

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ТЪРГОВСКО ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

ESPRITAL 15 mg film-coated tablets

ESPRITAL 30 mg film-coated tablets

ESPRITAL 45 mg film-coated tablets

ЕСПРИТАЛ 15 mg филмирани таблетки

ЕСПРИТАЛ 30 mg филмирани таблетки

ЕСПРИТАЛ 45 mg филмирани таблетки

Национална агенция по лекарствата
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1
Към РУ <u>3343-5</u> / <u>31.10.08</u>
Одобрено: <u>22/16.09.08</u>

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Лекарствено вещество: Митразапин (mirtazapine) 15, 30 или 45 mg в една филмирана таблетка.

Помощни вещества: виж т. 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирани таблетки

Външен вид:

Еспритал 15: жълти, овални филмирани таблетки с делителна черта от едната страна.

Еспритал 30: червено-кафяви, овални филмирани таблетки с делителна черта от едната страна.

Еспритал 45: бели, овални филмирани таблетки.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1. Показания

Голям депресивен епизод.

4.2. Дозировка и начин на приложение

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

Възрастни

Началната доза е 15 mg или 30 mg, приемани за предпочитане вечер. Поддържащата доза обикновено е между 15 mg и 45 mg дневно.

Пациенти в напреднала възраст

Препоръчва се същата дозировка както при възрастни пациенти. Промени, особено увеличаване на дозировката, трябва да се правят много внимателно и при непрекъснато наблюдение.

Деца и юноши (под 18 години)



Употребата на миртазапин (mirtazapine) не се препоръчва, тъй като безопасността и ефикасността му при тези пациенти не са изследвани.

Бъбречна или чернодробна недостатъчност

При пациенти с бъбречна или чернодробна недостатъчност е възможно забавяне на елиминирането на миртазапин (mirtazapine). Това трябва да се вземе под внимание когато mirtazapine се предписва на тези пациенти и когато се оценява клиничният отговор.

Времето на полуживот на миртазапин (mirtazapine) е 20-40 часа и поради това Еспритал може да се приема един път дневно. Лекарственият продукт трябва да се прилага като еднократна доза вечер, преди заспиване. Тази дневна доза може да бъде разделена на две отделни дози, приемани сутрин и преди заспиване. По-голямата доза трябва да се приема вечер.

Антидепресивното действие на миртазапин (mirtazapine) обикновено се проявява след 1 до 2 седмици. Лечението с подходяща доза трябва да даде положителен отговор след 2 до 4 седмици. При незадоволителен отговор дозата може да се повиши до максималната. Лечението трябва да продължи 4 до 6 месеца след като е достигнат максимален клиничен ефект и симптомите са изчезнали напълно, след което терапията може да бъде прекратена постепенно. Ако няма клиничен отговор след 2 до 4 седмици лечение с максималната доза, лечението трябва да бъде прекратено постепенно. Постепенното намаляване на дозата е необходимо за да се избегнат симптомите на отнемане.

(* само за формата от 45 mg

Еспритал се предлага в три концентрации 15 mg, 30 mg и съответно 45 mg, позволяващи прецизно дозиране.)

4.3. Противопоказания

Еспритал не трябва да се прилага при известна свръхчувствителност към лекарственото вещество или към някое от помощните вещества.

4.4. Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба

По време на лечението с миртазапин (mirtazapine) е докладвано потискане на костно-мозъчната функция със симптоми на гранулоцитопения или агранулоцитоза. Този ефект обикновено се появява след 4 до 6 седмици от началото на лечението и обикновено отшумява след неговото спиране.

Клиничните изследвания на миртазапин (mirtazapine) показват редки случаи на обратима агранулоцитоза. Трябва да се обърне специално внимание на такива симптоми като температура, възпалено гърло, стоматит или някакви други признаци на инфекция. Ако такива признаци се появят, трябва да се спре лечението и да се направи пълен анализ на кръвната картина.

Внимателно дозиране и редовно наблюдение е необходимо при пациенти със:

- епилепсия и органични мозъчни увреждания, независимо че клиничният опит показва, че епилептичните припадъци са редки при пациенти, лекувани с Еспритал;
- чернодробна или бъбречна недостатъчност ;



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

- хипотензия.

Подобно на останалите антидепресанти, при пациенти със следните оплаквания се изисква специално внимание:

- оплаквания при уриниране, напр. при хипертрофия на простата (въпреки че, миртазапин е само слабо антихолинергичен);

- остра тясногълна глаукома и повишено вътреочно налягане (рискът от такива проблеми по време на лечението с миртазапин е малък поради слабата му антихолинергична активност);

- диабет.

