

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

Миртазапин Канон, 15 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Миртазапин Канон, 30 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Миртазапин Канон, 45 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: миртазапин

Миртазапин Канон, 15 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка содержит 15,50 мг миртазапина (в виде гемигидрата) в пересчёте на 15,00 мг миртазапина.

Миртазапин Канон, 30 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка содержит 31,00 мг миртазапина (в виде гемигидрата) в пересчёте на 30,00 мг миртазапина.

Миртазапин Канон, 45 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка содержит 46,50 мг миртазапина (в виде гемигидрата) в пересчёте на 45,00 мг миртазапина.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: маннитол, краситель пунцовый [Понсо 4R] (E124) (см. раздел 4.4.).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Таблетки круглые двояковыпуклые, покрытые пленочной оболочкой фиолетового цвета.

На поперечном разрезе почти белого цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ**4.1. Показания к применению**

Миртазапин Канон показан к применению у взрослых в возрасте от 18 лет для лечения депрессивного расстройства.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Взрослые

Эффективная суточная доза обычно составляет между 15 и 45 мг; начальная доза составляет 15 или 30 мг.

Миртазапин Канон можно принимать 1 раз в сутки, предпочтительнее в одно и то же время, перед ночным сном. Миртазапин Канон можно также назначать для приема 2 раза в сутки, поделив суточную дозу на 2 приема (1 раз утром и 1 раз на ночь, более высокую дозу следует принимать на ночь).

Лечение следует по возможности продолжать в течение 4 - 6 месяцев до полного исчезновения симптомов у пациента. После этого лечение можно постепенно отменять.

Миртазапин начинает оказывать свое действие обычно после 1 - 2 недель лечения. Лечение адекватной дозой должно привести к положительному ответу через 2 - 4 недели. При недостаточном ответе на лечение дозу можно увеличивать до максимальной дозы (до 45 мг). В случае отсутствия ответа на лечение еще через 2 - 4 недели лечение следует прекратить.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

Рекомендованная доза та же, что и для взрослых. Чтобы добиться удовлетворительного и безопасного ответа на лечение, у пожилых пациентов увеличение дозы следует производить под непосредственным наблюдением врача.

Пациенты с нарушением функции почек

У пациентов с почечной недостаточностью средней или тяжелой степени (клиренс креатинина (КК) <40 мл/мин) клиренс миртазапина (КМ) может быть снижен. Это следует учитывать при назначении Миртазапина Канон этой группе пациентов (см. раздел 4.4.).

Пациенты с нарушением функции печени

У пациентов с печеночной недостаточностью КМ может быть снижен. Это следует учитывать при назначении Миртазапина Канон этой группе пациентов, особенно пациентам с печеночной недостаточностью тяжелой степени, так как применение миртазапина у данной группы пациентов не изучалось (см. раздел 4.4.).

Дети

Противопоказан у детей в возрасте до 18 лет.

Безопасность и эффективность Миртазапина Канон у детей в возрасте до 18 лет не установлены. Данные отсутствуют.

Способ применения

Внутрь.

Таблетки следует принимать внутрь, при необходимости запивая небольшим количеством воды, и проглатывать, не разжевывая.

4.3. Противопоказания

- гиперчувствительность к миртазапину или любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.;
- одновременный прием с ингибиторами моноаминоксидазы (МАО).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

С осторожностью

Коррекция режима дозирования и регулярный врачебный контроль необходимы для следующих категорий пациентов:

- пациенты с эпилепсией и органическими поражениями головного мозга (на фоне терапии миртазапином в редких случаях возможно развитие судорог);
- пациенты с печеночной или почечной недостаточностью;
- пациенты с заболеваниями сердца (нарушение проводимости, стенокардия или недавно перенесенный инфаркт миокарда);

- пациенты с цереброваскулярными заболеваниями (в т. ч. с ишемическим инсультом в анамнезе);
- пациенты с артериальной гипотензией и состояниями, предрасполагающими к гипотонии (в т. ч. с дегидратацией и гиповолемией);
- пациенты, злоупотребляющие лекарственными средствами, имеющие зависимость от лекарственных средств, влияющих на центральную нервную систему, пациенты с маниями, гипоманиями.

