

## ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ

### 1. ИМЕ НА ЛЕКОТ

CALIXTA/КАЛИКСТА 30 mg филм-обложени таблети  
mirtazapine

### 2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

КАЛИКСТА 30 mg филм-обложена таблета содржи 30 mg миртазапин.

Експципиенси со познат ефект:

Една КАЛИКСТА 30 mg филм-обложена таблета содржи 88,8 mg лактоза монохидрат.

*За целокупниот состав на помошните супстанции видете го поглавјето 6.1. ЛИСТА НА ЕКСЦИПИЕНСИ*

### 3. ФАРМАЦЕВТСКА ФОРМА

Филм-обложена таблета.

КАЛИКСТА 30 mg филм-обложената таблета е црвено-кафеава, елипсовидна, биконвексна филм-обложена таблета со разделна линија на едната страна. Таблетата може да се подели на еднакви дози.

### 4. КЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ

#### 4.1 ТЕРАПЕВТСКИ ИНДИКАЦИИ

Миртазапинот е индициран за лекување на тешки депресији кај возрасни лица.

#### 4.2 ДОЗИРАЊЕ И НАЧИН НА УПОТРЕБА

Дозирање

Возрасни

Ефикасната дневна доза вообичаено е помеѓу 15 и 45 mg.

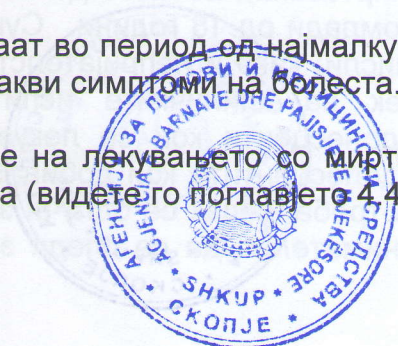
Лекувањето започнува со доза од 15 или 30 mg.

Миртазапинот почнува да го покажува својот ефект главно по 1 до 2 седмици од лекувањето. Лекувањето со соодветна доза би требало да резултира со позитивен одговор во рамките на 2 до 4 седмици. Ако резултатот од лекувањето не е задоволувачки, тогаш дозата може да се зголеми до најголемата препорачана доза. Ако нема соодветен ефект во рамките на понатамошните 2 до 4 седмици, тогаш лекувањето треба да се прекине.

Болните со депресија мора да се лекуваат во период од најмалку 6 месеци за да се обезбеди повеќе да немаат никакви симптоми на болеста.

Се препорачува постепено прекинување на лекувањето со миртазапин за да се избегнат симптоми на апстиненција (видете го поглавјето 4.4).

*Постари болни*



*Handwritten signature*

Почетната доза е еднаква на онаа како кај возрасните. Кај постари болни дозата треба да се зголемува под строг надзор, за да се постигне задоволувачки и сигурен клинички одговор.

#### *Болни со нарушена функција на бубрезите*

Кај болни со средна до тешко нарушена функција на бубрезите (со клиренс на креатининот  $< 40 \text{ ml/min}$ ), излучувањето на миртазапин може да биде намалено. Тоа треба да се има во предвид при пропишување на миртазапин на оваа група на болни (видете го поглавјето 4.4).

#### *Болни со нарушена функција на црниот дроб*

Кај болни со нарушена функција на црниот дроб излучувањето на миртазапин може да биде намалено, што треба да се има во предвид при пропишување на миртазапин, особено кај болни со тешко оштетување на црниот дроб, бидејќи не постојат клинички испитувања кај оваа група на болни (видете го поглавјето 4.4).

#### *Педијатриска популација*

Миртазапин не смее да се применува кај деца и адолесценти помлади од 18 години, затоа што делотворноста не била докажана во тек на две краткотрајни клинички испитувања (видете го поглавјето 5.1) и заради безбедносни причини (видете го поглавјето 4.4, 4.8 и 5.1).

#### Начин на примена

Миртазапинот има полувреме на елиминација од 20 до 40 часа и затоа е соодветен за примена еднаш дневно. Препорачливо е да го земате како еднократна доза пред ноќната почивка. Миртазапинот исто така може да се применува во две поделени дози (еднаш наутро и еднаш навечер, со тоа што поголемата доза треба да се земе навечер).

Таблетите се наменети за примена низ уста, со течност, така што ќе се проголтаат без џвакање.

### **4.3 КОНТРАИНДИКАЦИИ**

Преосетливост кон активната материја или кон некој од ексципиенсите наведени во поглавјето 6.1.

Контраиндицирана е истовремена примена со инхибитори на моноаминооксидазата (MAO) (видете го поглавјето 4.5).

