

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Мирзатен таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 30 мг

Мирзатен таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 45 мг

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: мirtазапин.

Мирзатен таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 30 мг

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 30 мг мirtазапина.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: моногидрат альфа-лактозы (см. раздел 4.4.).

Мирзатен таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 45 мг

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 45 мг мirtазапина.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: моногидрат альфа-лактозы (см. раздел 4.4.).

Полный список вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Мирзатен таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 30 мг

Овальные, двояковыпуклые таблетки с насечкой на одной стороне, покрытые пленочной оболочкой оранжево-коричневого цвета. Таблетку можно разделить на равные дозы.

Мирзатен таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 45 мг

Овальные, двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1 Показания к применению

Лечение депрессивных эпизодов у взрослых.

4.2 Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Взрослые

Эффективная суточная доза обычно составляет от 15 мг до 45 мг; начальная доза - 15 мг или 30 мг.

Миртазапин обычно начинает действовать после 1 - 2 недель лечения. Лечение адекватной дозой должно приводить к достижению терапевтического эффекта в течение 2 - 4 недель. При недостаточном терапевтическом эффекте доза может быть увеличена до максимальной рекомендуемой дозы. При отсутствии эффекта в течение последующих 2 - 4 недель следует прекратить лечение.

Пациентов с депрессией следует лечить в течение достаточного периода, не менее 6 месяцев, чтобы убедиться в отсутствии симптомов.

Рекомендуется прекращать лечение миртазапином постепенно, чтобы избежать симптомов отмены (см. раздел 4.4).

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

Рекомендуемая доза такая же, как и для взрослых пациентов. Для достижения удовлетворительного эффекта и обеспечения безопасности увеличение дозы у пожилых пациентов следует проводить под тщательным врачебным контролем.

Нарушение функции почек

Клиренс миртазапина у пациентов с почечной недостаточностью умеренной и тяжелой степени может быть понижен (клиренс креатинина < 40 мл/мин). Это следует учитывать при назначении лекарственного препарата Мирзатен этой категории пациентов (см. раздел 4.4).

Нарушение функции печени

Клиренс миртазапина у пациентов с печеночной недостаточностью может быть понижен. Это следует учитывать при назначении лекарственного препарата Мирзатен этой категории пациентов, особенно при тяжелой печеночной недостаточности, поскольку действие препарата у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью не изучалось (см. раздел 4.4).

Дети и подростки младше 18 лет

Мирзатен не следует применять у детей и подростков до 18 лет, поскольку его эффективность в рамках двух краткосрочных клинических испытаний не была установлена (см. раздел 5.1), а также из соображений безопасности (см. разделы 4.4, 4.8 и 5.1).

Способ применения

Период полувыведения миртазапина составляет 20 - 40 часов. Следовательно, лекарственный препарат Мирзатен может приниматься один раз в сутки. Препарат желательно принимать в один прием перед сном. Также возможен прием лекарственного препарата Мирзатен двумя дробными дозами (один раз утром и один раз на ночь, более высокую дозу следует принимать на ночь).

Таблетки следует принимать внутрь, запивая жидкостью, глотать, не разжевывая.

4.3. Противопоказания

Гиперчувствительность к действующему веществу или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.

Одновременный прием миртазапина с ингибиторами моноаминоксидазы (МАО) (см. раздел 4.5).

4.4 Особые указания и меры предосторожности при применении

Дети

Мирзатен не должен применяться для лечения детей и подростков в возрасте до 18 лет. В рамках клинических испытаний суицидальное поведение (попытки суицида и суицидальные мысли) и враждебность (преимущественно агрессия, оппозиционное поведение и гнев) чаще наблюдались среди детей и подростков, которые получали антидепрессанты, нежели у пациентов, получавших плацебо. Если в связи с клинической необходимостью принято решение о начале лечения, пациент требует тщательного наблюдения на предмет появления суицидальных симптомов. Кроме того, не имеется достаточных данных о безопасности долгосрочного применения препарата у детей и подростков в отношении роста, созревания, когнитивного и поведенческого развития.

Суицид / суицидальные мысли или ухудшение клинического состояния

Депрессия связана с повышенным риском суицидальных мыслей, причинения себе увечий и суицида (суицидальных явлений). Риск сохраняется до наступления значимой ремиссии. Поскольку улучшение может не наступить в течение первых нескольких недель лечения и более, необходимо внимательно наблюдать за пациентами до наступления подобного улучшения. Общая клиническая практика показывает, что на ранних стадиях выздоровления риск совершения суицида может повышаться.

