

1.3.1	Mirtazapine
SPC, Labeling and Package Leaflet	MK-Republic of North Macedonia

ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ

1. ИМЕ НА ЛЕКОТ

Mirzaten – Мирзатен филм-обложени таблети 30 mg

Mirzaten – Мирзатен филм-обложени таблети 45 mg

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

Секоја филм-обложена таблета содржи 30 mg или 45 mg миртазапин.

Екципиенс:

	30 mg таблети	45 mg таблети
Лактоза	120,56 mg	180,84 mg

За целосна листа на екципиенси, погледнете во точка 6.1.

3. ФАРМАЦЕВТСКА ФОРМА

Филм-обложена таблета.

30 mg: портокалово-кафени, овални, биконвексни, означени со разделна линија од едната страна. Таблетата може да се подели на две еднаки половини.

45 mg: бели, овални, биконвексни.

4. КЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ

4.1 Терапевтски индикации

Лекот Мирзатен се употребува за терапија на епизоди на мајор депресија кај возрасни.

4.2 Дозирање и начин на употреба

Дозирање

Возрасни

Ефикасната дневна доза вообичаено е помеѓу 15 mg и 45 mg; почетна доза е 15 mg или 30 mg. Вообичаено, дејството на миртазапинот започнува по 1 до 2 недели од терапијата. Терапијата со соодветна доза би требало да даде позитивен одговор за 2 до 4 недели. При недоволен одговор, дозата може да се зголеми до максималната доза. Доколку нема одговор во текот на уште 2 до 4 недели, терапијата треба да се прекине.

Пациенти со депресија треба да бидат под терапија одреден период од најмалку 6 месеци за да се осигура дека веќе немаат симптоми.

Се препорачува постепено да се прекине терапијата со миртазапин за да се избегнат симптоми на повлекување (погледнете во точка 4.4).

Постари



1.3.1	Mirtazapine
SPC, Labeling and Package Leaflet	MK-Republic of North Macedonia

Препорачаната доза е иста како и за возрасните. Кај постарите пациенти, се препорачува внимателен надзор при зголемувањето на дозите со цел да се постигне задоволителен и безбеден одговор.

Ренални нарушувања

Клиренсот на миртазапинот може да е намален кај пациентите со умерени до тешки ренални нарушувања (креатинин клиренс < 40 ml/min). Ова треба да се има во предвид кога Мирзатен се препишува кај оваа група на пациенти (погледнете во точка 4.4).

Хепатални нарушувања

Клиренсот на миртазапин може да е намален кај пациентите со хепатални нарушувања. Ова треба да се има во предвид кога Мирзатен се препишува кај оваа група на пациенти, особено кај оние со тешки хепатални нарушувања затоа што пациентите со тешки хепатални нарушувања не беа испитувани (погледнете во точка 4.4).

Педијатриска популација

Лекот Мирзатен не треба да се употребува кај деца и адолесценти на возраст под 18 години затоа што не е докажана ефикасноста во две краткотрајни клинички студии (погледнете во точка 5.1) и поради безбедносни причини (погледнете во точка 4.4, 4.8 и 5.1).

Начин на администрација

Миртазапинот има полу-живот на елиминација од 20 до 40 часа и затоа е погоден за администрирање еднаш на ден. Се препорачува да се зема како еднократна дневна доза пред спиење. Исто така, Мирзатенот може да се даде и во две поделени дози (една наутро и една навечер, повисоката доза треба да се земе навечер).

Таблетите се земаат перорално со течност и треба да се голтаат без да се цвакаат.

4.3 Контраиндикации

Хиперсензитивност на активната супстанција или на некој од екципиентите наведени во точка 6.1.

Истовремена употреба на миртазапин со моноаминооксидаза инхибитори (MAO) (погледнете во точка 4.5).

4.4 Мерки на претпазливост и посебни предупредувања

Педијатриска популација

Не се препорачува употреба на Мирзатен во третманот на деца и адолесценти до 18 годишна возраст. Суицидалното однесување (обиди за суицид и суицидални мисли) и непријателското однесување (претежно агесија, спротивставувачко однесување и гнев) беа почесто забележани во клиничките испитувања помеѓу децата и адолесцентите третирани со антидепресиви во споредба со оние третирани со плацебо. Доколку, врз основа на клиничка потреба, сепак се донесе одлука за да се започне со терапија, потребно е внимателно следење на пациентот заради можна појава на суицидални симптоми. Дополнително на тоа, недостасуваат долготрајни студии за испитување на безбедноста кај децата и адолесцентите во однос на растот, созревањето и когнитивниот и бихејвиоралниот развој.

