

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Миртазапин Ауробиндо 15 mg таблетки, диспергиращи се в устата
Миртазапин Ауробиндо 30 mg таблетки, диспергиращи се в устата
Миртазапин Ауробиндо 45 mg таблетки, диспергиращи се в устата

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка диспергираща се таблетка съдържа 15 mg миртазапин.
Помощно вещество: аспартам 3 mg

Всяка диспергираща се таблетка съдържа 30 mg миртазапин.
Помощно вещество: аспартам 6 mg

Всяка диспергираща се таблетка съдържа 45 mg миртазапин.
Помощно вещество: аспартам 9 mg

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетка, диспергираща се в устата.

Миртазапин Ауробиндо 15 mg таблетки, диспергиращи се в устата
Бели, кръгли таблетки, диспергиращи се в устата, с маркировка "36" от едната страна, а от другата с 'A', с релефен объл ръб.

Миртазапин Ауробиндо 30 mg таблетки, диспергиращи се в устата
Бели, кръгли таблетки, диспергиращи се в устата, с маркировка "37" от едната страна, а от другата с 'A', с релефен объл ръб.

Миртазапин Ауробиндо 45 mg таблетки, диспергиращи се в устата
Бели, кръгли таблетки, диспергиращи се в устата, с маркировка "38" от едната страна, а от другата с 'A', с релефен объл ръб.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Голям депресивен епизод.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Таблетките трябва да се приемат през устата. Таблетката се разгражда бързо и се препоръчва да се преглътне с вода.

Възрастни:

Ефективната дневна доза обичайно е между 15 и 45 mg; началната доза е 15 или 30 mg.

Напреднала и старческа възраст:

Препоръчителната доза е същата, както за възрастни. При пациентите в напреднала и старческа възраст увеличаването на дозата трябва да става под внимателно наблюдение, за да се постигне задоволителна и безопасна реакция.

Деца и юноши под 18 годишна възраст:

Миртазапин не трябва да се прилага при деца и юноши под 18 годишна възраст (вж. точка 4.4).

Бъбречни/чернодробни нарушения:

Клирънсът на миртазапин може да е намален при пациенти с бъбречна или с чернодробна недостатъчност. Това трябва да се вземе предвид при предписването на миртазапин на такива категории пациенти.

Миртазапин има време на полуживот 20-40 часа и поради това е подходящ за прием веднъж дневно. За предпочитане е да се приема като еднократна дневна доза, късно вечер преди лягане. Дозата на миртазапин може да се раздели на два приема (веднъж сутрин и веднъж късно вечер, като по-високата доза се приема вечерта).

За предпочитане е лечението да продължи 4-6 месеца след пълно изчезване на симптомите при пациента. След този период, лечението се спира постепенно. Ефектът на Миртазапин започва да се проявява 1-2 седмици след започване на лечението. Положително повлияване от лечение с адекватна доза трябва да постигне в срок до 2-4 седмици. При недостатъчно повлияване, дозата може да се увеличи до максималната. Ако и в следващите 2-4 седмици не се постигне повлияване, лечението трябва да се прекрати.

Препоръчва се прекратяването на лечението с миртазапин да става постепенно, с цел да се предотвратят симптомите на отнемане. (вж. точка 4.4).

4.3 Противопоказания

Свърхчувствителност към миртазапин или към някое 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 назначава за лечение при деца и юноши под 18 годишна възраст. В рамките на клинични изпитвания, суицидно поведение (суицидни опити и суицидни мисли) и враждебност (предимно агресивност, поведение на отрицание и противопоставяне, и гняв) са наблюдавани по-често сред децата и юношите, лекувани с антидепресанти в сравнение с тези, лекувани с плацебо. Ако въпреки това, въз основа на клиничните нужди се вземе решение за провеждане на лечението, пациентите трябва внимателно и непрекъснато да се наблюдават за поява на суицидни симптоми. Освен това липсват данни за безопасността по отношение на растежа, съзряването и когнитивното и поведенческо развитие в дългосрочен план при деца и юноши.

Самоубийство/суицидни мисли или клинично влошаване

Депресията е свързана с повишен риск от суицидни мисли, от самонараняване и самоубийство (суицидно-свързани събития). Рискът съществува до постигане на съществена ремисия. Тъй като може да не настъпи подобрение през първите няколко седмици, а дори и повече от началото на лечението, пациентите трябва да се следят внимателно до появата на такова подобрение. Като цяло, клиничният опит показва, че рискът от самоубийство може да се увеличи в ранните стадии на възстановяването.