### **4.4 МЕРКИ НА ПРЕТПАЗЛИВОСТ И ПОСЕБНИ ПРЕДУПРЕДУВАЊА**

#### Педијатриска популација

Миртазапин не смее да се применува во терапија кај деца и адолесценти помлади од 18 години. Суицидно однесување (обид за суицид и суицидни мисли) како и непријателство (изразена агресивност, противење и бес) во тек на клиничките испитувања почесто е забележано кај деца и адолесценти кои се лекувани со антидепресиви во однос на децата и адолесцентите кои добивале плацебо. Ако лекарот, во случај на клиничка потреба, сепак се одлучи за лекување со миртазапин, потребно е болниот внимателно да се следи за случај на појава на суицидни симптоми. Со

досегашните клинички испитувања не е докажана делотворноста и долготрајната нештетност на миртазапин кај деца и адолесценти помлади од 18 години во поглед на растот, развојот и созревањето.

#### Суицид/суицидни мисли или клиничко влошување

Депресијата е поврзана со зголемен ризик од појава на суицидни мисли, самоповредување и суицид (суицидни настани). Овој ризик постои додека не дојде до значајна ремисија на болеста. Со оглед на тоа што подобрувањето не мора да дојде во текот на првите неколку седмици од лекувањето или повеќе, болните треба внимателно да се следат сè додека не дојде до подобрување. Општо клиничко искуство е ризикот од суицид да расте во раните фази на закрепнување.

Болните со историја на суицидни настани, или оние што покажуваат значителен степен на суицидни идеи пред почетокот на лекувањето, обично имаат поголем ризик од појава на суицидни мисли или обиди, па во текот на лекувањето треба внимателно да се следат. Мета-анализата на плацебо контролираните клинички испитувања на антидепресиви кај возрасни болни со психијатриски нарушувања покажала поголем ризик од суицидно однесување кај болни помлади од 25 години кои биле на терапија со антидепресиви во однос на оние кои добивале плацебо.

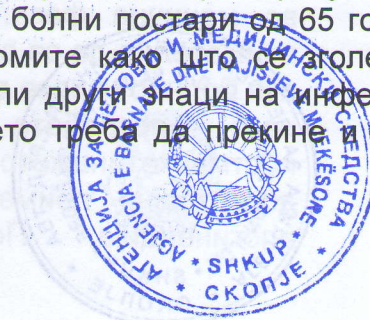
Потребно е внимателно да се надгледуваат болните на терапија со антидепресиви, особено оние со висок ризик, и тоа посебно на почетокот на терапијата и по промена на дозата. Болните (и негувателите на болните) треба да се предупредат на потребата од следење на појава на какво било клиничко влошување, суицидно однесување или размислување, како и невообичаени промени во однесувањето, и веднаш да побараат лекарски совет во случај на такви симптоми.

Со оглед на можноста за суицид, особено во почетокот на лекувањето, на болниот треба да му се даде само ограничен број на миртазапин таблети за да се намали ризикот од предозирање.

#### Депресија на коскената срж

Забележана е појава на депресија на коскената срж во текот на лекувањето со миртазапин таблети, која обично се манифестира као гранулоцитопенија или агранулоцитоза. Ретко е забележана реверзибилна агранулоцитоза при клинички испитувања со миртазапин. Во постмаркетиншкиот период многу ретко се забележани случаи на агранулоцитоза со миртазапин, главно од реверзибилна природа, но во некои случаи со смртен резултат. Смртните случаи најчесто се забележани кај болни постари од 65 години. Лекарот мора да обрне внимание на симптомите како што се зголемена температура, болки во грлото, стоматитис или други знаци на инфекција. Кога овие симптоми ќе се појават, лекувањето треба да прекине и да се провери крвната слика.

#### Жолтица



Во случај на појава на жолтица, лекувањето со миртазапин треба да се прекине.

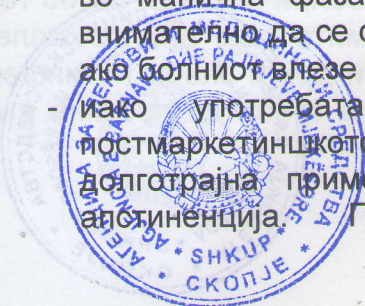
#### Состојби кај кои е потребен надзор

Внимателно дозирање, редовна и строга контрола потребна е кај болни со:

