препоръчаните дозови граници фармакокинетиката на миртазапин е линейна.

Метаболизъм и елиминиране

Средният елиминационен полуживот е 20-40 часа. Понякога се отбелязва по-дълъг полуживот, до 65 часа, а при млади мъже е наблюдаван по-къс полуживот. Миртазапин се метаболизира ефективно и се елиминира с урината и фекалиите за няколко дена. Биотрансформацията се осъществява предимно чрез деметилиране и оксидиране и последваща конюгация. Изследвания in vitro върху човешки чернодробни микrozоми показват, че ензимите от системата на цитохром P450 CYP2D6 и CYP1A2 участват в образуването на 8-хидрокси метаболита на миртазапин, а CYP3A4 се счита отговорен за образуването на N-деметил и N-оксид метаболитите. Деметилираният метаболит е фармакологически активен и има подобен фармакокинетичен профил като неметаболизираното лекарство.

Специални популации пациенти

Клирънсът на миртазапин може да е намален при пациенти с бъбречна или чернодробна недостатъчност.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни не показват специфичен риск за човека, въз основа на стандартните изследвания на фармакологията на безопасността, токсичността при многократно приложение, генотоксичността, канцерогенния потенциал, репродуктивната токсичност.

Миртазапин не индуцира ефекти от клинично значение при хронични изследвания на безопасността при плъхове и кучета или при изследване на репродуктивната токсичност при плъхове и зайци. При изследванията на репродуктивната токсичност при плъхове и зайци при високи дозови нива, 20 и 17 пъти над максималната доза при човека на базата на mg/m² съответно, не са наблюдавани тератогенни ефекти. Отбелязва се обаче повишение на постимплантационните загуби, намаление на теглото на новородените при раждане и намалена преживяемост на малките през първите три дни на лактацията.

Миртазапин не е генотоксичен в серия тестове за генни мутации и увреждане на хромозомите и ДНК. Туморите на щитовидната жлеза в изследванията за канцерогенност при плъхове и хепатоцелуларните неоплазми, намерени при изследване на канцерогенността при мишки, се считат видово специфични негенотоксични отговори, свързани с продължителното третиране с високи дози индуктори на чернодробните ензими.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ



6.1 Списък на помощните вещества

Лактоза монохидрат
Етилцелулоза
Манитол (E421)
Сорбитол (E420)
Кросповидон
Силициев диоксид, колоиден хидратиран
Аромат на портокалов сок (съдържащ малтодекстрини, модифицирано царевично нишесте)
Аспартам (E951)
Магнезиев стеарат

6.2 Несъвместимости

Не е приложимо.

6.3 Срок на годност

2 години.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина и влага.

6.5 Данни за опаковката

Блистер с перфорирани гнезда (OPA/Al/PVC//Al фолио).

Размери на опаковките: 6, 10, 12, 14, 18, 20, 28, 30, 48, 50, 56, 60, 70, 90, 96, 100, 100 x 1,
180 таблетки, диспергиращи се в устата.
Не всички опаковки може да са на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА И ПРОИЗВОДИТЕЛ
KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Словения

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

20080004
20080005
20080006

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

22.01.2008

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

22.01.2008