Как и другие антидепрессанты, миртазапин следует с осторожностью применять в следующих случаях:

- нарушение мочеиспускания, в т. ч. при гиперплазии предстательной железы;
- острая закрытоугольная глаукома и повышенное внутриглазное давление;
- сахарный диабет;
- при одновременном назначении с бензодиазепинами.

Особые указания

Суицид/суицидальные мысли или клиническое ухудшение течения заболевания

Любое депрессивное расстройство само по себе увеличивает риск суицидальных мыслей и суицидального поведения. Этот риск сохраняется до тех пор, пока не будет достигнута значимая ремиссия. Поскольку улучшение может не наступать в течение первых нескольких недель терапии (или дольше), состояние пациентов должно тщательно мониторироваться до наступления улучшения. Клинические наблюдения показывают, что риск суицида может увеличиваться на ранних стадиях выздоровления.

Пациенты, у которых в анамнезе отмечалось суицидальное поведение, а также пациенты, у которых до начала терапии отмечались выраженные суицидальные намерения, относятся к группе повышенного риска появления суицидальных мыслей или попыток суицида и должны находиться под пристальным наблюдением. Мета-анализ результатов, полученных в ходе плацебо-контролируемых клинических исследований по применению антидепрессантов у взрослых пациентов с психическими расстройствами, выявил более высокий риск суицидального поведения у пациентов, получавших антидепрессанты, по сравнению с группой плацебо, в возрастной группе до 25 лет.

Пациенты, получающие терапию антидепрессантами (особенно пациенты из группы повышенного риска), должны находиться под пристальным наблюдением, особенно в начале терапии, а также в случае корректировки дозы. Пациенты (а также лица, осуществляющие уход за ними) должны быть предупреждены о необходимости своевременного выявления любых признаков клинического ухудшения, суицидального поведения, суицидальных мыслей или необычного поведения, а также о необходимости незамедлительно сообщать врачу о появлении данных симптомов. С учетом возможности суицида, особенно в начале терапии, следует назначать пациенту наименьшее количество таблеток препарата с целью снижения риска передозировки.

Угнетение функций костного мозга

При применении миртазапина отмечались случаи угнетения функций костного мозга, обычно проявляющегося в виде гранулоцитопении или агранулоцитоза. В ходе клинических исследований препарата в редких случаях отмечался обратимый

агранулоцитоз. В ходе пострегистрационного наблюдения агранулоцитоз регистрировался в очень редких случаях, и в большинстве случаев он также был обратимым, однако было отмечено несколько летальных исходов, которые регистрировались в основном у пациентов старше 65 лет. Врачу следует внимательно отнестись (и проинформировать пациента) к таким симптомам, как повышение температуры тела, боли в горле, стоматит и другим признакам гриппоподобного синдрома; при появлении подобных симптомов следует прекратить лечение и сделать анализ крови.

Желтуха

При появлении признаков желтухи лечение следует прекратить.

Состояния, требующие наблюдения врача

Следует назначать препарат с осторожностью, а также осуществлять регулярное и тщательное наблюдение за пациентами при следующих состояниях/заболеваниях:

- Эпилепсия и органические поражения головного мозга. Хотя клинический опыт показывает, что эпилептические приступы возникают редко как при лечении миртазапином, так и при лечении другими антидепрессантами, необходимо применять с особой осторожностью у пациентов с эпилептическими приступами в анамнезе. Лечение необходимо прекратить в случае развития или увеличения частоты эпилептических приступов.

- Печеночная недостаточность. При пероральном приеме миртазапина в дозе 15 мг КМ уменьшался приблизительно на 35 % у пациентов с печеночной недостаточностью легкой или средней степени тяжести по сравнению с пациентами с нормальной функцией печени. Средняя концентрация миртазапина в плазме крови увеличивалась приблизительно на 55 %.