Суицид/суицидални мисли или влошување на клиничката слика

Депресијата е поврзана со зголемен ризик за појава на суицидални мисли, себе-наштетување и суицид (настани поврзани со самоубиство). Овој ризик опстојува се до појава на значајна



1.3.1	Mirtazapine
SPC, Labeling and Package Leaflet	MK-Republic of North Macedonia

ремисија. Подобрувањето може да не настане за време на првите неколку недели од третманот или подолго, затоа потребно е внимателно следење на пациентите се до постигнување на подобрување. Општо клиничко искуство е дека ризикот за самоубиство може да се зголеми во раните фази од опоравувањето.

Познато е дека пациентите со историја на настани поврзани со суицид или оние кои имаат значаен степен на суицидални идеи пред започнување на третманот имаат поголем ризик за суицидални мисли или обиди за самоубиство и треба внимателно да се следат за време на терапијата. Мета-анализата на плацебо-контролирани клинички испитувања со антидепресиви кај возрасни пациенти со психијатриски нарушувања покажа зголемен ризик за суицидално однесување кај пациентите до 25 години третирани со антидепресиви во споредба со плацебо третираните.

При терапија со антидепресиви се препорачува внимателно следење на пациентите, посебно на оние со висок ризик и особено во раната фаза од третманот и по промена на дозата. На пациентите (и на оние кои се грижат за нив) треба да им се посочи потребата за следење на било какво клиничко влошување на состојбата, суицидално однесување или мисли, како и невообичаени промени во однесувањето и веднаш да побараат медицинска помош доколку се појават овие симптоми.

Со оглед на можноста за суицид, особено на почетокот на терапијата, за да се избегне можноста за предозирање, на пациентот треба да му се даде најмалата количина на Мирзатен филм-обложени таблети.

Депресија на коскената срж

За време на терапијата со миртазапин беше забележана депресија на коскената срж која вообичаено се манифестира како гранулоцитопенија или агранулоцитоза. Реверзибилна агранулоцитоза беше забележана како ретка појава во клиничките студии со миртазапин. Во пост-маркетиншкиот период беа забележани многу ретки случаи на агранулоцитоза со употреба на миртазапин, претежно реверзибилни, но во некои случаи и со фатален исход. Случаите со фатален исход претежно се однесуваа на пациенти над 65 годишна возраст. Лекарот треба да внимава на симптомите како што се: покачена телесна температура, болки во грлото, стоматитис или други знаци на инфекција. Доколку се појават вакви симптоми, терапијата треба да се прекине и да се направи крвна слика.

Жолтица

Доколку се појави жолтица, терапијата треба да се прекине.

Состојби при кои е потребен надзор

Внимателно дозирање, како и редовно и внимателно следење е неопходно кај пациенти со:

- Епилепсија и органски мозочен синдром: Иако клиничкото искуство покажува дека епилептичните напади се ретки за време на терапијата со миртазапин, како и со другите антидепресиви, потребно е претпазливо воведување на Мирзатен во терапијата кај пациентите со историја на напади. Третманот треба да се прекине кај сите пациенти кај кои ќе се појават напади или доколку се зголеми честотата на нападите.
- Хепатални нарушувања: По еднакратна перорална доза на миртазапин од 15 mg, клиренсот на миртазапин беше намален за приближно 35% кај пациентите со благи до умерени хепатални нарушувања, во споредба со лицата со нормална хепатална функција. Просечната концентрација на миртазапин во плазмата беше зголемена за приближно 55%.
- Ренални нарушувања: По еднакратна перорална доза на миртазапин од 15 mg кај пациенти со умерени (креатинин клиренс < 40 ml/min) и тешки (креатинин клиренс ≤ 10 ml/min) ренални нарушувања, клиренсот на миртазапин беше намален за приближно 30%.



1.3.1	Mirtazapine
SPC, Labeling and Package Leaflet	MK-Republic of North Macedonia

и 50%, соодветно, во споредба со нормални лица. Просечната концентрација на миртазапин во плазмата беше зголемена за околу 55% и 115%, соодветно. Не беа пронајдени значајни разлики кај пациентите со благи ренални нарушувања (креатинин клиренс < 80 ml/min) во споредба со контролната група.

- Кардијални заболувања, како што се нарушувања во спроводливоста, ангина пекторис и скорешен миокарден инфаркт, каде се препорачуваат нормални мерки на претпазливост и внимателна администрација на истовремената терапија.
- Низок крвен притисок.
- Дијабетес мелитус: Кај пациенти со дијабетес, антидепресивите можат да ја променат гликемичната контрола. Може да има потреба од прилагодување на дозата на инсулинот и/или пероралните хипогликемички се препорачува внимателно следење.