- епилепсија и органски синдром на мозокот. Иако клиничкото искуство покажува дека епилептичните напади се ретки во текот на лекувањето со миртазапин, лекувањето треба како и со другите антидепресиви да започне со претпазливост кај болни со епилепсија во анамнезата. Лекувањето треба да се прекине кај сите болни кај кои се јавиле напади или се зголемила нивната зачестеност.
- нарушена функцијата на црниот дроб. По еднократна орална доза од 15 mg миртазапин излучувањето на миртазапин е намалено за околу 35% кај болни со благо до средно тешко оштетување на црниот дроб, во споредба со лицата чија функција на црниот дроб е уредна. Просечната концентрација на миртазапин во плазмата се зголемила за околу 55%.
- нарушена функција на бубрезите. По еднократна орална доза од 15 mg миртазапин кај болни со средно тешко (клиренс на креатинин < 40 ml/min) и тешко (клиренс на креатинин  $\leq$  10 ml/min) оштетување на функцијата на бубрезите, излучувањето на миртазапин било намалено за околу 30% односно 50%, во споредба со здравите лица. Просечната концентрација на миртазапин во плазмата била зголемена за околу 55%, односно за 115%. Кај болни со благо оштетување на бубрежната функција (клиренс на креатинин < 80 ml/min) не се забележани значајни разлики во споредба со контролната група.
- болести на срцето, на пр. пречки во спроводливоста, ангина пекторис и неодамнешен инфаркт на миокардот, кај кои се потребни вообичаени мерки на претпазливост и внимателна примена на конкомитантни лекови.
- низок крвен притисок
- шеќерна болест. Кај болни со шеќерна болест антидепресивите можат да ја нарушат контролата на гликемијата. Потребно е внимателно следење и по потреба приспособување на дозите на инсулинот и/или оралните хипогликемици.

Како и кај другите антидепресиви, треба да се внимава на следното:

- кога применуваме антидепресиви кај болни со шизофренија или други психички нарушувања, затоа што може да дојде до влошување на психичките симптоми; параноидните мисли можат да се засилат.
- во текот на лекувањето на депресивната фаза на биполарното нарушување (манично-депресивна психоза), затоа што може да помине во манична фаза. Болните со историја на манија/хипоманија треба внимателно да се следат. Терапијата со миртазапин треба да се прекине ако болниот влезе во манична фаза.
- иако употребата на миртазапин не предизвикува зависност, постмаркетинското искуство покажува дека ненадејно прекинување по долготрајна примена може понекогаш да предизвика симптоми на абстиненција. Повеќето од тие реакции се благи и минливи. Меѓу



различните симптоми на апстиненција најчесто пријавувани се вртоглавица, агитација, анксиозност, мачнина и главоболка. Иако се наведени како симптоми на апстиненција, треба да се земе во предвид дека тие симптоми можат да произлегуваат и од основната болест. Како што е наведено во поглавјето 4.2, се препорачува постепено прекинување на терапијата со миртазапин.

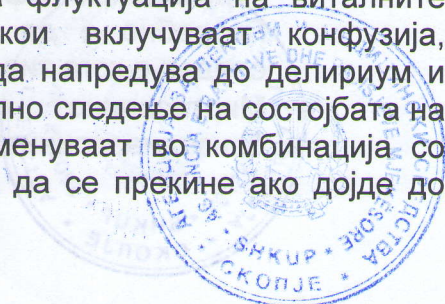
- потребна е претпазливост кај болни со пречки при уринирањето, на пр. со хипертрофија на простатата и кај болни со акутен глауком на тесен агол и зголемен интра-окуларен притисок (иако не би требало да се очекуваат пречки, затоа што лекот има многу слабо антихолинергично дејство).
- кај болни со акатизија/психомоторен немир, употребата на антидепресиви се поврзува со развој на акатизија, која се карактеризира со субјективно непријатен или стресен немир и потреба за движење, често придружена со неспособност за мирно седење или стоење. Веројатноста за појава на овие симптоми е поголема во првите неколку седмици од лекувањето. Кај болни кај кои ќе се развијат такви симптоми зголемувањето на дозата може да биде штетно.
- случаи на продолжување на QT интервалот, *torsades de pointes*, вентрикуларни тахикардии и ненадејна смрт, забележани се во текот на пост-маркетинското користење на миртазапин. Повеќето случаи кои се појавиле поврзани се со предозирање или со болни кои имаат други фактори на ризик за продолжување на QT интервалот, вклучувајќи истовремената употреба на лекови кои го продолжуваат коригираниот QT интервал (QTc) (видете ги поглавјата 4.5 и 4.9). Потребна е претпазливост при пропишување на миртазапин кај болни со позната кардиоваскуларна болест или со продолжување на QT интервалот во историјата на болеста, како и при истовремена употреба на други лекови кои го продолжуваат коригираниот QT интервал (Qtc).

#### Хипонатремија

Хипонатремија, веројатно предизвикана од несоодветно лачење на антидиуретски хормон, е многу ретко забележана во текот на примената на миртазапин. Потребна е претпазливост кај ризични болни како што се постари болни или болни кои истовремено се лекуваат со препарати за кои е познато дека предизвикаат хипонатремија.