Знае се, че пациентите с анамнеза за суицидно-свързани събития, и тези, които проявяват суицидни намерения в значителна степен преди започване на лечението, са изложени на по-висок риск от суицидни мисли или суицидни опити, и трябва да бъдат

подложени на много внимателно наблюдение по време на лечението. При метаанализ на плацебо-контролирани клинични изпитвания на антидепресанти сред възрастни с психиатрични нарушения, е установен по-висок риск от суицидно поведение при лекуваните с антидепресанти, отколкото при лекуваните с плацебо пациенти на възраст под 25 години.

Ранните стадии на лечение с това лекарство, особено след започване и при промяна на дозата, трябва непременно да са съпроводени с внимателното наблюдение на пациентите, и особено на лицата с висок риск. Пациентите (и обгрижващите лица) трябва да бъдат предупредени за необходимостта да се следи активно за всякаво клинично влошаване, суицидно поведение или мисли, и за необичайни промени в поведението, и при появата на такива симптоми да потърсят незабавно съвет от лекар.

С оглед на вероятността от самоубийство, по-конкретно при започване на лечението, на пациента трябва да се дават ограничен брой диспергиращи се таблетки Миртазапин Ауробиндо.

При лечение с миртазапин се съобщава за подтискане на костния мозък, което обикновено се проявява като гранулоцитопения или агранулоцитоза. Появява се обикновено след 4-6-седмично лечение и по принцип е обратимо след прекратяване на лечението. В много редки случаи обаче, агранулоцитозата може да бъде фатална. При проведени клинични изпитвания с миртазапин има редки съобщения за обратима агранулоцитоза. В периода след пускане в продажба на миртазапин се съобщава за много редки случаи на агранулоцитоза, която е предимно обратима, но в някои случаи с фатален изход. Всички фатални случаи са били с пациенти на възраст над 65 години. Лекарят трябва да проявява повишено внимание за поява на симптоми като втрисане и температура, възпалено гърло, стоматит или други признаци на инфекция; когато се появят подобни симптоми, лечението трябва да се спре и да се направи пълна кръвна картина.

Внимателно прецизиране на дозата, а също така редовно и внимателно наблюдение е необходимо при пациенти с:

- епилепсия и органичен синдром на мозъка: Въпреки, че в клинични изпитвания се установява, че по време на лечение с миртазапин или с други антидепресанти епилептичните припадъци са редки, миртазапин трябва да се започва предпазливо при пациенти с анамнеза за гърчове. Лечението трябва да се прекрати при всеки пациент, у който се появят гърчове, или когато е налице повишаване на честотата на гърчовете.
- чернодробна или бъбречна недостатъчност
- сърдечни нарушения, като например проводни нарушения, стенокардия (ангина пекторис), и прекаран наскоро миокарден инфаркт, като в тези случаи се спазват необходимите предпазни мерки и се внимава при предписването на лекарства за едновременно прилагане.
- ниско кръвно налягане.

При поява на жълтеница, лечението трябва да се спре.

Както и при останалите антидепресанти, трябва да се подхожда внимателно при пациенти с:

- нарушения в уринирането, като простатна хипертрофия (въпреки, че не се очаква възникване на проблеми, тъй като миртазапин има много слабо антихолинергично действие)

- остра, остроъгълна глаукома и повишено вътреочно налягане (и тук вероятността за проблеми от миртазапин е малка, поради неговата много слаба антихолинергична активност)
- захарен диабет: При пациенти с диабет, антидепресантите могат да доведат до промяна в контрола на гликемията. Може да се наложи прецизиране на дозата на инсулина и/или на пероралните хипогликемични средства, като се препоръчва и внимателно проследяване.