Како што е случај и со другите антидепресиви, треба да се има во предвид следното:

- При администрацијата на антидепресиви кај пациенти со шизофренија или други психотични пореметувања може да настане влошување на психотичните симптоми; параноидните мисли може да се интензивираат.
- При третман на депресивната фаза од биполарното растројство, може да премине во манична фаза. Потребно е внимателно следење на пациентите со историја на манија/хипоманија. Терапијата со миртазапин треба да се прекине кај секој пациент кој ќе влезе во манична фаза.
- Иако Мирзатен не предизвикува зависност, пост-маркетиншкото искуство покажува дека наглиот прекин на терапијата по долготрајна администрација може понекогаш да доведе до појава на симптоми на повлекување од терапија. Повеќето од тие симптоми се благи и само-ограничувачки. Најчесто забележани симптоми на повлекување од терапија се зашеметеност, агитација, анксиозност, главоболка и гадење. Иако беа забележани како симптоми на повлекување, треба да се има во предвид дека тие може да потекнуваат и од самата болест. Како што е препорачано во точка 4.2, се препорачува постепено прекинување на терапијата со миртазапин.
- Потребна е претпазливост кај пациенти со пореметувања во уринирањето, како што е хипертрофија на простатата и кај пациенти со акутен глауком со тесен агол и зголемен интраокуларен притисок (иако веројатност за појава на проблеми одлекот Мирзатен е мала поради неговото многу слабо антихолинергично дејство).
- Акатизија/психомоторен немир: Употребата на антидепресиви беше поврзана со развој на акатизија која се карактеризира со субјективно непријатен или вознемирувачки немир и потреба за движење често поврзано со неспособност за мирно седење или стојење. Поголема е веројатноста ова да се случи во првите неколку недели од терапијата. Кај пациентите кај кои ќе се појават вакви симптоми, зголемувањето на дозата може да биде штетно.
- Случаи на пролонгација на QT интервалот, Torsade de Pointes, вентрикуларна тахикардија и ненадејна смрт се пријавени за време на пост-маркетиншката употреба на миртазапин. Најголемиот број на пријави настанаа во асоцијација со предозирање или кај пациенти со други ризик фактори за пролонгација на QT интервалот, вклучително истовремена употреба со лекови кои предизвикуваат пролонгација на QTс (погледнете во точка 4.5 и 4.9). Потребна е претпазливост кога миртазапин се препишува кај пациенти со познати кардиоваскуларни заболувања или фамилијарна историја на пролонгација на QT интервалот, и истовремена употреба со други лекови кои можат да предизвикаат пролонгација на QTс интервалот.

Хипонатремија

Хипонатремија, веројатно поради несоодветна секреција на антидиуретичниот хормон (SIADH), беше забележана многу ретко при употреба на миртазапин. Потребна е претпазливост кај ризичните пациенти, како што се постарите пациенти или пациентите кои истовремено земаат лекови за кои е познато дека предизвикуваат хипонатремија.



1.3.1	Mirtazapine
SPC, Labeling and Package Leaflet	MK-Republic of North Macedonia

Серотонински синдром

Интеракција со серотонергични активни супстанции: При истовремена употреба на селективни инхибитори на повторното превземање на серотонин (SSRI) со други серотонергични активни супстанции може да се појави серотонински синдром (погледнете во точка 4.5). Симптоми на серотонински синдром можат да бидат хипертермија, ригидност, миоклонус, автономна нестабилност со можни брзи флукуации на виталните знаци, промени во менталниот статус кои вклучуваат конфузија, иритабилност и екстремна агитација која прогредира до делириум и кома. Се препорачува претпазливост и внимателно клиничко следење кога овие активни супстанции се комбинираат со миртазапин. Доколку се појават вакви симптоми, треба да се прекине терапијата со миртазапин и да се започне со супортивен симптоматски третман. Од пост-маркетиншкото искуство, се смета дека серотонински синдром се јавува многу ретко кај пациентите третирани само со миртазапин (погледнете во точка 4.8).

Сериозни кутани несакани реакции

Следните несакани дејства се пријавени при употреба со миртазапин: сериозни кутани несакани реакции (SCARs), вклучитено Стивенс-Џонсонов синдром (SJS), токсична епидермална некролиза (TEN), реакција од лекот со еозинофилија и системски симптоми (DRESS), булезен дерматитис и еритема мултиформе, која може да биде живото-загрозувачка или фатална.

