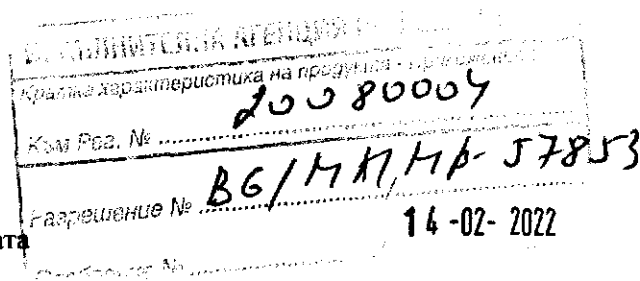


**КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА
МАКЕТ НА ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА**



1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Мирзатен Q-Tab 15 mg таблетки, диспергиращи се в устата

Mirzaten Q-Tab 15 mg orodispersible tablets

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

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

Помощни вещества с известно действие:

Всяка таблетка, диспергираща се в устата съдържа 35,62 mg лактоза, 4,9 – 13,8 mg сорбитол и 1,6 mg аспартам.

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетки, диспергиращи се в устата.

Бели, кръгли, двойноизпъкнали таблетки, диспергиращи се в устата.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Мирзатен Q-Tab 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 преустановява постепенно, за да се избегнат симптоми на отнемане (вж. точка 4.4).

Пациенти в старческа възраст

Препоръчваната доза е същата като тази при възрастни. При пациенти в старческа възраст повишаването на дозата трябва да става под внимателен надзор, за да се постигне максимално удовлетворително 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 Q-Tab 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 Q-Tab на тази категория пациенти, особено при тежко чернодробно увреждане, тъй като пациентите с тежко чернодробно увреждане не са проучвани (вж. точка 4.4).

Педиатрична популация

Мирзатен Q-Tab не трябва да се използва при деца и юноши под 18-годишна възраст, тъй като при две краткосрочни клинични изпитвания ефикасността не е доказана (вж. точка 5.1) и поради опасения относно безопасността (вж. точка 4.4, 4.8 и 5.1).

Начин на приложение

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

Мирзатен Q-Tab 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

Свръхчувствителност 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

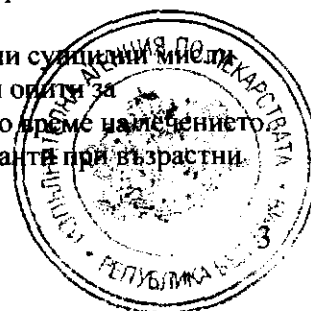
Педиатрична популация

Мирзатен Q-Tab 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 подобрене може да не настъпи по време на първите няколко или повече седмици на лечение, пациентите трябва да бъдат проследявани внимателно до настъпването на такова подобрене. 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 те 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 таблетки Мирзатен Q-Tab, диспергиращи се в устата 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 с:

- 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 Q-Tab 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 се понижава 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 Q-Tab 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, най-често са докладвани замаяност, възбуда, тревожност, главоболие и гадене. 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 тесногълна глаукома и повишено вътреочно налягане трябва да се лекуват с повишено внимание (въпреки, че съществува малка вероятност от проблеми с Мирзатен Q-Tab 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 Q-Tab се предписва на пациенти с установено сърдечно-съдово заболяване или фамилен анамнез 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 лекарства, за които е известно, че причиняват хипонатриемия.

Серотонинов синдром

Взаимодействие със серотонинергични активни вещества: серотонинов синдром може да настъпи, когато селективни инхибитори на обратното поемане 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 е необходимо внимателно клинично проследяване, когато тези активни вещества се комбинират с миртазапин. Лечението с миртазапин трябва да се преустанови, и ако се появят такива събития, 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 Q-Tab нежеланите лекарствени реакции не са докладвани по-често при пациенти в старческа възраст, отколкото при пациенти от други възрастови групи.

Помощни вещества

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

Мирзатен Q-Tab съдържа сорбитол. Трябва да се има предвид адитивният ефект на съпътстващо прилагани продукти, съдържащи сорбитол (или фруктоза), както и хранителният прием на сорбитол (или фруктоза). Съдържанието на сорбитол в лекарствени продукти за перорално приложение може да повлияе бионаличността на други перорални лекарствени продукти, които се прилагат съпътстващо.

Мирзатен Q-Tab съдържа аспартам. Аспартамът е източник на фенилаланин. Може да навреди ако на пациенти с фенилкетонурия (PKU).

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Фармакодинамични взаимодействия

- Миртазапин не трябва да се прилага заедно с МАО-инхибитори или в рамките на две седмици след преустановяване на лечение с МАО-инхибитори. Съответно трябва да изминат около две седмици, преди пациенти, лекувани с миртазапин, да бъдат подложени на лечение с МАО-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: вижте 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 по-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 понижаване 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 лечението 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 антимикотици, еритромицин или нефазодон.
- Проучвания на взаимодействия не показват никакви значими фармакокинетични ефекти върху съпътстващо лечение с миртазапин и пароксетин, амитриптилин, 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 хипертензия при новороденото (PPHN). Въпреки, че няма проучвания, които да свържат ПБХН с лечението с миртазапин, този потенциален риск не може да се изключи, като се има предвид механизма на действие (нарастване на серотонин концентрации).

Трябва да се проявява предпазливост, когато се предписва на бременни жени. Ако Мирзатен Q-Tab 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 Q-Tab, като се вземат под внимание ползата от кърменето за детето и ползата от лечение с Мирзатен Q-Tab 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 Q-Tab повлиява в малка до умерена степен способността за шофиране и работа с машини.

Мирзатен Q-Tab може да увреди 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 Q-Tab.