- Почечная недостаточность. При пероральном приеме миртазапина в дозе 15 мг у пациентов с почечной недостаточностью средней (КК 10 - 40 мл/мин) или тяжелой степени (КК менее 10 мл/мин) КМ уменьшался приблизительно на 30 % и 50 % соответственно, по сравнению со здоровыми добровольцами. Средняя концентрация миртазапина в плазме крови увеличивалась на 55 % и 115 % соответственно. У пациентов с почечной недостаточностью легкой степени тяжести (КК 40 - 80 мл/мин) значительных отличий по сравнению с контрольной группой не наблюдалось.

- Заболевания сердца, такие как нарушение проводимости, стенокардия и недавно перенесенный инфаркт миокарда. В данных случаях необходимы обычные меры предосторожности при назначении миртазапина и сопутствующей терапии.

- Низкое артериальное давление.

- Сахарный диабет. У пациентов с сахарным диабетом антидепрессанты могут влиять на уровень глюкозы в крови. Может потребоваться коррекция дозы инсулина и/или дозы пероральных гипогликемических препаратов. Рекомендуется тщательное наблюдение.

Как и при применении других антидепрессантов, при применении миртазапина могут иметь место следующие состояния:

- Возможно ухудшение психотических симптомов при применении антидепрессантов для лечения пациентов с шизофренией или другими психотическими нарушениями; могут усиливаться параноидальные идеи.

- Депрессивная фаза биполярного расстройства на фоне лечения может трансформироваться в маниакальную фазу. Пациенты с манией/олигоманией в анамнезе

должны находиться под пристальным наблюдением. Миртазапин следует отменить, если у пациента отмечен переход в маниакальную фазу.

- Хотя миртазапин не вызывает привыкания, пострегистрационный опыт применения препарата показывает, что резкое прекращение лечения после продолжительного применения может иногда стать причиной симптомов «отмены». Большинство реакций «отмены» являются слабыми и самоограничивающимися. Наиболее часто сообщалось о следующих симптомах «отмены»: головокружение, житация, тревога, головная боль и тошнота. Хотя о них сообщалось как о симптомах «отмены», следует учитывать, что эти симптомы могут быть связаны с основным заболеванием. Лечение миртазапином рекомендуется прекращать постепенно (см. раздел 4.2.).

- Миртазапин необходимо с осторожностью назначать пациентам с нарушением мочеиспускания, в т. ч. при гипертрофии предстательной железы, а также пациентам с острой закрытоугольной глаукомой и повышенным внутриглазным давлением (однако негативное влияние приема миртазапина маловероятно в связи с тем, что антихолинергическая активность препарата очень слабо выражена).

- Акатизия/психомоторное возбуждение: применение антидепрессантов связано с развитием акатизии, которая характеризуется субъективно неприятным или тревожным возбуждением с повышенной двигательной активностью. Наиболее вероятно появление таких симптомов в течение первых нескольких недель лечения. Увеличение дозы в данном случае может оказать негативное влияние на состояние здоровья пациента.

- Влияние миртазапина на интервал QTc оценивали в рандомизированном, плацебо и моксифлоксацин контролируемом клиническом исследовании, включавшем 54 здоровых добровольца, посредством анализа по типу экспозиция-ответ. Это исследование показало, что дозы миртазапина 45 мг (терапевтическая) и 75 мг (превышающая терапевтическую) не оказывали влияния на клинически значимое удлинение интервала QTc. В ходе постмаркетингового применения миртазапина были зарегистрированы случаи удлинения интервала QT на ЭКГ, желудочковая тахикардия (в т. ч. тахикардия по типу «пируэт») и внезапная смерть. Однако в большинстве случаев эти симптомы отмечались на фоне передозировки или у пациентов с другими факторами риска удлинения интервала QTc, включая одновременный прием двух или нескольких лекарственных препаратов, вызывающих удлинение интервала QT (см. разделы 4.5. и 4.8.). Следует соблюдать осторожность при назначении миртазапина пациентам с сердечно-сосудистыми заболеваниями, а также при наличии в семейном анамнезе удлиненного интервала QT или при сопутствующей терапии другими препаратами, которые могут вызывать удлинение интервала QTc.