Доколку се појават знаци и симптоми кои сугерират на овие несакани реакции, терапијата со миртазапин треба веднаш да се повлече.

Доколку пациентот развие некоја од овие реакции при употреба на миртазапин, терапијата со миртазапин не смее повторно никогаш да се започне кај овој пациент.

Постари пациенти

Постарите пациенти често се поподложни, особено во поглед на несаканите дејства од анти-депресивите. За време на клиничкото истражување со миртазапин, несаканите дејства не беа забележани почесто кај постарите пациенти отколку во другите возрастни групи.

Посебни информации за некои од помините супстанции

Миртазапин содржи лактоза. Пациентите со ретки наследни проблеми на интолеранција на галактоза, Ларр лактаза дефициенција или глукозно-галактозна малапсорпција, не треба да го земаат овој лек.

4.5 Интеракции со други лекови или други форми на интеракции

Фармакодинамски интеракции

- Не се препорачува употреба на миртазапин заедно со MAO инхибитори или во текот на две недели по прекилот на терапијата со MAO инхибитори. Исто така, околу две недели треба да поминат за да може да се започне со терапија со MAO инхибитори кај пациенти кои биле на терапија со миртазапин (погледнете во точка 4.3).
- Дополнително на тоа, како што е случај и со SSRI антидепресивите, истовремената администрација со други серотонергични активни супстанции (L-триптофан, триптани, бупренорфин, трамадол, линезолид, метиленско плаво, SSRI, венлафаксин, литиум и кантарион – *Hypericum perforatum* – препарати) може да доведе до појава на дејства асоцирани со серотонин (серотонински синдром: погледнете во точка 4.4). Потребна е претпазливост и повнимателно клиничко следење кога овие активни супстанции се комбинираат со миртазапин.
- Миртазапинот може да ги зголеми седативните својства на бензодиазепините и на другите седативи (особено на повеќето антипсихотици, антихистамински H₁ антагонисти, опијати). Потребна е претпазливост кога овие лекови се препишуваат заедно со миртазапин.



1.3.1	Mirtazapine
SPC, Labeling and Package Leaflet	MK-Republic of North Macedonia

- Миртазапинот може да го зголеми депресивното дејство на алкохолот врз ЦНС. Затоа, пациентите треба да се советуваат да избегнуваат алкохолни пијалоци за време на терапијата со миртазапин.
- Дозите на миртазапин од 30 mg еднаш дневно предизвикаа мало, но статистички сигнификантно зголемување на INR кај лицата третирани со варфарин. Не може да се исклучи поизразено дејство при повисока доза на миртазапин, затоа се препорачува следење на INR при истовремена терапија на варфарин со миртазапин.
- Ризикот за пролонгација на QT интервалот и/или вентрикуларна аритмија (на пример Torsade de Pointes) може да се зголеми со истовремена употреба на лекови кои го пролонгираат QTc интервалот (на пример некои антипсихотици и антибиотици).

Фармакокинетски интеракции

- Карбамазепинот и фенитоинот, индуктори на CYP3A4, го зголемија клиренсот на миртазапин за приближно два пати, што резултираше, соодветно, со намалување на просечната концентрација на миртазапин во плазмата од 60% и 45%.. Кога карбамазепинот или некој друг индуктор на хепаталниот метаболизам (како рифампицин) ќе се додаде на терапијата со миртазапин, дозата на миртазапин треба да се зголеми. Доколку се прекине терапијата со овие лекови, може да има потреба од намалување на дозата на миртазапин.
- Истовремената администрација на силниот инхибитор на CYP3A4 кетоназол, соодветно ги зголеми максималното ниво во плазмата и AUC вредноста на миртазапин за приближно 40% и 50%..
- При истовремена администрација на циметидин (слаб инхибитор на CYP1A2, CYP2D6 и CYP3A4) со миртазапин, просечната концентрација на миртазапинот во плазмата може да се зголеми за повеќе од 50%. Потребна е претпазливост и дозата треба да се намали при истовремена администрација на миртазапин со силни CYP3A4 инхибитори, HIV протеаза инхибитори, азолни антифунгални лекови, еритромицин, циметидин или нефазодон.
- Студиите за интеракции не покажаа значајни фармакокинетски дејства при истовремена терапија на миртазапин со пароксетин, амитриптилин, рисперидон или литиум.
- Педијатриска популација
- Студиите за интеракции се изведени само кај возрасни.