#### Серотонински синдром

Интеракција со серотонергични активни материи: серотонинскиот синдром може да се јави кога селективните инхибитори на повторното преземање на серотонинот (SSRI) се користат истовремено со други серотонергични активни материи (видете го поглавјето 4.5). Симптоми на серотонинскиот синдром се хипертермија, мускулна ригидност, миоклонус, нестабилност на автономниот нервен систем со можна брза флукуација на виталните знаци, промени на менталниот статус кои вклучуваат конфузија, раздразливост и крајна агитација која може да напредува до делириум и кома. Потребна е претпазливост и повнимателно следење на состојбата на болните кога овие активни материи се применуваат во комбинација со миртазапин. Лекувањето со миртазапин мора да се прекине ако дојде до



појава на наведените симптоми и мора да се започне со симптоматско лекување. Од постмаркетинското искуство се гледа дека до серотонински синдром доаѓа многу ретко кај болни кои се лекуваат само со миртазапин (видете го поглавјето 4.8).

#### Тешки несакани дејства на кожата

Тешки кожни несакани реакции (engl. severe cutaneous adverse reactions, SCARs), вклучувајќи Стивенс-Johnson синдром (SJS), токсична епидермална некролиза (TEN), реакција на лекот со еозинофилија и системски симптоми (DRESS), булозен дерматитис и мултиформен еритем, кои може да бидат опасни по живот или смртоносни, пријавени се во врска со лекувањето со миртазапин.

Ако се појават знаци и симптоми кои укажуваат на овие реакции, употребата на лекот миртазапин треба веднаш да се прекине.

Доколку пациентот има развиено некоја од овие реакции со употреба на миртазапин, кај тој пациент никако не треба да се започне повторно лекување со миртазапин.

#### Постари болни

Постарите болни се често почувствителни, што особено се однесува на несаканите дејства од антидепресиви. Во текот на клиничките испитувања со миртазапин несаканите дејства не се забележани со поголема зачестеност кај постарите болни отколку кај другите возрасни групи.

Овој лек содржи лактоза. Болни со ретко наследно нарушување на неподнесување на галактоза, со недостаток на Лап-лактаза или со малапсорпција на глукоза и галактоза, не би требало да го земаат овој лек.

## **4.5 ИНТЕРАКЦИИ СО ДРУГИ ЛЕКОВИ И ДРУГИ ФОРМИ НА ИНТЕРАКЦИИ**

### **Фармакодинамични интеракции**

- Миртазапинот не смее да се применува истовремено со MAO-инхибитори, ниту во рамките на две седмици по престанување на лекувањето со MAO-инхибитори. Во обратен редослед, треба да поминат околу две седмици за болните лекувани со миртазапин да можат да бидат лекувани со MAO-инхибитори (видете го поглавјето 4.3). Освен тоа, како и со SSRI, истовремената примена со други серотонергични активни материи (L-триптофан, триптани, трамадол, линезолид, метиленско сино, SSRI, венлафаксин, литиум, кантарион или *Hypericum perforatum* и бупренорфин) може да предизвика несакан серотонински ефект (серотонински синдром: видете го поглавјето 4.4). Потребно е да се советува претпазливост и внимателно клиничко следење кога тие активни материи се комбинираат со миртазапинот.
- Миртазапинот може да го зголеми седативното дејство на бензодиазепините и на другите седативи (повеќето антипсихотици,



антихистамински H1 антагонисти, опиоиди) и треба да се биде внимателен при истовремена примена на овие лекови.

- Миртазапинот може да го зголеми депресивното дејство на алкохолот врз централниот нервен систем па на болните треба да им се препорача да избегнуваат консумирање на алкохол во текот на лекувањето со миртазапин.
- Миртазапинот во доза од 30 mg еднаш дневно предизвика мало, но статистички значајно зголемување на интернационално нормализираниот сооднос (INR) кај лица лекувани со варфарин. Бидејќи кај поголемите дози на миртазапин не може да се исклучи поизразен ефект, се препорачува следење на INR во случај на истовремено лекување со варфарин и со миртазапин.
- Ризикот од продолжување на QT-интервалот и/или вентрикуларна аритмија (на. пр. *torsades de pointes*) може да се зголеми со истовремена примена на лекови кои го продолжуваат коригираниот QT интервал (Qtc) (на пр. некои антипсихотици и антибиотици).

#### **Фармакокинетични интеракции**

Карбамазепинот и фенитоинот, индуктори на CYP3A4, скоро двојно го зголемија клиренсот на миртазапинот што како резултат имаше намалување на просечната концентрација на миртазапин во плазмата за 60%, односно за 45%. Кога карбамазепинот, или било кој друг индуктор на метаболизмот на црниот дроб (на пр. рифампицин) ќе се додаде на терапијата со миртазапин, може да се јави потреба од зголемување на дозата на миртазапин. Ако пак лекувањето со таков лек се прекине, може да има потреба од намалување на дозата на миртазапин.