Пациенты с суицидальными явлениями в анамнезе или те пациенты, у которых до начала лечения в значительной степени присутствует суицидальное мышление, как известно, подвержены большему риску суицидальных мыслей или попыток самоубийства и должны находиться под тщательным наблюдением во время лечения. Мета-анализ плацебо-контролируемых клинических испытаний антидепрессантов у взрослых пациентов с психическими расстройствами показал повышенный риск суицидального поведения при приеме антидепрессантов по сравнению с плацебо у пациентов в возрасте младше 25 лет.

Терапию антидепрессантами должно сопровождать тщательное наблюдение за пациентами и, в частности, за пациентами, подверженными высокому риску, особенно в начале лечения и

после изменения дозы. Пациенты (и лица, осуществляющие уход или лечение) должны быть предупреждены о необходимости осуществлять контроль на предмет любого ухудшения клинического состояния, развития суицидального поведения или мыслей, а также необычных перемен в поведении, и незамедлительно обратиться к врачу при наличии таких симптомов.

Что касается вероятности совершения суицида, в частности, в начале лечения, для снижения риска передозировки пациентам следует выдавать только ограниченное количество таблеток, покрытых пленочной оболочкой, Мирзатен.

Угнетение функции костного мозга

В ходе применения миртазапина было зарегистрировано угнетение функции костного мозга, обычно проявляющееся в форме гранулоцитопении или агранулоцитоза. В рамках клинических исследований с использованием миртазапина были зарегистрированы редкие случаи обратимого агранулоцитоза. В пострегистрационный период были зарегистрированы очень редкие случаи возникновения агранулоцитоза, в основном, обратимого, но в некоторых случаях со смертельным исходом. Случаи со смертельным исходом в основном имели отношение к пациентам в возрасте старше 65 лет. Врач должен внимательно наблюдать за состоянием пациента на предмет возникновения таких симптомов, как лихорадка, боль в горле, стоматит или других признаков инфекции; при развитии подобных симптомов, следует прекратить лечение препаратом и провести анализ крови.

Желтуха

При развитии желтухи лечение должно быть прекращено.

Состояния, при которых необходим врачебный контроль

Тщательное дозирование, а также регулярный и тщательный мониторинг необходимы при применении препарата у пациентов с:

- Эпилепсией и органическими заболеваниями головного мозга: хотя клинический опыт показывает, что во время лечения миртазапином эпилептические припадки случаются редко, как и в случае других антидепрессантов, следует с осторожностью начинать терапию препаратом Мирзатен у пациентов, имеющих подобные припадки в анамнезе. При развитии у пациента припадков или в случае увеличения частоты приступов лечение следует прекратить.
- Печеночной недостаточностью: после однократного приема внутрь 15 мг миртазапина у пациентов с легкой и умеренной печеночной недостаточностью клиренс снижался примерно на 35 % по сравнению с клиренсом у пациентов с нормальной функцией печени. Средняя концентрация миртазапина в плазме крови повышалась примерно на 55 %.
- Почечной недостаточностью: после однократного приема внутрь 15 мг миртазапина у пациентов с умеренной (клиренс креатинина < 40 мл/мин) и тяжелой (клиренс креатинина ≤ 10 мл/мин) почечной недостаточностью клиренс миртазапина снижался примерно на 30 % и

50 %, соответственно, по сравнению с клиренсом у здоровых концентрация миртазапина в плазме крови повышалась на 55 % и 115 %, соответственно. Значимых различий у пациентов с умеренной почечной недостаточностью (клиренс креатинина < 80 мл/мин) по сравнению с контрольной группой не обнаружено.

- Такими сердечными заболеваниями, как нарушение проводимости, стенокардия и недавно перенесенный инфаркт миокарда, при которых следует принять обычные меры предосторожности и с осторожностью назначать сопутствующую лекарственную терапию.

- Низким артериальным давлением.

- Сахарным диабетом: у пациентов с сахарным диабетом антидепрессанты могут изменить гликемический контроль. Может потребоваться корректировка доз инсулина и/или пероральных гипогликемических препаратов, и рекомендуется тщательное врачебное наблюдение.