4.6 Плодност, бременост и доење

Бременост

Ограничените податоци за употребата на миртазапин кај бремени жени не укажуваат на зголемен ризик за конгенитални малформации. Студиите кај животни не покажаа клинички значајни тератогени дејства, сепак беше забележана токсичност при развојот (погледнете во точка 5.3).

Епидемиолошките податоци покажаа дека употребата на SSRI антидепресивите во бременоста, особено во одмината бременост, можат да го зголемат ризикот за перзистентна пулмонална хипертензија кај новороденчето (PPHN). Иако нема студии кои ја испитуваат поврзаноста на PPHN со терапијата со миртазапин, овој можен ризик не може да се исклучи земајќи го во предвид поврзаниот механизам на дејство (зголемување на концентрациите на серотонин).

Се препорачува претпазливост при препишување на лекот кај бремени жени. Доколку Мирзатен се употребува до породувањето или кратко пред тоа, се препорачува постнатално следење на новороденчето заради можни дејства од прекилот на терапијата.

Доење

Студиите кај животни и ограничените податоци кај луѓето покажаа дека миртазапинот се излачува во мајчиното млеко само во мали количини. Одлуката дали да се продолжи/прекине



1.3.1	Mirtazapine
SPC, Labeling and Package Leaflet	MK-Republic of North Macedonia

доењето или да се продолжи/прекине терапијата со Мирзатен треба да се донесе земајќи ја во предвид користа од доењето за детето и користа од терапијата со Мирзатен за жената.

Плодност

Не-клиничките студии за репродуктивна токсичност кај животни не покажаа никакви дејства врз плодноста.

4.7 Влијание врз способноста за возење или за ракување со машини

Мирзатенот има мало до умерено влијание врз способноста за возење и ракување со машини. Може да ја наруши концентрацијата и реактивноста (особено на почетокот на терапијата). Кога се под влијание, пациентите треба да одбегнуваат извршување на потенцијално опасни задачи за кои е потребна реактивност и добра концентрација, како што се возење на моторни возила или ракување со машини.

4.8 Несакани дејства

Кај пациентите со депресија постојат бројни симптоми кои се поврзани со самата болест. Затоа понекогаш е тешко да се процени кои симптоми се резултат на самата болест, а кои на терапијата со Мирзатен.

Резиме на безбедносниот профил

Најчести несакани дејства кои се појавија кај повеќе од 5% од пациентите третирани со миртазапин во рандомизирани плацебо-контролирани испитувања (погледнете подолу) се поспаност, седација, сува уста, покачена телесна тежина, зголемување на апетитот, зашеметеност и замор.

При терапија со миртазапин пријавени се: сериозни кутани несакани реакции (SCARs), вклучително Стивенс-Џонсонов синдром (SJS), токсична епидермална некролиза (TEN), реакции од лекот со еозинофилија и системски симптоми (DRESS), булозен дерматитис и еритема мултиформе, (погледнете во точка 4.4).

Табеларен приказ на несакани дејства

Сите рандомизирани плацебо-контролирани испитувања кај пациентите (вклучувајќи и други индикации освен мајорна депресија) беа одредувани за несакани дејства на миртазапин. Мета-анализата вклучи 20 испитувања, со планирано времетраење на терапијата до 12 недели, со 1501 пациенти кои примаа дози на миртазапин до 60 mg и 850 пациенти кои примаа плацебо. Продолжените фази од овие испитувања беа исклучени со цел да се одржи компарабилноста со плацебо.

Во Табела 1 е прикажана категоризираната инциденца на несакани дејства кои се појавија за време на клиничките испитувања статистички сигнификантно почесто за време на терапијата со миртазапин во споредба со плацебо и несакани дејства од спонтани извештаи. Честотата на несаканите дејства од спонтаните извештаи се базира на стапката на известување од овие настани во клиничките испитувања. Честотата на несакани дејства од спонтаните извештаи со миртазапин за кои не беа забележани случаи во рандомизирани плацебо контролирани студии со пациенти беше класифицирани како 'непозната'.