Освен това, както и при останалите антидепресанти, трябва да се вземе предвид следното:

- взаимодействия със серотонергични лекарства: може да настъпи серотонинов синдром при комбинирано прилагане на селективни инхибитори на обратното захващане на серотонина (SSRI) с други серотонергични лекарства (вж. точка 4.5). От постмаркетинговия опит е известно, че серотониновият синдром настъпва много рядко при пациенти, лекувани само с миртазапин (вж. точка 4.8).
- може да настъпи влошаване на психотичната симптоматика, когато антидепресантите се прилагат на болни с шизофрения, или с други психични нарушения; може да настъпи засилване на параноидните мисли.
- по време на лечение на депресивната фаза на манийно-депресивна психоза, тя може да премине в манийна фаза. Пациентите с анамнеза за мания/хипомания трябва внимателно да се проследяват. Приемането на Миртазапин трябва да се спре при всеки пациент, който премине в манийна фаза.
- въпреки, че няма пристрастяване към миртазапин, постмаркетинговият опит показва, че рязкото прекратяване на приема след продължителен прием понякога може да доведе до поява на симптоми на отнемане. В повечето случаи реакциите на отнемане са леки и ограничителни. Сред различните видове съобщавани симптоми на отнемане, най-често се докладва за замаяност, възбуденост, безпокойство, главоболие и гадене. Въпреки, че са докладвани като симптоми на отнемане, трябва да се има предвид, че е възможно те да са свързани с обуславящото заболяване. Според съветите в точка 4.2, препоръчва се прекратяването на лечението с миртазапин да става постепенно.
- в чести случаи пациентите в напреднала и старческа възраст са по-чувствителни, особено що се отнася за нежеланите реакции на антидепресантите. По време на клинични проучвания с миртазапин, нежелани лекарствени реакции са съобщавани по-чести сред пациентите в напреднала и старческа възраст, отколкото сред другите възрастови групи.

Акатизия/ Психомоторна възбуда

Употребата на миртазапин е свързвана с появата на акатизия, която се характеризира със субективно неприятна или тревожаща възбуда и нуждата да се правят движения, която често се съпровожда от невъзможност пациентът да остане в покой. Вероятността за поява на такива прояви е най-голяма през първите няколко седмици от лечението. При пациенти, развили такива симптоми, увеличаването на дозата може да има неблагоприятен ефект.

Миртазапин Ауробиндо съдържа аспартам, който е източник на фенилаланин. Може да представлява опасност за пациенти с фенилкетонурия.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Фармакодинамични взаимодействия

Миртазапин не трябва да се приема едновременно с МАО-инхибитори, както и до две седмици след прекратяване на лечението с МАО-инхибитори.

Миртазапин може да повиши седативните свойства на бензодиазепините и на други успокоителни. Необходимо е повишено внимание при предписването на подобни лекарствени продукти едновременно с миртазапин.

Миртазапин може да засили подтискащия ефект на алкохола върху централната нервна система (ЦНС). Поради това, пациентите трябва да бъдат посъветвани да избягват употребата на алкохолни напитки.

Ако едновременно с миртазапин се приемат и други серотонергични активни вещества (напр. селективни инхибитори на обратното захващане на серотонина (SSRI) и венлафаксин), съществува риск от взаимодействие, което може да доведе до поява на серотонинов синдром. От постмаркетинговия опит е известно, че серотониновият синдром настъпва много рядко при пациенти, лекувани с комбинации от миртазапин със селективни инхибитори на обратното захващане на серотонина (SSRI) или с венлафаксин. Ако се прецени, че комбинацията е терапевтично необходима, дозата трябва да се промени при повишено внимание, като болният се проследява внимателно за поява на признаци на започваща серотонинова свръхстимулация до края на лечението.

Миртазапин, приеман в доза 30 mg веднъж дневно причинява малко, но статистически значимо повишаване на INR (International Normalised Ratio) при лица, лекувани с варфарин. Тъй като при по-висока доза на миртазапин не би могъл да се изключи посилен ефект, препоръчително е да се следят стойностите на Международното нормализирано съотношение (INR) в случаите на едновременно лечение с варфарин и миртазапин.

Фармакокинетични взаимодействия

Значителна част от Миртазапин се метаболизира от CYP2D6 и CYP3A4, а в по-малка степен - и от CYP1A2. Проучване за взаимодействия, проведено върху здрави доброволци показва, че пароксетин, който е инхибитор на CYP2D6, не оказва влияние върху фармакокинетиката на миртазапин при *steady state* условия. Едновременното приложение на кетоназол, който е мощен инхибитор на CYP3A4 повишава максималните плазмени концентрации и площта под кривата (AUC) на миртазапин със съответно около 40% и около 50%. Необходимо е повишено внимание при едновременно прилагане на миртазапин с мощни инхибитори на CYP3A4, с HIV протеазни инхибитори, с азолови антимиотици, с еритромицин или с нефазодон.