- Гипонатриемия. При применении миртазапина описаны крайне редкие случаи гипонатриемии. Пациентам из группы риска (пожилым пациентам или пациентам, принимающим препараты, которые могут вызывать гипонатриемию) препарат Миртазапин Канон следует назначать с осторожностью.

- Серотониновый синдром. При одновременном применении селективных ингибиторов обратного захвата серотонина и других серотонинергических препаратов может возникнуть серотониновый синдром (см. раздел 4.5.). Симптомами серотонинового синдрома могут быть лихорадка, ригидность, миоклонус, расстройство вегетативной нервной системы с возможными быстрыми колебаниями жизненно важных показателей функционального

состояния организма, изменение психического состояния, включая спутанность сознания, раздражительность и сильное возбуждение, прогрессирующее в расстройство сознания и кому. Следует соблюдать осторожность и осуществлять тщательный клинический контроль при одновременном приеме этих препаратов с миртазапином. При появлении подобных симптомов следует прекратить лечение миртазапином и начать симптоматическое лечение. Пострегистрационный опыт применения препарата показывает, что серотониновый синдром у пациентов, которые получают монотерапию миртазапином, возникает очень редко (см. раздел 4.8.).

- Нежелательные реакции со стороны кожи и подкожных тканей. На фоне терапии миртазапином поступали сообщения о развитии серьезных нежелательных реакций со стороны кожи и подкожных тканей, включая синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз, лекарственную реакцию с эозинофилией и системными симптомами (DRESS-синдром), буллезный дерматит и мультиформную эритему, которые могут быть опасными для жизни или смертельными. Если появляются признаки и симптомы, указывающие на эти реакции, миртазапин следует немедленно отменить. Если на фоне приема миртазапина у пациента развилась одна из этих реакций, лечение миртазапином возобновлять не следует.

- Применение у пожилых пациентов. Пациенты пожилого возраста обычно более чувствительны, особенно в отношении побочных эффектов антидепрессантов. В клинических исследованиях не отмечалось, что у пациентов пожилого возраста нежелательные реакции возникают чаще, чем в других возрастных группах.

- При лечении миртазапином следует избегать употребления алкоголя.

Вспомогательные вещества

Маннитол

Препарат содержит маннитол, который может оказывать легкое слабительное действие.

Краситель пунцовый [Понсо 4R] (E124)

Препарат содержит краситель пунцовый [Понсо 4R] (E124), который может вызывать аллергические реакции.

Дети

Миртазапин не следует применять у детей и подростков младше 18 лет. Суицидальные проявления (попытки самоубийства и суицидальные мысли) и враждебность (преимущественно агрессия, оппозиционное поведение и гнев) в ходе клинических исследований наблюдались значительно чаще в группе детей и подростков, принимавших антидепрессанты, по сравнению с группой пациентов того же возраста, принимавших плацебо. Если, исходя из клинической необходимости, все-таки принимается решение о применении препарата, следует тщательно контролировать появление суицидальных симптомов у пациентов. Кроме того, отсутствуют данные долгосрочных исследований безопасности относительно роста, созревания, а также когнитивного и поведенческого развития у детей и подростков.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Фармакодинамическое взаимодействие

Миртазапин не следует применять в сочетании с ингибиторами МАО и в течение двух

недель после прекращения лечения ингибиторами МАО. Лечение ингибиторами МАО следует начинать не ранее чем через две недели после прекращения лечения миртазапином. Одновременный прием с другими серотонинергическими препаратами (L-триптофаном, триптанами, трамадолом, линезолидом, метиленовым синим, селективными ингибиторами обратного захвата серотонина, венлафоксином, препаратами лития и препаратами зверобоя продырявленного (*Hypericum perforatum*) может привести к развитию серотонинового синдрома (см. раздел 4.4.).

Миртазапин может усиливать седативные свойства бензодиазепинов и других седативных средств (в частности, большинства антипсихотических средств, антагонистов H_1 -гистаминовых рецепторов, опиоидов).

Следует проявлять осторожность при назначении вышеуказанных лекарственных средств вместе с миртазапином и проводить более тщательный клинический мониторинг.