Табела 1. Несакани дејства на миртазапин



1.3.1	Mirtazapine
SPC, Labeling and Package Leaflet	MK-Republic of North Macedonia

Група на системи на органи	Многу чести (≥1/10)	Чести (≥1/100 до <1/10)	Помалку чести (≥1/1,000 до <1/100)	Ретки (≥1/10,000 до <1/1,000)	Непозната честота
Нарушувања на крвта и лимфниот систем					депресија на коскената срж (гранулоцитопенија, агранулоцитоза, апластична анемија, тромбоцитопенија) Еозинофилија
Ендокрини нарушувања					Несоодветна секреција на антидиуретичниот хормон, Хиперпролактинемија (и слични симптоми, на пример галактореа и гинекомастија)
Нарушувања на метаболизмот и исхраната	Зголемена телесна тежина ¹ , Зголемување на апетитот ¹				Хипо-натремија
Психијатриски нарушувања		Абнормални сонисшта Конфузија Анксиозност ^{2, 5} Несоница ^{3, 5}	Ноќни кошмари ² Манија Агитација ² Халусинации Психомоторен немир (вклучувајќи акатизија, хиперкинезија)	Агресија	Суицидални идеи ⁶ Суицидално однесување ⁶ Сомнабулизам
Нарушувања на нервниот систем	Поспаност ^{1, 4} Седација ^{1, 4} Главоболка ²	Летаргија ¹ Зашеметеност Тремор Амнезија ⁷	Парестезија ² Немирни нозе Синкопа	Миоклонус	Конвулзии (напади) Серотонински синдром Орална парестезија Дисартрија
Васкуларни нарушувања		Ортостатска хипотензија	Хипотензија ²		
Гастроинтестинални и нарушувања	Сува уста	Гадење ³ Дијареа ² Повраќање ² констипација ¹	Орална хипоестезија	Панкреатитис	Едем во устата Зголемено лачење на цлунка



1.3.1	Mirtazapine
SPC, Labeling and Package Leaflet	MK-Republic of North Macedonia

Група на системи на органи	Многу чести (≥1/10)	Чести (≥1/100 до <1/10)	Помалку чести (≥1/1,000 до <1/100)	Ретки (≥1/10,000 до <1/1,000)	Непозната честота
Хепато-билијарни нарушувања				Покачена активност на серумските трансаминази	
Нарушувања на кожата и поткожното ткиво		Егзантем ²			Стивенс-Џонсон синдром Булозен дерматитис Еритема мултиформе Токсична епидермална некролиза Реакции на лекот со еозинофилија и системски симптоми (DRESS)
Мускулно-скелетни нарушувања и нарушувања на сврзното ткиво		Артралгија Мијалгија Болка во грбот ¹			Рабдомиолиза
Ренални и уринарни нарушувања					Уринарна ретенција
Нарушувања на репродуктивниот систем и градите					Пријапизам
Општи нарушувања и состојби на местото на администрација		Периферен едем ¹ Замор			Генерализиран едем Локализиран едем
Испитувања					Зголемено ниво на креатинин киназа

¹ Во клиничките испитувања овие настани се појавија статистички сигнификантно почесто за време на терапијата со миртазапин во споредба со плацебо.

² Во клиничките испитувања овие настани се појавија почесто за време на терапијата со плацебо во споредба со миртазапин, сепак не беше статистички сигнификантно почесто.

³ Во клиничките испитувања овие настани се појавија статистички сигнификантно почесто за време на терапијата со плацебо во споредба со миртазапин.

⁴ Намалувањето на дозата вообичаено не води до помала поспаност/седација, но може да ја намали ефикасноста на антидепресивот.

⁵ По терапија со антидепресиви, вообичаено може да дојде до појава на анксиозност и несоница (што може да бидат симптоми на депресија) или нивно влошување. При терапија со миртазапин, беше забележана појава на анксиозност или несоница или нивно влошување.

⁶ За време на терапијата со миртазапин или рано по прекинот на терапијата, беа забележани случаи на суицидални идеи и однесувања (погледнете во точка 4.4).



1.3.1	Mirtazapine
SPC, Labeling and Package Leaflet	MK-Republic of North Macedonia

⁷ Во најголем број на случаи состојбата на пациентите се подобри по повлекување на лекот од терапија.

При лабораториските мерења во клиничките испитувања, беа забележани минливи зголемувања на трансаминазите и гама-глутамилтрансфераза (сепак, не беше забележана статистички сигнификантно поголема честота на поврзаните несакани дејства со миртазапин наспроти плацебо).

Педијатриска популација

Следните несакани дејства беа често забележани во клиничките испитувања кај децата: покачување на телесната тежина, уртикарија и хипертриглицеридемија (погледнете и во точка 5.1).