Карбамазепин и фенитоин, които са индуктори на CYP3A4, повишават около два пъти клирънса на миртазапин, което води до намаляване с около 45 до 60% на плазмените концентрации на миртазапин. Когато към лечението с миртазапин се добави карбамазепин, или друг индуктор на чернодробния метаболизъм (като например рифампицин), може да се наложи увеличаване на дозата на миртазапин. Когато лечението с подобни лекарствени продукти се спре, може да се наложи дозата на миртазапин да бъде намалена.

При едновременен прием с циметидин, бионаличността на миртазапин може да увеличи с повече от 50%. Може да се наложи дозата на миртазапин да се намали при започване на едновременно лечение с циметидин, или респективно да се увеличи при прекратяване на лечението с циметидин.

При проучвания за взаимодействие, проведени *in vivo*, миртазапин не повлиява фармакокинетиката на рисперидон (субстрат на CYP2D6 и на CYP3A4), нито на пароксетин (субстрат и инхибитор на CYP2D6), на карбамазепин и на фенитоин (субстрати и индуктори на CYP3A4), на амитриптилин или на циметидин.

При едновременно лечение с миртазапин и литий не са наблюдавани клинично значими ефекти, нито промяна във фармакокинетиката на миртазапин при хора.

4.6 Бременност и кърмене

Няма достатъчно данни за употребата на миртазапин при бременни жени. Експерименталните проучвания върху животни не показват тератогенни ефекти и репродуктивна токсичност с клинично значение (вж. точка 5.3). Потенциалният риск при хора не е известен. Миртазапин не трябва да се използва при бременност, освен в случай на категорична необходимост, след внимателна клинична преценка на съотношението риск/полза.

Не е известно дали миртазапин се отделя в кърмата при хора. Експерименталните проучвания върху животни показват, че само много малко количество миртазапин се отделя в кърмата. Трябва да се вземе решение дали да се прекрати/продължи кърменето, или да се продължи/прекрати лечението с миртазапин, като се вземат под внимание ползата за детето от кърменето и ползата за майката от лечението с миртазапин.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Миртазапин повлиява в лека до умерена степен способността за шофиране и работа с машини. Миртазапин може да наруши концентрацията на вниманието и бдителността. Пациентите, лекувани с антидепресанти трябва да избягват да вършат потенциално опасни задачи, които изискват бдителност и добра концентрация на вниманието, като например шофиране на моторно превозно средство, или работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Пациентите с депресия проявяват определен вид симптоми, които са свързани със самото заболяване. Поради това, понякога е трудно да се определи със сигурност кои симптоми са резултат от заболяването, и кои са резултат от лечението с миртазапин.

Системо-органична класификация	Много чести (≥1/10)	Чести (≥1/100 до <1/10)	Нечести (≥1/1 000 до <1/100)	Редки (≥1/10 000 до <1/1000)	Много редки (<1/10,000), неизвестна честота (не може да се определи от наличните данни)
Нарушения на кръвоносната и лимфна система			- Подтискане на костния мозък (гранулоцитопения, агранулоцитоза, апластична анемия и тромбоцитопения) (вж. и точка 4.4). - Еозинофилия		
Нарушения на метаболизма и храненето		Повишен апетит			

Психични нарушения				• Кошмари/ярки сънища • Мания • Възбуда • Обърканост • Халюцинации • Безпокойство * • Безсъние * • Психомоторна превъзбуда **	
Неизвестна честота: Суицидни намерения и суицидно поведение***					
Нарушения на нервната система		• Сомнолентност (която може да доведе до нарушена концентрация на вниманието), и обикновено настъпва през първите няколко седмици на лечението. (ВНИМАНИЕ: намаляването на дозата обикновено не води до послаба седация, но може да застраши антидепресивната ефикасност). • Замаяност • Главоболие		• Конвулсии (инсулти), тремор, миоклонус • Парестезия • Синдром на 'непокойни' крака • Синкоп	• Серотонинов синдром • Устна парестезия
Съдови нарушения				• (Ортостатична) хипотония	
Стомашно-чревни нарушения			• Гадене	• Чувство на сухота в устата • Диария • Повръщане	• Хипестезия в устата • Оток на устата
Хепато-билиарни нарушения				• Повишаване на активността на серумните трансаминази	
Нарушения на кожата и подкожната тъкан				• Екзантема	
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан				• Артралгия/миалгия	
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение		• Генерализиран или локален оток		• Умора	
Изследвания		• Повишаване на телесната маса			