Как и в случае других антидепрессантов следует принять во внимание следующее:

- При назначении антидепрессантов пациентам с шизофренией или другими психическими расстройствами возможно обострение психических симптомов; могут усиливаться параноидальные мысли.

- При лечении депрессивной фазы маниакально-депрессивного психоза она может перейти в маниакальную фазу. Необходимо тщательно контролировать состояние пациентов с маниакальным / гипоманиакальным состоянием в анамнезе. Любому пациенту, который вступил в маниакальную фазу, следует прекратить прием миртазапина.

- Хотя лекарственный препарат Мирзатен и не вызывает привыкания, опыт пострегистрационного применения препарата показывает, что резкое прекращение лечения после его длительного применения иногда может приводить к развитию симптомов отмены. Большинство реакций отмены имеют легкую степень тяжести и проходят самостоятельно. Среди различных зарегистрированных симптомов отмены наиболее частыми являются головокружение, возбуждение, тревожность, головная боль и тошнота. Даже несмотря на то, что они были сообщены как симптомы отмены, следует понимать, что указанные симптомы могут быть связаны с основным заболеванием. Как указано в разделе 4.2, лечение миртазапином рекомендуется прекращать постепенно.

- Следует соблюдать осторожность при применении препарата у пациентов с нарушениями мочеиспускания, такими, как гипертрофия предстательной железы, и у пациентов с острой узкоугольной глаукомой и повышенным внутриглазным давлением (хотя вероятность возникновения проблем при приеме лекарственного препарата Мирзатен очень невелика из-за очень слабого антихолинергического действия данного лекарственного препарата).

- Акатизия / психомоторное возбуждение: использование антидепрессантов связано с развитием акатизии, характеризующейся субъективно неприятным или пугающим возбуждением и необходимостью двигаться, что часто сопровождается неспособностью сидеть или стоять спокойно. Наиболее вероятно возникновение такого состояния в течение первых нескольких недель лечения. Для пациентов, у которых развиваются такие симптомы, повышение дозы может иметь пагубные последствия.

- В пострегистрационный период применения мirtазапина сообщалось о случаях развития удлинения интервала QT, тахикардии по типу «пируэт», желудочковой тахикардии и внезапной смерти. Большинство сообщений было получено в связи с передозировкой или для пациентов с другими факторами риска удлинения интервала QT, включая сопутствующее применение лекарственных препаратов, удлиняющих интервал QT (см. разделы 4.5 и 4.9). Следует соблюдать осторожность при назначении мirtазапина пациентам с известным сердечно-сосудистым заболеванием или семейным анамнезом удлинения интервала QT, а также при применении в сочетании с другими лекарственными препаратами, которые, как предполагается, удлиняют интервал QT.

Серьезные кожные нежелательные реакции

Были получены сообщения о развитии серьезных кожных нежелательных реакций, связанных с применением лекарственных препаратов, содержащих мirtазапин, включая синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз, DRESS-синдром (лекарственная реакция с эозинофилией и системными симптомами), буллезный дерматит и полиморфную эритему. Данные нежелательные реакции могут представлять угрозу для жизни, в том числе приводят к летальному исходу.

В случае появления признаков и симптомов, указывающих на развитие этих реакций, следует немедленно прекратить прием препарата.

При развитии у пациента одной из вышеперечисленных серьезных кожных нежелательных реакций, лечение мirtазапином не следует возобновлять когда-либо.

Гипонатриемия

Сообщалось об очень редких случаях развития гипонатриемии на фоне приема мirtазапина, вероятно, в связи с неадекватной секрецией антидиуретического гормона (SIADH). Следует соблюдать осторожность при применении лекарственного препарата у пациентов, подверженных риску, например, у пациентов пожилого возраста или пациентов, одновременно получающих препараты, которые, как известно, могут являться причиной возникновения гипонатриемии.

Серотониновый синдром

Взаимодействие с веществами с серотонинергической активностью: серотониновый синдром может возникать при одновременном приеме селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС) и других веществ с серотонинергической активностью (см. раздел 4.5). Симптомы серотонинового синдрома могут включать гипертермию, ригидность, миоклонические судороги, расстройство вегетативной нервной системы с возможными быстрыми изменениями основных физиологических показателей, изменения ментального состояния, которые включают спутанность сознания, раздражительность и тревожное возбуждение крайней степени, прогрессирующие до делирия и комы. Рекомендуется соблюдать осторожность, а также осуществлять тщательный клинический мониторинг при приеме этих активных веществ в сочетании с миртазапином. При развитии подобных явлений следует прекратить лечение миртазапином и начать поддерживающую симптоматическую терапию. Опыт применения препарата в пострегистрационный период показывает, что серотониновый синдром у пациентов, получавших только миртазапин, наблюдался очень редко (см. раздел 4.8).