Пријавување на несакани дејства

Пријавувањето на несаканите дејства регистрирани по пуштање на лекот во промет е од голема важност. На овој начин се обезбедува континуирано следење на користа наспроти ризикот од употребата на лекот. Здравствените работници може да го пријават секој сомнеж за несакано дејство од лекот во Националниот центар за фармаковигиланца при Агенцијата за лекови и медицински средства (ул.Св.Кирил и Методиј бр.54 кат 1) или по електронски пат преку веб страната на Агенцијата <http://malmed.gov.mk/>

4.9 Предозирање

Симптоми

Постоечкото искуство во однос на предозирање само со миртазапин покажува дека симптомите се вообичаено благи. Беше забележана депресија на централниот нервен систем со дезориентираниост и продолжена седација, заедно со тахикардија и блага хипертензија или хипотензија. Сепак, постои можност за посериозни исходи (вклучувајќи и фатални) при дози многу повисоки од терапевската доза, особено при мешани предозирања. Во овие случаи пролонгацијата на QT интервалот и Torsade de Pointes исто така се пријавени.

Терапија Доколку дојде до предозирање потребна е соодветна симптоматска и супортивна терапија за виталните функции. Потребно е да се спроведе следење со ЕКГ. Може да се употреби активен јаглен или гастрична лаважа.

Педијатриска популација

Во случај на предозирање кај педијатриска популација потребно е да се превземат соодветните дејства како што е наведено за возрасни.

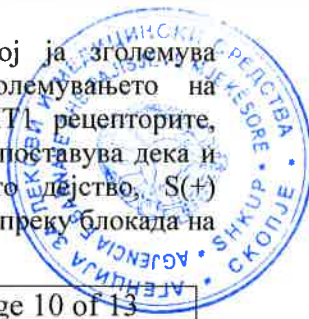
5. ФАРМАКОЛОШКИ ПОДАТОЦИ

5.1 Фармакодинамика

Фармакотерапевтска група: психоаналептици, други антидепресиви, АТС код: N06AX11.

Механизам на дејство/фармакодинамиски дејства

Миртазапинот е пресинаптичен α_2 -антагонист со централно дејство кој ја зголемува централната норадренергична и серотонергична невротрансмисија. Зголемувањето на серотонергичната невротрансмисија е специфично посредувано преку 5-HT₁ рецепторите, затоа што 5-HT₂ и 5-HT₃ рецепторите се блокирани од миртазапин. Се претпоставува дека и двата енантиомери на миртазапинот допринесуваат за антидепресивното дејство. S(+) енантиомерот преку блокада на α_2 и 5-HT₂ рецепторите и R(-) енантиомерот преку блокада на 5-HT₃ рецепторите.



1.3.1	Mirtazapine
SPC, Labeling and Package Leaflet	MK-Republic of North Macedonia

Клиничка ефикасност и безбедност

Хистаминското H1-антагонистичко дејство на миртазапинот е поврзано со неговите седативни својства. Нема антихолинергично дејство и во терапевтски дози особено нема дејство врз кардио-васкуларниот систем.

Дејството на миртазапин врз QTc интервалот беше проценето во рандомизирана, плацебо и моксифлоксацин контролирана клиничка студија која вклучи 54 здрави волонтери кои употребија регуларна доза од 45 mg и супра-терапевтска доза од 75 mg. Линеарно e-max моделирање сугерираше дека пролонгацијата на QTc интервалите остана под прагот на клинички значајна пролонгација (погледнете во точка 4.4).

Педијатриска популација

Двете рандомизирани, двојно слепи, плацебо контролирани испитувања кај деца на возраст помеѓу 7 и 18 години со мајор депресија (n = 259) со употреба на флексибилна доза во првите 4 недели (15 – 45 mg миртазапин) проследено со фиксна доза (15, 30 или 45 mg миртазапин) во тек на уште 4 недели, не успеаа да покажат значајни разлики помеѓу миртазапин и плацебо на примарната и сите секундарни мерни точки. Значајно зголемување на телесната тежина ($\geq 7\%$) беше забележано кај 48,8% од лицата третирани со миртазапин во споредба со 5,7% во плацебо групата. Уртикарија (11,8% наспроти 6,8%) и хипертриглицеридемија (2,9% наспроти 0%) беа исто така често забележани.

5.2 Фармакокинетика

Абсорпција По перорална администрација на Мирзатен, активната супстанција миртазапин брзо и добро се апсорбира (биорасположивост $\approx 50\%$), со достигнување на максимално ниво во плазмата по приближно два часа.

Храната нема влијание врз фармакокинетиката на миртазапинот.

Дистрибуција

Врзувањето на миртазапин за протеините во плазмата е приближно 85%.