* По принцип, лечението с антидепресанти може да причини поява или влошаване на съществуващи безпокойство и безсъние (които може да са симптоми на депресията). При лечение с миртазапин много рядко се съобщава за поява или за влошаване на безпокойството или на безсънието.

** Включително акатизия/ хиперкинезия

*** Случаи на суицидни намерения и суицидно поведение се съобщават по време на лечение с миртазапин или в ранните стадии след прекратяването му (вж. точка 4.4)

4.9 Предозиране

Настоящият опит при случаи на предозиране единствено с миртазапин показва, че симптомите обикновено са леки. Съобщава се за подтискане на централната нервна система, с дезориентация и продължителна седация, съпроводени с тахикардия и лека хипер- или хипотония. Възможно е обаче изходът да е по-тежък (включително смъртни случаи) при дози, многократно по-високи от терапевтичните, особено при смесено предозиране на медикаменти.

В случаи на предозиране трябва да се приложи адекватно симптоматично и поддържащо лечение на жизнените функции. Трябва да се обмисли и прилагане на активен въглен или стомашна промивка.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Други антидепресанти
АТС код: N06AX11

Миртазапин е централно действащ пресинаптичен α_2 -антагонист, който повишава централната норадренергична и серотонергична невротрансмисия. Усилването на серотонергичната невротрансмисия се медира специфично чрез 5-HT₁ рецептори, тъй като 5-HT₂ и 5-HT₃ рецепторите се блокират от миртазапин. Приема се, че и двата енантиомера на миртазапин допринасят за антидепресантната активност, като S (+) енантиомерът действа чрез блокиране на α_2 и 5-HT₂ рецепторите, а R (-) енантиомерът – чрез блокиране на 5-HT₃ рецепторите.

Антагонистична активност на миртазапин спрямо H₁-хистаминовите рецептори се свързва с неговите седативни действия. На практика, той няма антихолинергична активност и в терапевтични дози практически няма ефект върху сърдечно-съдовата система.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

След перорален прием на миртазапин диспергиращи се таблетки, активното вещество миртазапин се резорбира бързо и достатъчно добре (бионаличност около 50%), като максимални плазмени нива се достигат след 1-2 часа. Приемът на храна не влияе върху фармакокинетиката на миртазапин.

Разпределение

Около 80% от миртазапин е свързан с плазмените протеини. *Steady state* концентрации се достигат след 3-4 дни, след което не се наблюдава допълнителна кумулация. Миртазапин има линейна фармакокинетика в интервала от препоръчвани дози.

Метаболизъм/елиминиране

Средният полуживот е 20 – 40 часа; в отделни случаи са съобщавани и по-дълги времена на полуживот, до 65 часа, но при млади мъже времето на полуживот е било по-кратко. Полуживотът е достатъчен, за да оправдае прием веднъж на ден. Миртазапин се метаболизира почти напълно и се елиминира до няколко дни чрез урината и изпражненията. Биотрансформациите протичат обикновено чрез деметиране и окисление с последваща конюгация. Проучвания *in vitro* върху човешки чернодробни микrozоми показват, че ензимите CYP2D6 и CYP1A2 към цитохром P450 участват в образуването на 8-хидроксид метаболит на миртазапина, а вероятно ензимът CYP3A4 участва в образуването на N-деметил и N-окси метаболитите. Деметилираният метаболит е фармакологично активен, и неговият фармакокинетичен профил е подобен на този на не-метаболизираното активно вещество.