Лечението трябва да бъде прекратено при поява на жълтеница.

Самоубийство/суицидни мисли или клинично влошаване

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

Известно е, че пациенти с анамнеза за събития, свързани със самоубийство, или показващи в значителна степен суицидни идеи, преди започване на лечението, са изложени на по-висок риск от суицидни мисли или опити за самоубийство и трябва да бъдат внимателно наблюдавани по време на лечението. Мета-анализ на плацебо-контролирани клинични изпитвания на антидепресанти при възрастни пациенти с психични разстройства показва повишен риск от суицидно поведение при пациенти под 25-годишна възраст, лекувани с антидепресанти в сравнение с плацебо. Лекарствената терапия трябва да се съпътства със строго наблюдение на пациентите, в частност на тези, които са изложени на висок риск, особено в началните етапи на лечението и след промени в дозите. Пациентите (и полагащите грижи за тях) трябва да бъдат предупредени 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.

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

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

- при лечение на депресивната фаза при биполарни разстройства, тя може да се трансформира в манийна;

- поради риска от самоубийство, особено при започване на лечението, пациентът трябва да приема само определената доза миртазапин (mirtazapine) таблетки.



- въпреки, че антидепресантите не водят до привикване, рязкото спиране на лечението може да доведе до гадене, главоболие, депресия, потиснатост и безпокойство;

- пациентите в напреднала възраст често са по-чувствителни, особено що се отнася до нежеланите лекарствени реакции на антидепресантите. По време на клиничните проучвания с миртазапин (mirtazapine) не е наблюдавана по-честа поява на нежелани лекарствени реакции при пациентите в напреднала възраст, отколкото при всяка друга възрастова група. Независимо от това опитът при тези пациенти все още не е достатъчен.

- реакциите при комбиниране на миртазапин (mirtazapine) с други SSRI са описани в т. 4.5.

Употреба при деца и юноши под 18 години

Еспритал не трябва да се прилага за лечение на деца и юноши под 18 години. Суицидно поведение (опит за самоубийство или суицидни мисли) и враждебност (главно агресия, противопоставяне и гняв) са наблюдавани по-често при клинични изследвания при деца и подрастващи, лекувани с антидепресанти, в сравнение с тези, приемали плацебо. Ако, въпреки това въз основа на клинична необходимост се вземе решение за лечение, пациентът трябва да бъде наблюдаван внимателно за проява на суицидно поведение.

Пациентите с рядки наследствени проблеми на галактозна непоносимост, лапландска лактазна недостатъчност или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да използват този продукт.

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

Фармакодинамични взаимодействия

Миртазапин не трябва да се прилага едновременно с MAO инхибитори и през първите две седмици след прекъсване на лечението с тези лекарствени продукти.

Миртазапин може да усили седативните свойства на бензодиазепините и другите седативи. Необходимо е повишено внимание когато тези лекарствени продукти се предписват едновременно с миртазапин.

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

Ако други серотонинергични продукти (напр. SSRI) се прилагат едновременно с миртазапин съществува риск от взаимодействие, което може да доведе до серотонинов синдром. Постмаркетинговият опит показва, че серотониновият синдром се проявява много рядко при пациенти, лекувани с миртазапин самостоятелно или в комбинация със SSRI. Ако комбинацията се оценява като терапевтично необходима, промяната на дозировката трябва да става внимателно и при непосредствено наблюдение за признаци на начало на серотонинергична хиперстимулация.

Не са наблюдавани значими клинични ефекти и промени във фармакокинетиката при едновременно лечение с миртазапин и литий.

Фармакокинетични взаимодействия



Миртазапин почти пълно се метаболизира от CYP2D6 и CYP3A4 и в по-малка степен от CYP1A2. Изследване на взаимодействието при здрави доброволци показва, че пароксетин, CYP2D6 инхибитор, не оказва влияние върху фармакокинетиката на миртазапин при стабилно състояние. Едновременното прилагане на потенциалният CYP3A4 инхибитор кетоназол повишава максималните плазмени нива и AUC на миртазапин приблизително с около 40% и 50%, съответно. Необходимо е внимание когато се прилагат едновременно миртазапин и потенциални CYP3A4 инхибитори, HIV протеазни инхибитори, азолни антимикотични средства, еритромицин или нефазодон.

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

Когато едновременно се прилата циметидин бионаличността на миртазапин може да се повиши с повече от 50%. При започване на едновременно лечение с циметидин може да е необходимо намаляване на дозата на миртазапин или повишаване, когато терапията с циметидин се прекрати.

