

1. НАИМЕНОВАНИЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Mirzaten® film-coated tablets 30 mg / Мирзатен филмирани таблетки 30 мг
Mirzaten® film-coated tablets 45 mg / Мирзатен филмирани таблетки 45 мг

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка съдържа 30 mg mirtazapine.
Всяка филмирана таблетка съдържа 45 mg mirtazapine.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирани таблетки.
Mirzaten филмирани таблетки 30 mg
Mirzaten филмирани таблетки 45 mg

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ**4.1 Терапевтични показания**

Голям депресивен епизод

4.2 Дозировка и метод на приложение

Таблетките трябва да се поглъщат цели с малко течност, без да се дъвчат.
Препоръчва се лекарството да се приема веднъж дневно преди лягане, но може да се прилага и в няколко равни дози (една доза сутрин и една доза вечер).

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

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

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

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

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

4.3 Противопоказания

Свърхчувствителност към mirtazapine или някои други съставки на лекарството.

4.4 Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба

Както всички антидепресанти, при лечение с mirtazapine може да се подтисне костния мозък, което се проявява с гранулоцитопения или агранулоцитоза. Това се появява най-често след 4-6 седмици на лечение, то е обратимо и обикновено изчезва след преустановяване на лечението. Има съобщения и за обратима агранулоцитоза – като

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО	
Приложение към	19.05.04г.
разрешение за употреба №	11-8984/118985
655/27.04.04	<i>[Signature]</i>



рядка проява – по време на клиничните изпитвания на mirtazapine. Лекарят трябва да внимава за симптоми като повишена телесна температура, болки в гърлото, стоматит и други признаци на инфекция. При поява на такива симптоми лечението трябва да се преустанови и да се контролира кръвната картина.

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

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

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

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

Ако се развие жълтеница, лечението трябва незабавно да се преустанови.

По време на лечение с mirtazapine, както при употребата на други антидепресанти, трябва да се има предвид следното:

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

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

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

- Внимание се изисква когато силни CYP3A4 инхибитори, такива като HIV протеазни инхибитори, азолови антимиотици, erythromycin и nefazodone се приемат едновременно с mirtazapine.

- Едновременното приложение на мощните инхибитори на CYP3A4, ketoconazole повишава пиковите плазмени нива и AUC с приблизително 30 и съответно 45%.
 - Carbamazepine, индуктор на CYP3A4, повишава клирънса на mirtazapine приблизително двойно, и в резултат на това се понижават плазмените нива с 45-60%. Phenytoin повишава клирънса на mirtazapine по подобен начин. Когато carbamazepine или друг индуктор на лекарствения метаболизъм (такъв като rifampicin) се прибави към терапията с mirtazapine, дозата на mirtazapine трябва да бъде повишена. Ако лечението с индуктора се преустанови, дозата на mirtazapine трябва да се намали.
 - Бионаличността на mirtazapine се повишена приблизително с 50% когато се прилага едновременно с cimetidine. Дозировката на mirtazapine трябва да бъде намалена когато започне едновременно лечение и с cimetidine и съответно повишена когато се прекрати приема на cimetidine.
 - Mirtazapine причинява слабо и клинично незначително повишаване на INR в случаите на едновременно лечение с warfarin.
- При *in vivo* проучванията на лекарствените взаимодействия, mirtazapine не повлиява фармакокинетиката на risperidone или paroxetine (CYP2D6 субстрат), carbamazepine (CYP3A4 субстрат), amitriptyline и cimetidine.
- Mirtazapine може да засили подтискащото действие на алкохола върху централната нервна система и поради това пациентите трябва да се съветват да се въздържат от алкохол по време на лечението.
- Mirzaten таблетки не трябва да се прилагат едновременно с MAO инхибитори в продължение на 2 седмици след преустановяването им.
- Mirtazapine може да потенцира седативните ефекти на бензодиазепините, така че трябва да се внимава, когато тези лекарства се предписват заедно с Mirzaten.

4.6 Бременност и кърмене

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

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

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

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

4.8 Нежелани ефекти

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

Най-често съобщаваните нежелани ефекти по време на лечение с mirtazapine са:

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

Рядко може да се появят и следните нежелани ефекти:



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

4.9 Предозиране

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

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

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

АТС: N06AX11 (антидепресанти)

Mirzaten (mirtazapine) е антидепресант, предназначен за лечение на голям депресивен епизод. Mirzaten има благоприятен ефект върху симптоми като анхедония, психомоторно инхибиране, нарушения на съня (ранно събуждане) и загуба на тегло. Други симптоми, които може да се лекуват с Mirzaten са: загуба на интерес, суицидни намерения и промени в настроението (по-добро настроение вечер, отколкото сутрин). Терапевтичният ефект на Mirzaten обикновено се отбелязва след 1-2 седмици на лечение.

5.1 Фармакодинамични свойства

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

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

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

5.2 Фармакокинетични свойства

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



това не се наблюдава кумулиране. В препоръчаните дози фармакокинетиката на mirtazapine е линейна.

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

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

5.3 Предклинични данни за безопасност

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

Изследванията на фертилитета, проведени върху плъхове, са показали, че пероралното приложение на mirtazapine в дози до 100 mg/kg (доза 20 пъти по-голяма от максималната препоръчвана човешка доза (МПЧД) от 45 mg дневно на базата на mg/m²) не е имало вреден ефект върху чифтосването и оплождането. При дози 3 пъти МПЧД и по-големи е наблюдавано прекъсване на еструсния цикъл, докато при 20 пъти МПЧД са отбелязани предимплантационни загуби.

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

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

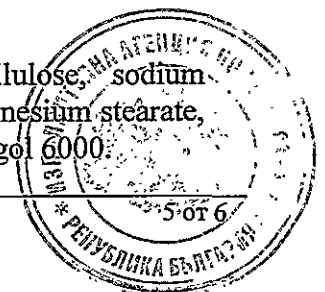
При продължителни изследвания за канцерогенност с прилагане на mirtazapine на плъхове в доза 12 пъти МПЧД е наблюдавана по-голяма честота на хепатоцелуларни неоплазми и тироиден фоликуларен аденом/цистаденом/карцином. Въпреки че честотата на чернодробните тумори е била леко повишена при мишки, получавали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

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Mirzaten таблетки от 30 mg: lactose monohydrate, powdered cellulose, sodium carboxymethyl starch, pregelatinized starch, colloidal anhydrous silica, magnesium stearate, hydroxypropyl methylcellulose, colour titanium dioxide (E171), red colour iron oxide (E172), yellow colour iron oxide (E172), talc, macrogol 6000.

Mirzaten таблетки от 45 mg: lactose monohydrate, powdered cellulose, sodium carboxymethyl starch, pregelatinized starch, colloidal anhydrous silica, magnesium stearate, hydroxypropyl methylcellulose, colour titanium dioxide (E171), talc, macrogol 6000.





6.2 Несъвместимости

Не са известни.

6.3 Срог на годност

2 години.

6.4 Специални предпазни мерки при съхранение

Да се съхранява до 25°C.

Да се съхранява на места, недостъпни за деца.

6.5 Естество и съдържание на опаковката

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

30, 60 или 90 филмирани таблетки от 30 mg

30, 60 или 90 филмирани таблетки от 45 mg

6.6 Указания за употреба и работа с продукта

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

KRKA, d.d., Novo mesto, Slovenia

8. РЕГИСТРАЦИОНЕН НОМЕР

9. ДАТА НА ПОЛУЧАВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

10. ДАТА НА ПОСЛЕДНА РЕДАКЦИЯ НА ТЕКСТА