- Миртазапин может усиливать депрессивное действие алкоголя на центральную нервную систему (ЦНС), поэтому пациенты должны быть предупреждены о необходимости избегать употребления спиртных напитков при приеме миртазапина.

- Миртазапин при применении в дозе 30 мг 1 раз в сутки вызывал небольшое, но статистически достоверное повышение международного нормализованного отношения (МНО) у пациентов, получавших лечение варфарином. Нельзя исключать более выраженный эффект при более высокой дозе миртазапина. Рекомендуются контролировать МНО в случае лечения варфарином в сочетании с миртазапином.

- При одновременном применении миртазапина с другими лекарственными препаратами, которые могут вызывать удлинение интервала QTc (например, некоторые антипсихотические препараты или антибиотики), а также при передозировке миртазапином повышается риск удлинения интервала QT на ЭКГ и/или возникновения желудочковых аритмий, например, тахикардии по типу «пируэт».

Фармакокинетическое взаимодействие

- Карбамазепин и фенитоин (индукторы изофермента CYP3A4) увеличивали КМ приблизительно в 2 раза, что приводило к снижению концентраций миртазапина в плазме на 60 % и 45 % соответственно. При добавлении карбамазепина или другого индуктора печеночного метаболизма (например, рифампицина) к терапии миртазапином при необходимости следует увеличить дозу миртазапина. При прекращении приема индукторов печеночного метаболизма может возникнуть необходимость снижения дозы миртазапина.

- Применение в сочетании с мощным ингибитором изофермента CYP3A4 кетоконазолом приводило к повышению максимальной концентрации (C_{max}) в плазме и площади под кривой «концентрация – время» (AUC) миртазапина приблизительно на 40 % и 50 % соответственно.

- При применении в сочетании с циметидином (слабым ингибитором изоферментов CYP1A2, CYP2D6 и CYP3A4) средняя концентрация миртазапина в плазме увеличивается более чем на 50 %. Следует проявлять осторожность при применении миртазапина в сочетании с мощными ингибиторами изофермента CYP3A4, ингибиторами протеазы ВИЧ, азольными противогрибковыми лекарственными препаратами, эритромицином или нефазодоном. При необходимости следует уменьшить дозу миртазапина.

В исследованиях по изучению взаимодействий миртазапин не оказывал влияния на фармакокинетику пароксетина, amitриптилина, рисперидона или препаратов лития.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Имеющиеся ограниченные данные указывают на то, что при применении миртазапина у беременных женщин не было выявлено повышенного риска формирования врожденных пороков развития у плода. В ходе исследований у животных не было выявлено клинически значимого тератогенного действия, однако отмечалось токсическое влияние на плод.

По эпидемиологическим данным применение ингибиторов обратного захвата серотонина при беременности, особенно на поздних сроках, может увеличивать риск развития персистирующей легочной гипертензии новорожденных (ПЛГН). Несмотря на отсутствие данных клинических испытаний, подтверждающих взаимосвязь между применением миртазапина и развитием ПЛГН, потенциальный риск нельзя исключать, принимая во внимание механизм действия миртазапина (повышение концентрации серотонина). Следует с осторожностью назначать миртазапин беременным женщинам. Если миртазапин применялся непосредственно перед родами или незадолго до родов, то в послеродовом периоде следует мониторировать состояние новорожденного на предмет возможных проявлений синдрома «отмены».

Лактация

Результаты экспериментов у животных и ограниченные данные в отношении человека указывают на то, что с материнским молоком миртазапин выводится в очень малых количествах. Пользу применения препарата для матери во время кормления грудью следует оценивать относительно возможных рисков для ребенка.

Фертильность

Исследования репродуктивной токсичности на животных не продемонстрировали какого-либо влияния на фертильность.

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Миртазапин Канон оказывает умеренное влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами. Во время лечения следует избегать выполнения потенциально опасных видов деятельности, требующих высокой скорости психомоторных реакций, таких как управление автотранспорта или другими механизмами.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

На фоне терапии миртазапином были зарегистрированы серьезные нежелательные реакции со стороны кожи и подкожных тканей, включая синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз, лекарственная реакция с эозинофилией и системными симптомами (DRESS-синдром), буллезный дерматит и мультиформная эритема (см. раздел 4.4.).