Пациенты пожилого возраста

При применении препарата у лиц пожилого возраста следует учитывать повышенную чувствительность к антидепрессантам у данной категории пациентов, особенно в плане развития нежелательных явлений. В ходе клинических исследований с применением миртазапина, нежелательные эффекты у пожилых пациентов регистрировались не чаще, чем в других возрастных группах.

Вспомогательные вещества

Пациентам с редко встречающейся наследственной непереносимостью галактозы, дефицитом лактазы или глюкозо-галактозной мальабсорбцией не следует принимать этот препарат.

4.5 Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Фармакодинамическое взаимодействие

- Миртазапин не следует принимать одновременно с ингибиторами МАО или в течение двух недель после прекращения терапии ингибиторами МАО. Также должно пройти около двух недель, прежде чем пациентам, получавшим миртазапин, можно будет начать прием ингибиторов МАО (см. раздел 4.3).
- Кроме того, как и в случае с СИОЗС, совместное применение с другими серотонинергическими активными веществами (L-триптофан, триптаны, бупренорфин, трамадол, бупренорфин / опиоиды, линезолид, метиленовый синий, СИОЗС, венлафаксин, препараты лития и зверобоя продырявленного – *Hypericum perforatum*) может привести к

возникновению связанных с действием серотонина нежелательных явлений (серотониновый синдром: см. раздел 4.4). Рекомендуется соблюдать осторожность, а также осуществлять тщательный клинический мониторинг при приеме этих активных веществ в сочетании с мirtазапином.

- Миртазапин может повышать седативные свойства бензодиазепинов и других седативных препаратов (в частности, большинства антипсихотиков, блокаторов гистаминовых рецепторов типа H₁, опиоидов). Следует проявлять осторожность при совместном назначении данных лекарственных препаратов с мirtазапином.

- Миртазапин может усиливать эффект алкоголя в плане угнетения ЦНС. Пациентам следует рекомендовать избегать принятия алкогольных напитков во время приема мirtазапина.

- Миртазапин в дозе 30 мг один раз в сутки вызывал небольшое, но статистически значимое увеличение международного нормализованного отношения (МНО) у пациентов, получавших варфарин. Поскольку при применении более высоких доз мirtазапина не может быть исключено проявление более выраженного воздействия, рекомендуется контролировать МНО в случае совместной терапии варфарином и мirtазапином.

- Риск удлинения интервала QT и/или развития желудочковой аритмии (например, тахикардии по типу «пируэт») может повышаться при одновременном применении с лекарственными препаратами, удлиняющими интервал QTc (например, некоторыми антипсихотиками и антибиотиками).

Фармакокинетическое взаимодействие

- Карбамазепин и фенитоин, индукторы CYP3A4, повышали клиренс мirtазапина примерно в два раза, что приводило к снижению средней концентрации мirtазапина в плазме крови на 60 % и 45 %, соответственно. При дополнении терапии мirtазапином приемом карбамазепина или любого другого индуктора печеночного метаболизма (например, рифампицина), доза мirtазапина может быть увеличена. При прекращении приема таких лекарственных препаратов может потребоваться снижение дозы мirtазапина.

- Совместное введение мощного ингибитора CYP3A4 кетоконазола увеличило максимальную концентрацию мirtазапина в плазме крови и AUC примерно на 40 % и 50 %, соответственно.

- При совместном применении циметидина (слабый ингибитор CYP1A2, CYP2D6 и CYP3A4) и мirtазапина средняя концентрация мirtазапина в плазме крови может повышаться более чем на 50 %. Следует соблюдать осторожность при таком назначении, а дозу препарата при комбинированном применении мirtазапина с мощными ингибиторами

СУРЗА4, ингибиторами протеазы ВИЧ, азоловыми противогрибковыми средствами, эритромицином, циметидином или нефазодоном, возможно, придется снизить.