Не са наблюдавани взаимодействия между миртазапин и литий, невролептици, перорални контрацептиви, антибиотици, аналгетици и антикоагуланти. Миртазапин не повлиява активността на чернодробните ензими по никой от известните начини. Следователно, не се очаква миртазапин да причинява някаква вреда поради индукция на чернодробната активност.

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

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

4.6. Бременност и кърмене

Няма достатъчно клинични данни относно употребата на миртазапин при бременни жени. Изследванията върху животни не показват никакви тератогенни ефекти или клинично значима репродуктивна токсичност (виж 5.3.). Потенциалният риск при хора е неизвестен. Миртазапин трябва да се прилага по време на бременност само ако е несъмнено показан и след внимателна преценка на съотношението клинична полза/риск.

Прилагането на миртазапин при майки, които кърмят не се препоръчва, независимо, че изследванията при животни са показали наличието на много малки количества миртазапин в млякото. Няма данни от изследвания при хора.



4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Еспритал може умерено да повлияе способността за концентрация и активното внимание, специално при започване на лечението. Това трябва да се вземе под внимание при извършване на дейности, изискващи повишено внимание и концентрация, като шофиране или работа с машини.

4.8. Нежелани лекарствени реакции

При пациентите, страдащи от депресии, се извяват много симптоми, свързани с това заболяване. Поради това понякога може да бъде трудно да се идентифицират и разграничат симптомите, произтичащи от заболяването, от тези предизвикани от лечението с миртазапин.

Класификация на MedRA, система орган клас	Чести (1 – 10%)	Нечести (0,1-1%)	Редки (0,01 – 0,1%)	Неизвестни (не могат да се оценят от наличните данни)
Кръв и лимфатична система			▪ Силно потискане на костно-мозъчната функция (еозинофилия, гранулоцитопения, агранулоцитоза, апластична анемия и тромбоцитопения) (виж също и т. 4.4. Специални противопоказания и специални предупреждения за употреба)	
Метаболизъм и хранене	▪ Повишен апетит и увеличаване на теглото			
Психични разстройства			▪ кошмари/ ярки сънища ▪ мания ▪ възбуда ▪ обърканост ▪ халюцинации ▪ потиснатост ▪ безсъние	▪ Суицидна идеация* ▪ Суицидно поведение**
Нервна система	▪ сънливост (която може да води до			



	намалена концентрация), проявяваща се обикновено през първите няколко седмици от лечението (N.B. обикновено намаляването на дозата не намалява седацията, но може да предизвика рисковано намаляване на антидепресивното действие). ▪ замаяност ▪ главоболие			
Съдови нарушения			▪ (ортостатична) хипотензия /синкоп	
Гастроинтестинални разстройства		▪ гадене	▪ сухота в устата ▪ диария	
Черен дроб и жлъчка			▪ повишаване на активността на серумните трансаминази	
Кожа и подкожни тъкани			▪ екзантема	
Мускулноскелетни, съединително-тъканни и костни нарушения			▪ артралгия/миалгия	
Общо	▪ генерализиран или локален оток, съпроводен с увеличаване на теглото		▪ изтощение	

*) Потиснатост и безсъние, който могат да се развият и да влошат симптомите на депресия. При лечение с миртазапин развитие и влошаване на потиснатостта и безсънието са докладвани много рядко.

**) „Има съобщени случаи на суицидна идеация и суицидно поведение по време на лечение с миртазапин или скоро след спиране на лечението (виж раздел 4.4).”

Въпреки, че миртазапин не води до привикване, постмаркетинговият опит показва, че рязкото спиране на лечението след продължително прилагане може да предизвика симптоми на отнемане. Голяма част от реакциите на отнемане са слаби и



отшумяват без допълнително лечение. Сред докладваните различни симптоми на отнемане най-често срещаните са гадене, потиснатост и безпокойство. Лечението трябва да бъде спряно постепенно, както това е препоръчано в т. 4.2.

4.9. Предозиране

Съществуващият опит по отношение предозирането на миртазапин показва, че симптомите обикновено са леки. Докладвани са потискане на ЦНС с дезориентация и продължително седиране, както и тахикардия и лека хипер- или хипотония. Възможни са обаче и много по-сериозни последствия (включително фатални) при дозировки много по-високи от терапевтичната доза, особено при смесено предозиране.

При предозиране се препоръчва активен въглен, поддържане на жизнените функции и симптоматично лечение, стомашна промивка при необходимост.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ ДАННИ

5.1. Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антидепресанти

АТС код: N06A X11

Механизъм на действие:

Миртазапин е пресинаптичен алфа₂-антагонист, който повишава норадренергичната и серотонинергичната невротрансмисия в централната нервна система. Повишаването на серотонинергичната невротрансмисия се осъществява специфично посредством 5-HT₁ рецепторите, тъй като 5-HT₂ и 5-HT₃ рецепторите се блокират от миртазапин. Двата енантиомера на миртазапин са активни субстанции. S(+) енантиомера блокира алфа₂ и 5-HT₂ рецепторите, докато R(-) енантиомера блокира 5-HT₃ рецепторите.