У пациентов с депрессией наблюдается ряд симптомов, обусловленных заболеванием, поэтому иногда бывает трудно различить симптомы, связанные с заболеванием, и симптомы, вызванные применением миртазапина.

В рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях наиболее частыми нежелательными реакциями, встречавшимися более чем у 5 % пациентов, получавших миртазапин, были сонливость, седативный эффект, сухость во рту, увеличение массы тела, повышение аппетита, головокружение и усталость.

Были оценены данные о нежелательных реакциях по результатам всех рандомизированных плацебо-контролируемых исследований (включая как применение по показанию «глубокое депрессивное расстройство», так и по прочим показаниям). Мета-анализ включил 20 исследований с запланированной продолжительностью лечения до 12 недель с участием 1501 пациента (134 пациенто-года), которые получали дозы миртазапина до 60 мг, и 850 пациентов (79 пациенто-лет), которые получали плацебо. С целью сохранения сравнимости с применением плацебо продленные фазы этих исследований были исключены из анализа.

Резюме нежелательных реакций

Представленные ниже данные по нежелательным реакциям классифицированы по системно-органным классам (СОК) и частоте возникновения. Частота возникновения побочных эффектов определялась в соответствии с классификацией Всемирной Организации Здравоохранения: *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* (на основании имеющихся данных оценить частоту невозможно).

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы

Частота неизвестна - угнетение функции костного мозга (гранулоцитопения, агранулоцитоз, апластическая анемия и тромбоцитопения) (см. также раздел 4.4.), эозинофилия.

Эндокринные нарушения

Частота неизвестна - синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона.

Нарушения метаболизма и питания

Очень часто - увеличение массы тела¹, повышенный аппетит¹;

Частота неизвестна - гипонатриемия.

Психические нарушения

Часто - необычные сны, спутанность сознания, тревога^{2,5}, бессонница^{3,5};

Нечасто - ночные кошмары², мания, агитация², галлюцинации, психомоторное возбуждение (включая акатизию и гиперкинезию);

Редко - агрессивность;

частота неизвестна - суицидальные идеи⁶, суицидальное поведение⁶.

Нарушения со стороны нервной системы

Очень часто – сонливость^{1,4}, седация^{1,4}, головная боль²;

Часто - летаргия¹, головокружение, тремор, амнезия⁸;

Нечасто - парестезии², синдром «беспокойных ног», обморок;

Редко - миоклонус;

Частота неизвестна - судороги, серотониновый синдром, парестезии слизистой оболочки ротовой полости, расстройство артикуляции.

Нарушения со стороны сосудов

Часто - ортостатическая гипотензия;

Нечасто - снижение артериального давления².

Желудочно-кишечные нарушения

Очень часто - сухость во рту;

Часто - тошнота³, диарея², рвота², запор¹;

Нечасто - снижение чувствительности слизистой оболочки полости рта;

Редко - панкреатит;

Частота неизвестна - отек слизистой оболочки полости рта, повышенное слюноотделение.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей

Редко - повышение активности трансаминаз сыворотки.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

Часто - кожная сыпь²;

Частота неизвестна - синдром Стивенса-Джонсона, буллезный дерматит, мультиформная эритема, токсический эпидермальный некролиз, лекарственная реакция с эозинофилией и системными симптомами (DRESS-синдром).

Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани

Часто - артралгия, миалгия, боль в спине¹;

Частота неизвестна – рабдомиолиз⁷.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей

Частота неизвестна - задержка мочи.

Общие нарушения и реакции в месте введения

Часто - периферические отеки¹, утомляемость;

Частота неизвестна - сомнамбулизм, генерализованный отек, локализованный отек.

Лабораторные и инструментальные данные

Частота неизвестна - увеличение активности креатинкиназы.

¹ В ходе клинических исследований данные явления отмечались статистически достоверно чаще на фоне терапии миртазапином, чем при применении плацебо.