Особени групи пациенти

Клирънсът на миртазапин може да е намален при пациенти с бъбречно или с чернодробно нарушение.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Предклиничните данни не показват особен риск за хората на база на конвенционалните фармакологични проучвания за безопасност, токсичност при многократно приложение, карциногенен потенциал, генотоксичност, или репродуктивна токсичност. Миртазапин не индуцира клинично съотносими ефекти при хронични изследвания за безопасност, проведени върху плъхове и кучета. При проучвания за репродуктивна токсичност, проведени върху плъхове и зайци, не е наблюдаван тератогенен ефект. При плъхове, при високи нива на дозиране е наблюдавано повишение на пост-имплантационните загуби, понижено тегло на новородените, и намалено оцеляване на новородените през първите три дни на кърмене.

Миртазапин не е генотоксичен според данните от серия тестове за генни мутации и хромозомно и ДНК-увреждане. Туморите на щитовидната жлеза, наблюдавани при изследване за карциногенен потенциал при плъхове, и хепатоцелуларни неоплазми установени при проучване за карциногенен потенциал у мишки, се считат за видово-специфични, не-генотоксични реакции, свързани с продължително прилагане на високи дози от индуктор на чернодробни ензими.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**6.1 Списък на помощните вещества**

Кросповидон, (тип В)

Манитол (E421)

Целулоза, микрокристална

Аспартам (E951)

Силициев диоксид, колоиден безводен

Магнезиев стеарат

Ягодово-гуаранов аромат [малтодекстрин, пропилен гликол, изкуствен аромат, оцетна киселина (<1%)]

Ментов аромат [изкуствен аромат, царевична скорбяла]

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

3 години.

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия за съхранение.

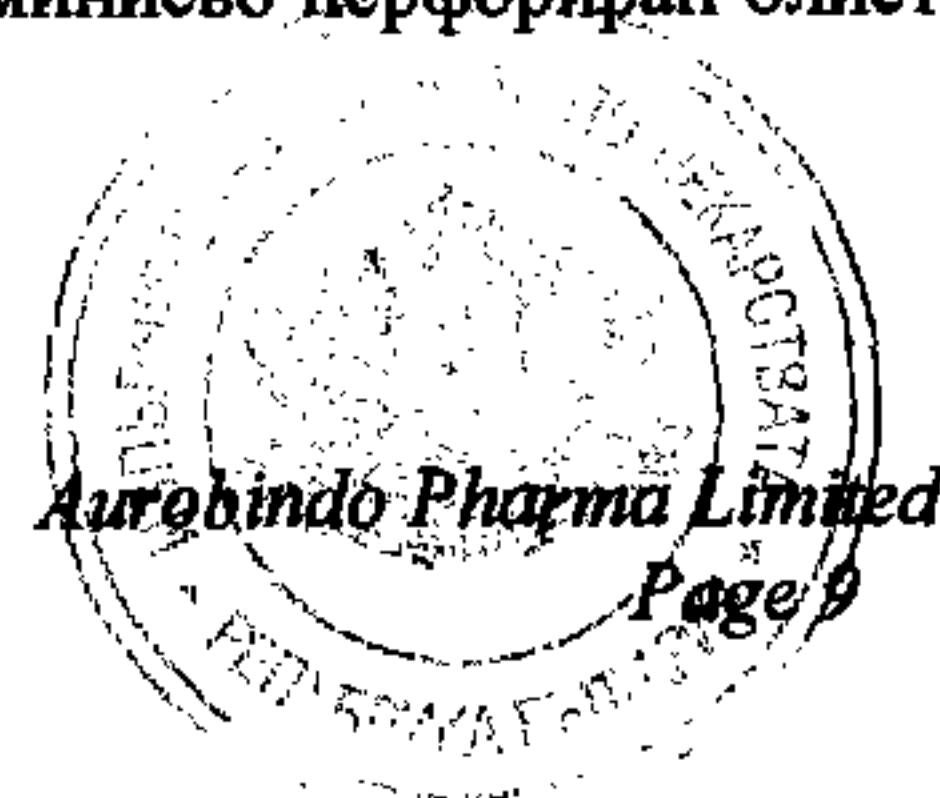
6.5 Данни за опаковката

Полиамиден/ алуминиев/ PVC / хартиен /полиестерен/ алуминиево перфориран блистер с еднократни дози

Видове опаковки:

6, 18, 30, 48, 90 и 96 таблетки


AUROBINDO



Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Aurobindo Pharma Limited
Ares, Odyssey Business Park
West End Road
South Ruislip HA4 6QD
Обединеното кралство
тел.: ++ 44 20 8845 8811
факс: ++ 44 20 8845 8795

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