Истовремената примена на кетоконазол, силен инхибитор на CYP3A4, ги зголеми максималните концентрации во плазмата за околу 40%, а површината под кривата (AUC) на миртазапин за околу 50%.

При истовремена примена на циметидин (слаб инхибитор на CYP1A2, CYP2D6 и CYP3A4) - со миртазапин, просечната вредност на концентрацијата на миртазапинот може да се зголеми за повеќе од 50%. Потребна е претпазливост и евентуално намалување на дозата кога миртазапин се применува истовремено со силни CYP3A4 инхибитори, инхибитори на HIV протеазата, азолни антимиотици, еритромицин, циметидин или нефазодон.

Испитувањата на интеракциите не открија никакви значајни фармакокинетични ефекти при истовремена примена на миртазапин со пароксетин, амитриптилин, рисперидон или литиум.

#### **Педијатриска популација**

Испитувањата на интеракциите спроведени се само кај возрасни лица.

## **4.6**

### **УПОТРЕБА ЗА ВРЕМЕ НА ПЛОДНОСТ, БРЕМЕНОСТ И ДООЕЊЕ**

#### **Бременост**



Ограничените податоци за употребата на миртазапинот кај бременни жени не укажуваат на зголемен ризик од појава на конгенитални малформации. Испитувањата кај животните не покажаа тератоген ефект кој би бил клинички релевантен, но забележана е токсичност во развојот на потомството (видете го поглавјето 5.3).

Епидемиолошките податоци покажуваат дека примената на инхибиторите на повторното преземање на серотонинот (SSRI) во текот на бременоста, особено во доцната бременост, може да го зголеми ризикот од перзистентна пулмонална хипертензија кај новороденчиња (PPHN). Иако, ниту една студија не ја проучувала поврзаноста на PPHN и на лекување со миртазапин, треба да се земе во предвид дека постои потенцијален ризик во однос на механизмот на реакцијата (зголемени вредности на серотонинот).

Потребна е претпазливост при пропишување на овој лек кај бременни жени. Ако таблетите миртазапин се применуваат до породувањето или недолго пред породувањето, тогаш се препорачува постнатално следење на новороденчето за на време да се забележат можните ефекти заради прекинување на терапијата.

#### **Доење**

Испитувањата кај животни и ограничените податоци од испитувањата кај луѓе покажуваат дека до излучување на миртазапин во мајчиното млеко доаѓа во многу мали количини. Одлуката за тоа дали да се продолжи или прекине доењето, или да се продолжи или прекине терапијата со миртазапин, треба да се донесе земајќи ја во предвид користа од доењето за детето, или користа од терапијата со миртазапин за мајката.

#### **Плодност**

Неклиничните студии на репродукциската токсичност кај животни не покажале какви било ефекти врз плодноста.

### **4.7 ВЛИЈАНИЕ ВРЗ СПОСОБНОСТА ЗА ВОЗЕЊЕ ИЛИ РАКУВАЊЕ СО МАШИНИ**

Таблетите миртазапин имаат мало или умерено влијание врз способноста за управување со возила и за ракување со машини. Миртазапинот може да ја наруши концентрацијата и будноста (особено во почетокот на лекувањето). Ако болниот ги почувствува наведените симптоми, тогаш треба да ги избегнува потенцијално опасните активности кои бараат будност и добра концентрација, како што е возење на моторни возила или ракување со машини.

### **4.8 НЕСАКАНИ ДЕЈСТВА**

Болните кои страдаат од депресија опишуваат бројни симптоми кои се поврзани со нивната основна болест. Затоа е тешко да се одреди кои симптоми се последица од болеста, а кои се последица од лекувањето со миртазапин.

## Резиме на безбедносниот профил

Најчесто забележани несакани дејства, кои се појавуваат кај повеќе од 5% болни лекувани со миртазапин при рандомизирани, плацебо контролирани испитувања (видете ја табелата), се сонливост, седација, сувост на устата, зголемување на апетитот и зголемување на телесната маса, вртоглавица и замор.

Извршена е анализа на сите рандомизирани, плацебо контролирани студии кај болни лекувани со миртазапин (вклучувајќи и други индикации со тешка депресија) заради евалуација на несаканите дејства. Мета-анализата опфатила 20 студии со планирано траење на лекувањето до 12 седмици, со 1501 болен (134 болнични години) кои добивале дози на миртазапин до 60 mg и 850 болни (79 болнични години) кои добивале плацебо. Продолжени фази на тие испитувања се исклучени за да се одржи споредливоста со плацебото.

Тешки кожни несакани реакции (SCARs), вклучувајќи Стивенс-Јонсон синдром (SJS), токсична епидермална некролиза (TEN), реакција на лекот со еозинофилија и системски симптоми (DRESS), булозен дерматитис и мултиформен еритем, пријавени се во врска со лекувањето со миртазапин. (видете го делот 4.4.)