- Исследования лекарственных взаимодействий не выявили соответствующих фармакокинетических эффектов при комбинированной терапии миртазапином и пароксетином, amitриптилином, риспериδοном или препаратами лития.

Дети

Исследования взаимодействия проводились только среди взрослых пациентов.

4.6 Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Ограниченные данные по применению миртазапина у беременных женщин не указывают на повышенный риск возникновения врожденных пороков развития. Исследования на животных не показали тератогенного действия, имеющего клиническое значение, однако была продемонстрирована онтогенетическая токсичность (см. раздел 5.3).

Эпидемиологические данные предполагают, что применение СИОЗС во время беременности, в частности, на последних сроках беременности, может повысить риск персистентной легочной гипертензии у новорожденных (ПЛГН). Хотя исследований, изучающих связь между ПЛГН и лечением миртазапином не проводилось, данный потенциальный риск нельзя исключить, принимая во внимание схожий механизм действия (повышение концентрации серотонина).

Следует проявлять осторожность при назначении препарата беременным женщинам. Если лекарственный препарат Мирзатен применяется вплоть до самых родов, или незадолго до них, рекомендуется послеродовое наблюдение за состоянием новорожденного для выявления возможных нежелательных эффектов после прекращения приема препарата.

Лактация

Исследования на животных и ограниченные данные, полученные для человека, показали, что миртазапин выделяется в грудное молоко в очень малых количествах. Решение о продолжении / прекращении кормления грудью или продолжении / прекращении терапии лекарственным препаратом Мирзатен должно быть принято с учетом пользы грудного вскармливания для ребенка и пользы терапии для женщины.

Фертильность

Доклинические исследования репродуктивной токсичности на животных не показали какого-либо влияния на фертильность.

4.7 Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Мирзатен оказывает несущественное или умеренное влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами.

Применение лекарственного препарата Мирзатен может привести к снижению концентрации и внимательности (особенно в начальной фазе лечения). Пациенты в период лечения должны избегать выполнения потенциально опасных задач, которые требуют внимательности и высокой концентрации, таких как управление транспортными средствами и работа с механизмами.

4.8 Нежелательные реакции

У пациентов с депрессией отмечается целый ряд симптомов, которые связаны с самим заболеванием. Именно поэтому иногда трудно определить, какие симптомы являются следствием самого заболевания, а какие - результатом приема лекарственного препарата Мирзатен.

Суммарный профиль безопасности

Наиболее частыми нежелательными реакциями, развивающимися у более, чем 5 % пациентов, получавших миртазапин в рамках рандомизированных плацебо-контролируемых испытаний (см. ниже), были сонливость, седативный эффект, сухость во рту, увеличение массы тела, повышение аппетита, головокружение и повышенная утомляемость.

Были получены сообщения о развитии серьезных кожных нежелательных реакций, включая синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз, DRESS-синдром (лекарственная реакция с эозинофилией и системными симптомами), буллезный дерматит и полиморфная эритема (см. раздел 4.4).

Все рандомизированные плацебо-контролируемые исследования на пациентах (включая показания кроме тяжелого депрессивного расстройства) были проанализированы на предмет развития нежелательных реакций на миртазапин. Мета-анализ охватывал 20 испытаний с запланированной продолжительностью лечения до 12 недель, включавших 1501 пациента (134 человеко-года), получавших дозы миртазапина до 60 мг, и 850 пациентов (79 человеко-лет), получавших плацебо. Продленные фазы этих испытаний были исключены из анализа, чтобы сохранить сопоставимость с плацебо.

В Таблице 1 приведены классифицированные по частоте возникновения нежелательные реакции, которые в рамках клинических испытаний при лечении миртазапином развивались со статистически значимой большей частотой, по сравнению с применением плацебо, дополненные нежелательными реакциями, описанными в спонтанных сообщениях. Частота

возникновения нежелательных реакций из спонтанных сообщений исходит из показателя частоты их возникновения в рамках клинических испытаний. Частота возникновения нежелательных реакций из спонтанных сообщений, для которых не наблюдалось соответствующих нежелательных явлений при применении миртазапина в рамках рандомизированных плацебо-контролируемых исследований на пациентах, классифицировалась как «неизвестно».

Частота встречаемости нежелательных реакций указана следующим образом: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$), редко ($\geq 1/10000$, но $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$), частота неизвестна (не может быть оценена на основании имеющихся данных).