Обобщение на профила на безопасност

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

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

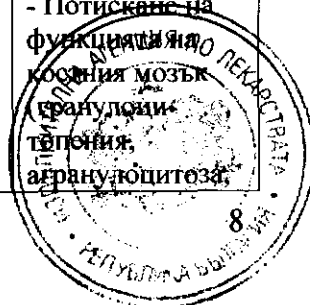
Фазите на удължаване на тези проучвания са изключени, за да се поддържа сравнимост с третирането с плацебо.

Табличен списък на нежеланите реакции

Таблица 1 показва категоризираната честота на нежеланите лекарствени реакции, които при клинични изпитвания се наблюдават статистически значимо по-често по време на лечение с миртазапин, 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 миртазапин

Системо- органична класификац ия	Много често ($\geq 1/10$)	Често ($\geq 1/100$ до <1/10)	Нечесто ($\geq 1/1,000$ до <1/100)	Редки ($\geq 1/10,000$ до <1/1,000)	С неизвестна честота
Нарушения на кръвта и лимфната система					- Потискане на функцията на костния мозък гранулоци- топения, агранулоцитоза,



					апластична анемия, тромбоцитопе- ния) - Еозинофилия
Нарушения на ендокринна- та система					- Несъответна секреция на антидиуретичен 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 - Халюци- нации - Психомо- торно безпокой- ство (вкл. акатизия, хиперкин- езия)	-Агресия	- Суицидни мисли - Суицидно поведение ⁶ -Сомнамбулизъм
Нарушения на нервната система	- Сомно- лентност ^{1,4} - Седиране ^{1,4} - Главоболие ²	- Летаргия ¹ - Замайване - Тремор -Амнезия ⁷	-Парестезия ² -Неспо- койни крака - Синкоп	- Миоклонус	- Конвулсии (инсулти) - Серотонинов синдром - Орална парестезия - Дизартрия
Съдови нарушения		Ортостатична хипотония	Хипотония ²		
Стомашно- чревни нарушения	- Сухота в устата	- Гадене ³ - Диария ² - Повръщане ² - Запек	-Хипо- естезия в устата	-Панкре- атит	- Оток в устата - Повишена саливация
Хепато- билиарни нарушения				-Пови- шения в серумните транс- аминази	
Нарушения на кожата и подкожната тъкан		-Екзантем ²			- Синдром на Stevens-Johnson - Булозен дерматит - Еритема



					мултиформе - Токсична епидермална некролиза -Лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми (DRESS)
Нарушения на мускулно- скелетната система и съедини- телната тъкан		-Артралгия -Миалгия -Болка в гърба ¹			-Рабдомиолиза
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища					-Задръжка на урина
Нарушения на възпроизводи- телната система и гърдата					- Приапизъм
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение		-Периферни отоци ¹ -Умора			-Генерализиран оток -Локализиран оток
Изследвания					-Повишена креатин киназа

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 .

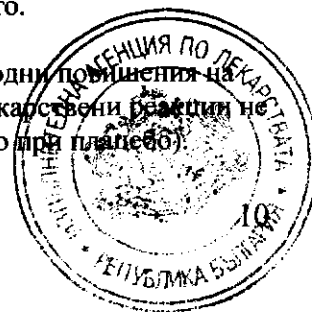
⁴ N.V. понижаване на дозата обикновено не води до по-малко сомнолентност/сидране, но може да навреди на ефикасността на антидепресанта.

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 развитие 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 миртазапин , 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 нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез

Изпълнителна агенция по лекарствата

ул. „Дамян Груев“ № 8

1303 София

Тел.: +35 928903417

уебсайт: www.bda.bg

Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

4.9 Предозиране

Симптоми

Понастоящем опитът относно самостоятелно предозиране 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 и Torsade de Pointes.

Лечение

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

Следва да се извършва мониторинг на ЕКГ.

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 α_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 двата енантиомера на миртазапин допринасят за антидепресантна активност - S (+) енантиомер чрез блокиране на α_2 и 5-HT₂ рецептори, а R (-) енантиомерът чрез блокиране на 5-HT₃ рецептори.

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) върху сърдечно-съдовата система.



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. Линеиното е-тах 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 гъвкав дозировъчен режим през първите 4 седмици (15-45 mg миртазапин), следвани от фиксирана доза (15, 30 или 45 mg миртазапин) за още 4 седмици не успя да демонстрира 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 Q-Tab, 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 микrozоми 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.

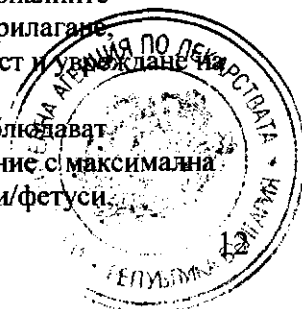
Линейност/нелинейност

Миртазапин проявява линеарна фармакокинетика в рамките на препоръчителните дозови граници. 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 теглото 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

Лактоза монохидрат

Етилцелулоза

Манитол (E421)

Сорбитол (E420)

Кросповидон

Силициев диоксид, колоиден безводен

Аромат на портокалов сок (съдържа малтодекстрини, модифицирано царевично нишесте)

Аспартам (E951)

Магнезиев стеарат

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 Данни за опаковката

Перфориран еднодозов блистер (OPA/Al/PVC//Al фолио).

Големина на опаковките: 6, 10, 12, 14, 18, 20, 28, 30, 48, 50, 56, 60, 70, 90, 96, 100, 100x1, 180 таблетки, диспергиращи се в устата.

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



Reg.№ 20080004

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

Дата на първо разрешаване: 22.01.2008

Дата на последно подновяване: 23.07.2013

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

20 Януари 2022

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