Табелата 1 ја покажува категоризираната зачестеност на несакани дејства кои при клиничките испитувања се појавиле статистички значајно почесто во текот на лекувањето со миртазапин отколку со плацебо, со додаток на несакани дејства од спонтано пријавување. Зачестеноста на несаканите дејства од спонтаните пријавувања е врз основа на вредностите на пријавувањето на тие несакани дејства во клиничките испитувања. Зачестеноста на несаканите дејства од спонтаните пријавувања кои не биле забележани во рандомизираното, плацебо контролирано испитување кај болни лекувани со миртазапин, означена е како „непозната“.

**Табела 1. Несакани дејства од миртазапин**

Органски системи	Многу често (≥1/10)	Често (≥1/100 и <1/10)	Помалку често (≥1/1 000 и <1/100)	Ретко (≥1/10 000 до <1/1 000)	Непозната зачестеност (не може да се процени врз основа на достапните податоци).
Нарушувања на крвта и на лимфниот систем					Супресија на коскената срж (гранулоцитопенија, агранулоцитоза, апластична анемија, тромбоцитопенија) еозинофилија

Ендокрини нарушувања					Неадекватно лачење на антидиуретскиот хормон
Нарушувања на метаболизмот и на исхраната	Зголемување на телесната маса <sup>1</sup> Зголемен апетит <sup>1</sup>				Хипонатремија
Психијатриски нарушувања		Абнормални соншта Конфузија Анксиозност <sup>2, 5</sup> Несоница <sup>3, 5</sup>	Ноќни кошмари <sup>2</sup> Манија Агитација <sup>2</sup> Халуцинации Психомоторен немир (вкл. акатизија, хиперкинезија)	Агресивност	Суицидни размислувања <sup>6</sup> Суицидно однесување <sup>6</sup>
Нарушувања на нервниот систем	Сомноленција <sup>1, 4</sup> Седација <sup>1, 4</sup> Главоболка <sup>2</sup>	Летаргија <sup>1</sup> Вртоглавица Тремор амнезија <sup>7</sup>	Парестезија <sup>2</sup> Немир во нозете Синкопа	Миоклонус	Конвулзии (инсулти) Серотонински синдром Орална парестезија Дизартрија
Васкуларни нарушувања		Ортостатска хипотензија	Хипотензија <sup>2</sup>		
Нарушувања на дигестивниот систем	Сувост на устата	Мачнина <sup>3</sup> Пролив <sup>2</sup> Повраќање <sup>2</sup> Констипација <sup>1</sup>	Орална хипоестезија	Панкреатитис	Едем на уста Засилена саливација
Нарушувања на црниот дроб и на жолчката				Зголемени активности на серумските трансамини	
Нарушувања на кожата и на поткожното ткиво		Егзантем <sup>2</sup>			Стивенс-Џонсонов синдром Булозен дерматитис <i>Erythema multiforme</i> Токсична епидермална некролиза, <u>реакција на лекот со еозинофилија и системски симптоми (DRESS)</u>



Нарушувања на мускулно-скелетниот систем и на врзното ткиво		Артралгија Мијалгија Болка во грбот <sup>1</sup>			рамбдомиолиза
Нарушување на бубрезите и уринарниот систем					Уринарна ретенција
Општи нарушувања и реакции на местото на примена		Периферен едем <sup>1</sup> Замор			Сомнамбулизам Генерализирани едеми Локализирани едеми
Тестови					зголемена креатин киназа

<sup>1</sup> Во тек на клиничките испитувања тие несакани дејства биле статистички значајно позачестени во текот на лекувањето со миртазапин отколку со плацебо.

<sup>2</sup> Во тек на клиничките испитувања тие несакани дејства беа позачестени во текот на примената на плацебо отколку во текот на лекувањето со миртазапин, но не и статистички значајно позачестени.

<sup>3</sup> Во текот на клиничките испитувања тие несакани дејства беа статистички значајно позачестени во текот на лекувањето со плацебо отколку со миртазапин.

<sup>4</sup> N.B. намалување на дозата генерално не доведува до намалување на сомноленцијата/седацијата, но може да го загрози антидепресивниот ефект.

<sup>5</sup> Генерално, по лекувањето со антидепресиви можат да се развијат или да станат потешки немирот и несоницата (кои можат да бидат симптоми на депресија). Во текот на лекувањето со миртазапин, забележан е развој или влошување на немирот и несоницата.

<sup>6</sup> Забележани се случаи на суицидни мисли и суицидно однесување во текот на лекувањето со миртазапин, или брзо по прекинот на лекувањето (видете го поглавјето 4.4).

