

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1.Търговско име на лекарствения продукт

ESPRITAL 15

ESPRITAL 30

ESPRITAL 45

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО

Приложение към 11-10988/11-10989/
разрешение за употреба №11-10990/22.06.05

675/31.05.05 *M. M. M.*

2.Количествен и качествен състав

Лекарствено вещество: Mirtazapine 15, 30 или 45 mg в една филмирана таблетка.

Помощни вещества: ВИЖ т. 6.1.

3. Лекарствена форма

Филмирани таблетки

Външен вид:

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

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

Esprital 45: бели, овални филмирани таблетки.

4. Клинични данни

4.1. Показания

Голям депресивен епизод.

4.2. Дозировка и начин на употреба

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 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 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 mirtazapine е 20-40 часа и поради това Esprital 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 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

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

4.3. Противопоказания

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

4.4. Специални противопоказания и специални предупреждения за употреба

По време на лечението с 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 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 Esprital;
- 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, mirtazapine е само слабо антихолинергичен);



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

- диабет.

Лечението трябва да бъде прекратено при поява на жълтеница.

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 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 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 mirtazapine с други SSRI са описани в т. 4.5.

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

4.5. Лекарствени и други взаимодействия

Фармакодинамични взаимодействия

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

Mirtazapine може да усилва седативните свойства на бензодиазепините и другите седативи. Необходимо е повишено внимание когато тези лекарствени продукти се предписват едновременно с mirtazapine.

Mirtazapine 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 средства (напр. SSRI) се прилагат едновременно с mirtazapine 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 mirtazapine самостоятелно или в комбинация със SSRI. Ако комбинацията се оценява като терапевтично необходима, мониторингът 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 mirtazapine и литий.

Фармакокинетични взаимодействия

Mirtazapine 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 mirtazapine при стабилно състояние. Едновременното прилагане на потенциалният CYP3A4 инхибитор кетоконазол повишава максималните плазмени нива и AUC на mirtazapine приблизително с около 40% и 50%, съответно. Необходимо е внимание когато се прилагат едновременно mirtazapine и потенциални CYP3A4 инхибитори, HIV протеазни инхибитори, азолни антимиотични средства, еритромицин или нефазодон.

Карбамазепин, CYP3A4 стимулатор, засилва клирънса на mirtazapine почти двойно, като понижава плазмената концентрация на mirtazapine с 45% до 60%. Когато карбамазепин или друг стимулатор на чернодробния метаболизъм (като рифампицин или фенитоин) се добави към терапията с mirtazapine, 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 mirtazapine.

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

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

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

Mirtazapine 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 mirtazapine, препоръчва се да се контролира INR в случай на лечение с варфарин и mirtazapine.

4.6. Бременност и кърмене

Няма достатъчно клинични данни относно употребата на mirtazapine 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. Mirtazapine трябва да се прилага по време на бременност само ако е несъмнено показан и след внимателна преценка на съотношението клинична полза/риск.

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



4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Esprital 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 изявяват 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 mirtazapine.

	Чести (1 – 10%)	Нечести (0,1-1%)	Редки (0,01 – 0,1%)
<i>Кръв и лимфатична система</i>			▪ 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)
<i>Метаболизъм и хранене</i>	▪ Повишен апетит и увеличаване на теллото		
<i>Психични разстройства</i>			▪ кошмари/ ярки сънища ▪ мания ▪ възбуда ▪ обърканост ▪ халюцинации ▪ потиснатост ^{*)} ▪ безсъние ^{*)}
<i>Нервна система</i>	▪ 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 трансминази
Кожна и подкожни тъкани			▪ екзантема
Мускулноскелетни, съединително-тъканни и костни нарушения			▪ артралгия/ миалгия
Общо	▪ генерализиран или локален оток, съпроводен с увеличаване на телото		▪ изтощение

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

Въпреки, че mirtazapine не води до привикване, постмаркетинговият опит показва, че рязкото спиране на лечението след продължително прилагане понякога 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 mirtazapine 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 свойства

Фармакотерапевтична група: Антидепресант

АТС код: N06A X11



5.1. Фармакодинамични свойства

Механизъм на действие:

Mirtazapine 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 mirtazapine. Двата енантиомера на mirtazapine 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 mirtazapine обяснява неговите седативни свойства.

Антихолинергичната активност на mirtazapine 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 Esprital таблетки, лекарственото вещество mirtazapine 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 mirtazapine.

Разпределение

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

Метаболизъм и екскреция

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

Mirtazapine 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 микрозомни показват, че цитохром Р450 ензими CYP2D6 и CYP1A2 участват при образуването на 8-хидрокси метаболита на mirtazapine, 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 mirtazapine 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, мутагенност, генотоксичност и репродуктивна токсичност не показват особена опасност за хората.



Mirtazapine 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 телгто на новородените и намаляване на преживяемостта на новородените през първите три дни. Mirtazapine 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 и техните количества

Esprital 15: Lactose monohydrate, low-substituted hypulose, maize starch, microcrystalline cellulose, preswollen starch, silica colloidal anhydrous, magnesium stearate, talc, hypromellose, macrogol 6000, titanium dioxide, yellow iron oxide (E 172).

Esprital 30: Lactose monohydrate, low-substituted hypulose, maize starch, microcrystalline cellulose, preswollen starch, silica colloidal anhydrous, magnesium stearate, talc, hypromellose, macrogol 6000, titanium dioxide, yellow iron oxide (E 172), red iron oxide (E 172).

Esprital 45: Lactose monohydrate, low-substituted hypulose, maize starch, microcrystalline cellulose, preswollen starch, silica colloidal anhydrous, magnesium stearate, talc, hypromellose, macrogol 6000, titanium dioxide.

6.2. Физико-химични 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. Препоръки при употреба

Няма специални препоръки.



7. Име и адрес на притежателя на разрешението за употреба

Zentiva a.s.

U kabelovny 130, Dolni Mecholupy

102 37 Prague 10, Czech Republic

8. Регистрационен № в регистъра по чл. 28 от ЗЛАХМ

**9. Дата на първо разрешаване за употреба на лекарствения продукт
(подновяване на разрешението)**

Дата на последна редакция на текста: 050405