² В ходе клинических исследований данные явления отмечались чаще при применении плацебо, чем на фоне терапии миртазапином, однако разница не была статистически достоверной.

³ В ходе клинических исследований данные явления отмечались статистически достоверно чаще при применении плацебо, чем на фоне терапии миртазапином.

⁴ Снижение дозы обычно не приводит к уменьшению сонливости и/или избыточного седативного действия, однако может привести к снижению эффективности антидепрессанта.

⁵ При лечении антидепрессантами могут появиться или стать более выраженными тревога и бессонница (которые также могут быть симптомами депрессии). На фоне терапии миртазапином были отмечены случаи возникновения или усиления тревоги и бессонницы.

⁶ Были зарегистрированы случаи суицидальных намерений и суицидального поведения на фоне терапии миртазапином или вскоре после прекращения терапии (см. раздел 4.4.).

⁷ О случаях рабдомиолиза сообщалось в связи с серотониновым синдромом и передозировкой несколькими препаратами. В последнем случае причинно-следственная связь с приемом миртазапина не была установлена.

⁸ В большинстве случаев симптом исчезал после отмены препарата.

Описание отдельных нежелательных реакций

При оценке данных, полученных в ходе клинических исследований, наблюдалось временное повышение активности трансаминаз и гамма-глутамилтранспептидазы (однако не сообщалось о каких-либо нежелательных реакциях, связанных с приемом миртазапина, которые возникали с большей частотой, чем при применении плацебо).

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях на лекарства 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.

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

Адрес: 109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, строение 1

Телефон: +7 (800) 550-99-03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

<https://www.roszdravnadzor.gov.ru>

4.9. Передозировка

Симптомы

Симптомы обычно бывают слабыми. Сообщалось об угнетении ЦНС, сопровождавшемся дезориентацией и продолжительным седативным эффектом в сочетании с тахикардией и небольшим повышением или снижением артериального давления. Однако при дозах, намного превышающих терапевтическую дозу, особенно при передозировках несколькими препаратами, принятыми одновременно, существует вероятность более серьезных последствий (включая летальный исход). В таких случаях также сообщалось об удлинении интервала QT и тахикардии по типу «пируэт» (torsades de pointes).

Лечение

В случае передозировки необходимо проведение симптоматической терапии для поддержания жизненно важных функций организма, а также мониторинг электрокардиограммы (ЭКГ). Следует ввести активированный уголь или выполнить промывание желудка.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: психоаналептики; антидепрессанты; другие антидепрессанты.

Код АТХ: N06AX11

Механизм действия, фармакодинамические эффекты

Миртазапин является тетрациклическим антидепрессантом с преимущественно седативным действием. Препарат эффективен при депрессивных состояниях с наличием в клинической картине таких симптомов, как неспособность испытывать удовольствие и радость, потеря интереса (ангедония), психомоторная заторможенность, нарушения сна (особенно в виде ранних пробуждений) и потеря веса, а также других симптомов: суицидальных мыслей и суточных колебаний настроения.

Антидепрессивный эффект миртазапина обычно наступает через 1-2 недели лечения.

Миртазапин является антагонистом пресинаптических α_2 -адренорецепторов в ЦНС и усиливает центральную норадренергическую и серотонинергическую передачу нервных импульсов. При этом усиление серотонинергической передачи реализуется только через серотониновые 5-HT₁-рецепторы, поскольку миртазапин блокирует серотониновые 5-HT₂- и 5-HT₃-рецепторы.

Считается, что оба энантиомера миртазапина обладают антидепрессивной активностью, S(+) энантиомер, блокируя α_2 -адрено- и серотониновые 5-HT₂-рецепторы, а R(-) энантиомер, блокируя серотониновые 5-HT₃-рецепторы.

Седативные свойства миртазапина обусловлены его антагонистической активностью по отношению к H₁-гистаминовым рецепторам.

Клиническая эффективность и безопасность

Миртазапин обычно хорошо переносится, практически не обладает М-холиноблокирующей активностью и в терапевтических дозах оказывает ограниченный эффект (например, ортостатическая гипотензия) на сердечно-сосудистую систему (см. раздел 4.8.).