<sup>7</sup> Во повеќето случаи, пациентите се опоравиле откако престанале со земањето на лекот

Лабораториските анализи во текот на клиничките испитувања покажале минливи зголемувања на трансминазите и на гама-глутамил трансферазите (сепак, пропратните несакани дејства не се пријавувани статистички значајно почесто со миртазапин отколку со плацебо).

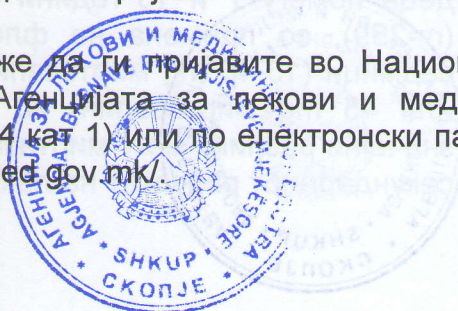
### Педијатриска популација

Следните несакани дејства се често забележани во тек на клинички испитувања кај деца: зголемување на телесната тежина, уртикарија и хипертриглицеридемија (исто така видете го поглавјето 5.1).

### Пријавување на сомневања за несакани дејства

По добивање на одобрението за лекот, важно е пријавувањето на сомневањата за неговите несакани дејства. Со тоа се овозможува континуирано следење на соодносот на користа и ризикот од лекот. Од здравствените работници се бара да го пријават секое сомневање за несакани реакции на лекот.

Несаканите реакции од лековите може да ги пријавите 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

Досегашното искуство од предозирање со миртазапин покажува дека симптомите обично се благи. Забележани се депресија на централниот нервен систем со дезориентација и продолжена седација, тахикардија и блага хипер- или хипотензија. Меѓутоа, постои можност за сериозни последици (вклучувајќи смртен резултат) кај дози кои се значително поголеми од терапевтските, особено при комбинирано предозирање со други лекови. Во овие случаи, продолжување на QT интервалот и *torsade de pointes* исто така се пријавувани.

Во случај на предозирање треба да се примени симптоматска терапија и терапија за одржување на животните функции. Потребно е следење на ЕКГ. Исто така, треба да се разгледа примената на активен јаглен или исплакнување на желудникот.

### 5. ФАРМАКОЛОШКИ ПОДАТОЦИ

#### 5.1 ФАРМАКОДИНАМИЈА

Фармакотерапевтска група: останати антидепресиви.

АТС ознака: N06AX11

#### Механизам на дејство/фармакодинамични ефекти

Миртазапинот е централно дејствувачки пресинаптички антагонист на  $\alpha_2$ -рецепторите кој ја зголемува централната норадренергична и серотонинергична невротрансмисија. Подобрувањето на серотонинергичната невротрансмисија е специфично посредувано преку 5-HT<sub>1</sub> рецепторите, затоа што 5-HT<sub>2</sub> и 5-HT<sub>3</sub> рецепторите се блокирани со миртазапинот. Се смета дека двата енантиомери на миртазапинот придонесуваат за неговиот антидепресивен ефект, S(+) енантиомерот со блокирање на  $\alpha_2$ - и 5-HT<sub>2</sub> рецепторите, а енантиомерот R(-) со блокирање на 5-HT<sub>3</sub> рецепторите.

#### Клиничка делотворност и безбедност

За седативниот ефект е одговорен антагонистичкиот ефект на миртазапинот врз хистаминските H<sub>1</sub>-рецептори. Миртазапинот нема скоро никаков антихолинергичен ефект, а во терапевтски дози има само ограничен ефект (на пр. ортостатска хипотензија) врз кардиоваскуларниот систем.

#### Педијатриска популација

Двете рандомизирани, двојно-слепи, плацебо контролирани испитувања кај деца помеѓу 7 и 18 години старост кои боледуваат од тешка депресија (n=259), со примена на флексибилно дозирање во текот на првите 4 седмици (15-45 mg миртазапин), по што следело фиксно дозирање (15, 30 или 45 mg миртазапин) во текот на следните 4 седмици, не покажаа значајни разлики меѓу миртазапинот и плацебото во однос на примарниот и секундарниот резултат на лекувањето. Значајно зголемување на телесната

маса ( $\geq 7\%$ ) е забележано кај 48,8% испитаници кои примале миртазапин во споредба со 5,7% испитаници кои примале плацебо. Исто така често се забележани уртикарија (11,8% наспроти 6,8%) и хипертриглицеридемија (2,9% наспроти 0%).

## 5.2 ФАРМАКОКИНЕТИКА

### Апсорпција

По орална примена миртазапинот брзо и добро се апсорбира (биорасположивоста му е околу 50%), и најголемите концентрации во плазмата се постигнуваат по приближно 2 часа. Внесувањето на храна нема никаков ефект врз фармакокинетиката на миртазапинот.

### Дистрибуција

Околу 85% од миртазапинот се врзува за протеините на плазмата.