Биотрансформација

Главни патишта на биотрансформација се деметилација и оксидација, проследени со конјугација. *In vitro* податоците од црнодробните микрозоми кај луѓето покажуваат дека цитохром P450 ензимите CYP2D6 и CYP1A2 се вклучени во формирањето на 8-хидрокси метаболитот на миртазапин, додека CYP3A4 се смета дека е одговорен за формирањето на N-деметил и N-оксид метаболити. Деметил метаболитот е фармаколошки активен и се чини дека има ист фармакокинетски профил како супстанцијата од која потекнува.

Елиминација

Миртазапин екстензивно се метаболизира и елиминира по пат на урина и фецес во период од неколку дена. Средниот полу-живот на елиминација е 20–40 часа; подолг полу-живот на елиминација, до 65 часа, понекогаш е забележан како и пократок полу-живот на елиминација кој е забележан кај помлади луѓе. Полу-животот на елиминација е доволен за да оправда еднаш дневно дозирање. Рамнотежната состојба се достигнува по 3 до 4 дена, по што не постои понатамошна акумулација.

Линеарност/не-линеарност

Миртазапин демонстрира линеарна фармакокинетика во опсег на препорачаното дозирање.

Посебни популации



1.3.1	Mirtazapine
SPC, Labeling and Package Leaflet	MK-Republic of North Macedonia

Клиренсот на миртазапинот може да се намали како резултат на ренални или хепатални нарушувања.

5.3 Предклинички податоци за сигурноста

Предклиничките податоци не покажаа посебна опасност за луѓето врз основа на конвенционалните студии за безбедна фармакологија, токсичност при повторено дозирање, генотоксичност, канцерогеност репродуктивна и развојна токсичност. Во студиите за испитување на репродуктивна токсичност кај стаорци и зајаци, не беа забележани тератогени дејства. При двократно системско изложување во споредба со максималното терапевско изложување кај луѓето, беше забележано зголемување на постимплантацискиот губиток, намалување на родилните тежини на младенчињата и намалување на преживувањето за време на првите три дена од доењето кај стаорците.

Не беше утврдена генотоксичност на миртазапинот во серијата на тестови за мутација на гени и оштетување на хромозомите и ДНК. Се смета дека туморите на тироидната жлезда пронајдени во студијата за испитување на канцерогеност кај стаорци и хепатоцелуларните неоплазми пронајдени во студијата за испитување на канцерогеност кај глувци се специфични за видот, негенотоксични одговори поврзани со долготрајна терапија со високи дози на индуктори на хепаталните ензими.

6. ФАРМАЦЕВТСКИ ПОДАТОЦИ

6.1 Листа на екципиенси

Јадро на таблетата:

лактоза монохидрат
целулоза во прав (E460)
натриум скроб гликолат (тип А)
прежелатинизиран скроб
колоидна безводна силика (E551)
магнезиум стеарат (E572)

Филм обвивка на таблетите од 30 mg:

хипромелоза (E464)
титаниум диоксид (E171)
црвен железо оксид (E172)
жолт железо оксид (E172)
талк (E553b)
макрогол 6000

Филм обвивка на таблетите од 45 mg:

хипромелоза (E464)
титаниум диоксид (E171)
талк (E553b)
макрогол 6000

6.2 Инкомпатибилности

Не е применливо.

6.3 Рок на употреба



1.3.1	Mirtazapine
SPC, Labeling and Package Leaflet	MK-Republic of North Macedonia

5 години.

6.4 Начин на чување

Нема потреба од посебни услови на чување за овој лек.

6.5 Пакување

Блистер (Al фолија, PVC/PVDC бела фолија): 30 филм-обложени таблети (3 блистери со по 10 таблети), во кутија.

6.6 Упатство за употреба

Без посебни барања.

Секој неискористен медицински производ или отпаден материјал треба да се отстрани во согласност со локалните барања.

7. ПОДАТОЦИ ЗА НОСИТЕЛОТ НА РЕШЕНИЕТО ЗА ПРОМЕТ

КРКА-ФАРМА ДООЕЛ Скопје, ул. Христо Татарчев-1, број 101, 1000 Скопје, Република Северна Македонија

8. БРОЈ НА РЕШЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ ВО ПРОМЕТ

30 mg: 15-8089/14

45 mg: 15-8088/14

9. ДАТУМ НА ПРВОТО РЕШЕНИЕ/ОБНОВА ЗА СТАВАЊЕ ВО ПРОМЕТ

Датум на првото решение: 20.01.2005

Датум на последната обнова: 16.02.2015

10. ДАТУМ НА ПОСЛЕДНАТА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ

Ноември 2023