Нежелательные реакции сгруппированы в соответствии с порядком на основании системно-органных классов.

Таблица 1. Нежелательные реакции при лечении миртазапином

Системно-органный класс	Очень часто	Часто	Нечасто	Редко	Частота неизвестна
<i>Нарушения со стороны крови и лимфатической системы</i>					Угнетение функции костного мозга (гранулоцитопения, агранулоцитоз, апластическая анемия, тромбоцитопения) эозинофилия
<i>Эндокринные нарушения</i>					Неадекватная секреция антидиуретического гормона, гиперпролактинемия (и связанные с ней симптомы галакторея и гинекомастия)
<i>Нарушения метаболизма и питания</i>	Повышение массы тела ¹ , повышение аппетита ¹				Гипонатриемия
<i>Психические нарушения</i>		Необычные сновидения, спутанность сознания, тревожность ^{2,5} , бессонница ^{3,5}	Ночные кошмары ² , мания, возбужденное состояние ² , галлюцинации, психомоторн	Агрессия	Суицидальное мышление ⁶ , суицидальное поведение ⁶ , сомнамбулизм

Системно-органный класс	Очень часто	Часто	Нечасто	Редко	Частота неизвестна
			оо возбуждение (вкл. акатизию, гиперкинезию)		
Нарушения со стороны нервной системы	Сонливость ^{1,4} , седация ^{1,4} , головная боль ²	Летаргия ¹ , головокружение, тремор, амнезия ⁷	Парестезия ² , усталость в ногах, обморок	Миоклония	Судороги (травмы), серотониновый синдром, оральная парестезия, дизартрия
Нарушения со стороны сердца и сосудов		Ортостатическая гипотензия	Гипотензия ²		
Желудочно-кишечные нарушения	Сухость во рту	Тошнота ³ , диарея ² , рвота ² , запор ¹	Оральная гипестезия	Панкреатит	Отек ротовой полости, повышенное слюноотделение
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей				Повышение активности трансаминаз в сыворотке крови	
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей		Экзантема ²			Синдром Стивенса-Джонсона, буллезный дерматит, мультиформная эритема, токсический эпидермальный некролиз, DRESS-синдром (лекарственная реакция с эозинофилией и системными симптомами)
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани		Артралгия, миалгия, боль в спине ¹			Рабдомиолиз
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей					Задержка мочеиспускания
Нарушения со стороны					Приапизм

Системно-органный класс	Очень часто	Часто	Нечасто	Редко	Частота неизвестна
репродуктивной системы и молочных желез					
Общие нарушения и реакции в месте введения		Отек периферический ¹ , повышенная утомляемость			Генерализованный отек, локализованный отек
Лабораторные и инструментальные данные					Повышенный уровень креатинкиназы

¹ В рамках клинических испытаний данные явления при применении миртазапина развивались со статистически значимой большей частотой по сравнению с применением плацебо.

² В рамках клинических испытаний данные явления развивались более часто во время лечения плацебо по сравнению с применением миртазапина, однако указанная большая частота не была статистически значимой.

³ В рамках клинических испытаний данные явления при применении плацебо развивались со статистически значимой большей частотой по сравнению с применением миртазапина.

⁴ Снижение дозы обычно не приводит к меньшей сонливости / седации, но может поставить под угрозу эффективность антидепрессантов.

⁵ После лечения антидепрессантами в целом могут развиваться или обостриться тревожность и бессонница (которые могут быть симптомами депрессии). При лечении миртазапином сообщалось о развитии или усугублении тревожности и бессонницы.

⁶ Случаи возникновения суицидального мышления и суицидального поведения регистрировались в ходе терапии миртазапином или сразу после прекращения лечения (см. раздел 4.4).

⁷ В большинстве случаев пациенты выздоравливали после отмены препарата.

По данным клинических лабораторных исследований, в рамках клинических испытаний, наблюдалось преходящее увеличение активности трансаминаз и гамма-глутамилтрансферазы (однако частота возникновения связанных с этим нежелательных явлений при применении миртазапина не была статистически значимо большей по сравнению с использованием плацебо).

Пациенты детского возраста

В ходе клинических испытаний у детей наблюдались главным образом следующие нежелательные явления: увеличение массы тела, крапивница и гипертриглицеридемия (также см. раздел 5.1).