### Биотрансформација

Главни патишта на биотрансформацијата се деметилација и оксидација, после што следи конјугација. *In vitro* податоците, добиени на човекови црnodробни микросоми, укажуваат дека цитохром P450 ензимите CYP2D6 и CYP1A2 се вклучени во создавањето на 8-хидрокси метаболити на миртазапинот, додека CYP3A4 е одговорен за создавањето на метаболитите N-деметил и N-оксид. Деметилираниот метаболит е фармаколошки активен и има ист фармакокинетички профил како активната материја.

Ефектот на миртазапин на QTc интервалот бил одреден во рандомизирано плацебо и моксифлоксацин контролирано клиничко испитување со вкупно вклучени 54 здрави испитаници кои земале редовна доза од 45 mg и супратераписка доза од 75 mg.

Линеарното е-макс моделирање покажало дека продолжување QTc интервалот останало под прагот за клинички значајно продолжување (види дел 4.4).

### Елиминација

Миртазапинот опсежно се метаболизира и елиминира преку урината и столицата во рамките на неколку дена. Просечната вредност на полувремето на елиминација е 20 до 40 часа. Забележано е и подолго полувреме на елиминација до 65 часа, односно пократко кое е откриено кај помлади мажи. Полувремето на елиминацијата на миртазапинот е доволно за да се овозможи еднократна примена на ден. Состојбата на динамична рамнотежа се постигнува по 3 до 4 дена, по што нема повеќе понатамошна акумулација.

### Линеарност/нелинеарност

Миртазапинот покажува линеарна фармакокинетика во рамките на препорачаните дози.

### Посебни популации на болни



Клиренсот на миртазапинот може да биде намален како последица на оштетување на функцијата на бубрезите или на црниот дроб.

### 5.3 ПРЕТКЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ ЗА СИГУРНОСТА

Претклиничките податоци, врз основа на вообичаените фармаколошки испитувања на безбедноста на примената, токсичноста на повторените дози, генотоксичноста, канцерогениот потенцијал, репродуктивната токсичност и развојот, не укажуваат на ризик од примена кај луѓето.

Во тек на испитувањата на репродуктивната токсичност кај стаорци и зајаци не се забележани тератогени ефекти. При примена на двојно поголеми дози од максималните терапевтски дози за човек, забележан е пораст на постимплантациски загуби, намалена телесна маса на потомството при раѓањето, како и намалено преживување на младите животни во текот на првите три дена од лактацијата кај стаорците.

Во серија на испитувања на мутација на гените и оштетување на хромозомите и ДНК, миртазапинот не се покажал генотоксичен. Во тек на испитувањата на карцерогеноста на миртазапинот е забележана поголема зачестеност на тумор на тироидната жлезда кај стаорци и на хепатоцелуларни тумори кај глувци. Анализата на резултатите покажала дека се работи за промени специфични за видот и за негенотоксични одговори на долготрајната примена на високи дози на индуктори на ензимите на црниот дроб.

## 6. ФАРМАЦЕВТСКИ ПОДАТОЦИ

### 6.1 ЛИСТА НА ЕКСЦИПИЕНСИ

лактоза монохидрат  
целулоза, микрокристална  
хидроксипропилцелулоза  
пченкарен скроб  
скроб, претходно гелиран  
силициум-диоксид, колоиден, безводен  
талк  
магнезиум стеарат.  
*Филм обвивка:*  
хипромелоза  
макрогол 6000  
титаниум диоксид (E171)  
талк  
железо оксид, црвен и жолт (E172).

### 6.2 ИНКОМПАТИБИЛНОСТ

Не се познати.

### 6.3 РОК НА УПОТРЕБА

2 години.



**6.4 НАЧИН НА ЧУВАЊЕ**

Да се чува на температура под 25°C.

**6.5 ПАКУВАЊЕ (ПРИРОДА И СОДРЖИНА НА ПАКУВАЊЕТО)**

30 (2x15) филм-обложени таблети во PVC/PVDC/Al блистер.

**6.6 УПАТСТВО ЗА УПОТРЕБА / РАКУВАЊЕ И ПОСЕБНИ МЕРКИ ЗА ОТСТРАНУВАЊЕ НА ЛЕКОТ**

-/-

**7. НОСИТЕЛОТ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ  
БЕЛУПО ДООЕЛ Скопје**

ул. 3-Македонска бригада бр.68, 1000 Скопје, Р. Македонија  
застапник на производителот Белупо, лекови и козметика а.д.  
Улица Даница 5, 48 000 Копривница, Хрватска

**8. БРОЈ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ**

КАЛИКСТА 30 mg филм-обложени таблети:11-5917/6

**9. ДАТУМ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ**

КАЛИКСТА 30 mg филм-обложени таблети:17.12.2018

**10. ДАТУМ НА ПОСЛЕДНА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ**

Мај, 2021