Влияние миртазапина на интервал QTc оценивалось в ходе рандомизированного, плацебо- и моксифлоксацин-контролируемого исследования с участием 54 здоровых добровольцев, получавших обычную дозу 45 мг, и дозу, превышающую терапевтическую, 75 мг.

Согласно линейному моделированию e-тах, было сделано предположение, что удлинение интервала QTc оставалось на уровне ниже предела клинически значимого удлинения (см. раздел 4.4.).

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

После перорального приема препарата миртазапин быстро всасывается (биодоступность 50 %), достигая C_{max} в плазме крови приблизительно через 2 часа.

Прием пищи не оказывает влияния на фармакокинетику миртазапина.

Распределение

Около 85 % миртазапина связывается с белками плазмы. Равновесная концентрация достигается через 3 - 4 дня, и в дальнейшем она не меняется.

Биотрансформация

Основными путями его метаболизма в организме являются деметилирование и окисление с последующей конъюгацией. Изоферменты цитохрома P450 (CYP2D6 и CYP1A2) участвуют в образовании 8-гидроксиметаболита миртазапина, в то время как изофермент CYP3A4, предположительно, определяет образование N-деметилированных и N-окисленных метаболитов. Деметилмиртазапин фармакологически активен.

Элиминация

Миртазапин активно метаболизируется и выводится почками и через кишечник в течение нескольких дней. Средний период полувыведения ($T_{1/2}$) составляет от 20 до 40 ч (редко до 65 ч). Более короткий $T_{1/2}$ наблюдается у молодых людей.

Линейность (нелинейность)

В рекомендуемом диапазоне доз фармакокинетические показатели миртазапина имеют линейную зависимость от введенной дозы препарата.

Почечная недостаточность

КМ снижается при почечной недостаточности.

Печеночная недостаточность

КМ снижается при печеночной недостаточности.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Ядро таблетки

Крахмал кукурузный

Кремния диоксид коллоидный

Кроскармеллоза натрия

Маннитол

Магния стеарат

Повидон К-30

Целлюлоза микрокристаллическая (тип 101)

Пленочная оболочка таблетки

Поливиниловый спирт

Макрогол (полиэтиленгликоль)

Тальк

Титана диоксид (E171)

Краситель индигокармин (E132)

Краситель пунцовый [Понсо 4R] (E124)

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

4 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Храните при температуре не выше 25 °C во вторичной упаковке (пачке картонной).

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

Миртазапин Канон, 15 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

По 10 или 30 таблеток в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой печатной лакированной.

По 1, 2, 3, 6 контурных ячейковых упаковок по 10 таблеток или по 1, 2 контурных ячейковых упаковки по 30 таблеток вместе с листком-вкладышем помещают в пачку из картона.

Миртазапин Канон, 30 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

По 10 или 30 таблеток в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой печатной лакированной.

По 1, 2, 3, 6 контурных ячейковых упаковок по 10 таблеток или по 1, 2 контурных ячейковых упаковки по 30 таблеток вместе с листком-вкладышем помещают в пачку из картона.

Миртазапин Канон, 45 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

По 10 или 15 таблеток в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой печатной лакированной.

По 1, 2, 3, 6 контурных ячейковых упаковок по 10 таблеток или по 2, 4 контурных ячейковых упаковки по 15 таблеток вместе с листком-вкладышем помещают в пачку из картона.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата, и другие манипуляции с препаратом

Особые требования отсутствуют.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

ЗАО «Канонфарма продакшн»

141100, Московская обл., г.о. Щёлково, г. Щёлково, ул. Заречная, д. 105

Тел.: +7 (495) 797-99-54

Электронная почта: safety@canonpharma.ru

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ЗАО «Канонфарма продакшн»

141100, Московская обл., г.о. Щёлково, г. Щёлково, ул. Заречная, д. 105

Тел.: +7 (495) 797-99-54;

+7 (800) 700-59-99 (бесплатная горячая линия 24 часа)

Электронная почта: safety@canonpharma.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ЛП-№(004694)-(РГ-RU)

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

21 февраля 2024

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

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