Свързаната с хистамина H₁ антагонистична активност на миртазапин обяснява неговите седативни свойства.

Антихолинергичната активност на миртазапин е минимална и в терапевтични дози той предизвиква по изключение клинично значими сърдечносъдови нежелани лекарствени реакции.

5.2. Фармакокинетични свойства

Абсорбция

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

Разпределение

Приблизително 85% от миртазапин се свързват с плазмените протеини. Плазмените нива се стабилизират след 3-4 дни, като не се наблюдава помататънно натрупване. В границите на препоръчваната дозировка миртазапин показва линейна фармакокинетика.

Метаболизъм и екскреция



Времето на полуживот е 20-40 часа. Понякога е наблюдаван по-дълъг полуживот, до 65 часа и по-кратък при млади хора.

Миртазапин се метаболизира и елиминира ефективно чрез урината и фекалиите в продължение на няколко дни. Главните процеси на биотрансформация са деметилиране и окисление, последвани от конюгация. *In vitro* данни от човешни чернодробни микрозоми показват, че цитохром Р450 ензими CYP2D6 и CYP1A2 участват при образуването на 8-хидроксид метаболита на миртазапин, докато CYP3A4 се смята, че е отговорен за образуването на N-деметил и N-оксид метаболитите. Деметил метаболита е фармакологично активен и неговият фармакокинетичен профил е подобен на този на основното съединение.

Специални групи пациенти

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

5.3. Предклинични данни за безопасност

Предклиничните данни, получени при конвенционални изследвания на фармакологична безопасност, токсичност при многократно дозиране, канцерогенност, генотоксичност и репродуктивна токсичност не показват особена опасност за хората. Миртазапин не предизвиква клинично значими ефекти при изследвания за хронична безопасност при плъхове и кучета и изследвания на репродуктивна токсичност при плъхове и зайци. Изследванията на репродуктивна токсичност върху плъхове и зайци при високи дози, съответно 20 и 17 пъти максималната доза при хора на база mg/m^2 , не са показали тератогенно действие. Има обаче, повишаване на постимплантационните загуби, намаляване на теглото на новородените и намаляване на преживяемостта на новородените през първите три дни. Миртазапин не е генотоксичен при серия от тестове за генна мутация и увреждане на хромозомите и ДНК. При изследвания за канцерогенност са открити тумори на тироидната жлеза при плъхове и хепатоцелуларни неоплазми при мишки, които се приемат като видово-специфични, не-генотоксични отговори свързани с продължителната терапия с високи дози индуктори на чернодробните ензими.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1. Списък на помощните вещества

Еспристал 15: лактоза монохидрат, нискозаместена хипролоза, царевично нишесте, микрокристална целулоза, разтворимо нишесте, силициев диоксид, колоидален безводен, магнезиев стеарат, талк, хипромелоза, макрогол 6000, титанов диоксид, жълт железен оксид (Е 172).

Еспристал 30: лактоза монохидрат, нискозаместена хипролоза, царевично нишесте, микрокристална целулоза, разтворимо нишесте, силициев диоксид, колоидален безводен, магнезиев стеарат, талк, хипромелоза, макрогол 6000, титанов диоксид, жълт железен оксид (Е 172), червен железен оксид (Е 172).



Еспритал 45: лактоза монохидрат, нискозаместена хипролоза, царевично нишесте, микрокристална целулоза, разтворимо нишесте, силициев диоксид, колоидален безводен, магнезиев стеарат, талк, хипромелоза, макрогол 6000, титанов диоксид.

6.2. Несъвместимости

Не са установени.

6.3. Срок на годност

2 години

6.4. Специални условия на съхранение

Лекарственият продукт не изисква специални условия на съхранение.

6.5. Данни за опаковката

Блистер от PVC/PVDC/Al фолио, информация за пациента, картонена кутия.

Съдържание на 1 опаковка:

30 филмирани таблетки

6.6. Указания за употреба

Няма специални препоръки.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Zentiva a.s.

U kabelovny 130,

Dolni Mecholupy

102 37 Prague 10,

Чешка Република

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

ЕСПРИТАЛ 15: 20050338/22.06.2005

ЕСПРИТАЛ 30: 20050339/22.06.2005

ЕСПРИТАЛ 45: 20050340/22.06.2005

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

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

080228