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Республика Беларусь

220037, г. Минск, Товарищеский пер., д. 2а

УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

Телефон: +375 (17) 242 00 29

Факс: +375 (17) 242 00 29

Адрес эл. почты: rcpl@rceth.by

Веб-сайт: www.rceth.by

4.9 Передозировка

Симптомы

Имеющиеся данные в отношении передозировки миртазапином, принимавшимся в форме монотерапии, указывают на то, что симптомы обычно слабо выражены. Было отмечено угнетение центральной нервной системы с дезориентацией и продолжительным седативным эффектом, сопровождающееся тахикардией и умеренной гипер- или гипотензией. Тем не менее, существует вероятность наступления более серьезных исходов (в том числе смертельного исхода) при применении доз, значительно более высоких по сравнению с терапевтическими дозами, особенно когда речь идет о смешанной передозировке. В этих случаях также сообщалось об удлинении интервала QT и желудочковой тахикардии типа «пирует».

Лечение

В случае передозировки необходимо использовать симптоматическую и поддерживающую терапию в отношении жизненно важных функций. Необходимо провести мониторинг ЭКГ.

Также следует использовать активированный уголь или промывание желудка.

Дети

В случае передозировки у детей следует принять соответствующие меры, аналогичные описанным для взрослых.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: Психоаналептики; Антидепрессанты; Другие антидепрессанты.

Код АТХ: N06AX11.

Механизм действия / фармакодинамические эффекты

Миртазапин является активным антагонистом пресинаптических α_2 -рецепторов в центральной нервной системе, который увеличивает центральную норадренергическую и серотонинергическую передачу нервных импульсов. Усиление серотонинергической передачи нервных импульсов реализуется только через серотониновые 5-HT₁-рецепторы, поскольку 5-HT₂ и 5-HT₃ рецепторы блокируются миртазапином. Предполагается, что оба энантиомера миртазапина вносят вклад в антидепрессивную активность: S (+) энантиомер путем блокирования рецепторов α_2 - и 5-HT₂, а R (-) энантиомер путем блокирования рецепторов 5-HT₃.

Клиническая эффективность и безопасность

Седативные свойства миртазапина обусловлены его антагонистической активностью по отношению к H₁-гистаминовым рецепторам. Он практически не обладает антихолинергической активностью и в терапевтических дозах практически не влияет на сердечно-сосудистую систему.

Влияние миртазапина на интервал QT оценивали в рандомизированном, контролируемом с использованием плацебо и моксифлоксацина клиническом исследовании с участием 54 здоровых добровольцев с применением обычной дозы 45 мг и сверхтерапевтической дозы 75 мг. Линейное e-тах моделирование позволило сделать вывод о том, что удлинение интервала QT не превышает допустимые пределы клинически значимого удлинения (см. раздел 4.4).

Дети

В рамках двух рандомизированных, двойных слепых, плацебо-контролируемых исследований с участием детей в возрасте от 7 до 18 лет с выраженным депрессивным расстройством (n = 259) с использованием адаптируемой дозы препарата в течение первых 4 недель (15 - 45 мг миртазапина), а затем фиксированной дозы (15, 30 или 45 мг миртазапина) на протяжении еще 4 недель, не удалось продемонстрировать значительных различий между миртазапином и плацебо в отношении первичных и всех вторичных конечных точек. Значительное увеличение массы тела ($\geq 7\%$) наблюдалось у 48,8 % субъектов, принимавших миртазапин, по сравнению с 5,7 % пациентов в группе плацебо. Также часто наблюдались крапивница (11,8 % по сравнению с 6,8 %) и гипертриглицеридемия (2,9 % по сравнению с 0 %).

5.2 Фармакокинетические свойства

Абсорбция

После перорального приема Мирзатена действующее вещество миртазапин быстро и хорошо всасывается (биодоступность $\approx 50\%$), достигая максимальной концентрации в плазме крови примерно через два часа. Прием пищи не оказывает влияния на фармакокинетику миртазапина.

Распределение

Связывание миртазапина с белками плазмы составляет 85 %.

Биотрансформация

Основными путями биотрансформации являются деметилирование и окисление с последующей конъюгацией. *In vitro* данные из микросом печени человека указывают на то, что ферменты системы цитохрома P450 CYP2D6 и CYP1A2 участвуют в образовании 8-гидроксиметаболита миртазапина, тогда как CYP3A4 предположительно отвечает за образование N-деметилированных и N-окисленных метаболитов. Деметилированный метаболит является фармакологически активным веществом и, по-видимому, имеет тот же фармакокинетический профиль, что и исходное соединение.

Элиминация

Миртазапин экстенсивно метаболизируется и выводится с мочой и калом в течение нескольких дней. Средний период полувыведения составляет 20 - 40 ч; иногда регистрировался и более длительный период полувыведения - до 65 часов, а более короткий период полувыведения отмечался у молодых мужчин. Период полувыведения препарата достаточно длителен для подтверждения возможности приема препарата один раз в сутки. Равновесное состояние достигается через 3 - 4 дня, после чего дальнейшего накопления не происходит.

Линейность / нелинейность

В рекомендуемом диапазоне доз миртазапин демонстрирует линейную фармакокинетику.

Особые группы пациентов

Клиренс миртазапина может снижаться в результате почечной или печеночной недостаточности.

5.3 Данные доклинической безопасности

Доклинические данные не указывают на присутствие особой опасности для людей, исходя из данных обычных исследований фармакологии безопасности, токсичности повторных доз, генотоксичности, канцерогенности или токсичности для размножения и развития.

В исследованиях репродуктивной токсичности на крысах и кроликах каких-либо тератогенных эффектов не наблюдалось. При изучении двукратного системного воздействия

по сравнению с максимальным терапевтическим воздействием на человека, наблюдаясь увеличение постимплантационных потерь, снижение массы тела у потомства, снижение выживаемости потомства в течение первых трех дней лактации у крыс.

Миртазапин не продемонстрировал генотоксичности в серии испытаний на предмет генной мутации и повреждения хромосом и ДНК. Опухоли щитовидной железы, обнаруженные в исследовании канцерогенности у крыс, и гепатоцеллюлярные новообразования, обнаруженные в исследовании канцерогенности у мышей, считаются видоспецифичными, негенотоксичными ответами, связанными с долгосрочным лечением высокими дозами веществами, индуцирующими печеночные ферменты.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1 Перечень вспомогательных веществ

Мирзатен таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 30 мг

Целлактоза (смесь, состоящая из моногидрата альфа-лактозы и целлюлозного порошка)

Натрия крахмалгликолят

Крахмал прежелатинизированный

Кремния диоксид коллоидный безводный

Магния стеарат

Гипромеллоза

Титана диоксид (E171)

Оксид железа красный (E172)

Оксид железа желтый (E172)

Тальк

Макрогол 6000

Мирзатен таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 45 мг

Целлактоза (смесь, состоящая из моногидрата альфа-лактозы и целлюлозного порошка)

Натрия крахмалгликолят

Крахмал прежелатинизированный

Кремния диоксид коллоидный безводный

Магния стеарат

Гипромеллоза

Титана диоксид (E171)

Тальк

Макрогол 6000

6.2 Несовместимость

Не применимо.

6.3 Срок годности (срок хранения)

5 лет

6.4 Особые меры предосторожности при хранении

Не требует особых условий хранения.

6.5 Характер и содержание первичной упаковки

10 таблеток, покрытых пленочной оболочкой, 30 мг или 45 мг, в блистере (ПВХ/ПВДХ белая фольга/алюминиевая фольга). 3 блистера с листком-вкладышем в пачке картонной.

6.6 Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата или работы с ним.

Нет особых требований к утилизации.

Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить в установленном порядке.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Словения

АО «КРКА, д.д., Ново место», Шмарьешка цеста 6, 8501 Ново место

Тел.: +386 7 331 21 11

Факс: +386 7 332 15 37

Адрес эл. почты: info@krka.biz

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения на территории Союза

Претензии потребителей направлять по адресу:

Республика Беларусь

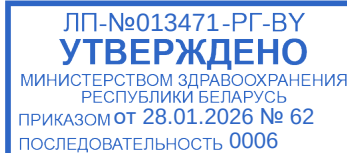
Представительство Акционерного общества «KRKA, tovarna zdravil, d.d., Novo mesto» (Республика Словения) в Республике Беларусь

220114, г. Минск, ул. Филимонова, д. 25Г, офис 315

Тел.: 8 740 740 9230

Факс: 8 740 740 9230

Адрес эл. почты: info.by@krka.biz



8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации: 25.02.2008.

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Мирзатен доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» <https://eec.eaeunion.org/>.