МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-001110-080217
СОГЛАСОВАНО

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ
по применению лекарственного препарата для медицинского применения

КАЛИКСТА®

Регистрационный номер:

Торговое наименование: КАЛИКСТА®

Международное непатентованное наименование: миртазапин

Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Состав

Одна таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит: *действующее вещество*: миртазапин 15,0 / 30,0 / 45,0 мг.

Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат - 44,40 / 88,80 / 133,20 мг, крахмал кукурузный – 28,00 / 56,00 / 84,00 мг, гипролоза – 15,00 / 30,00 / 45,00 мг, целлюлоза микрокристаллическая – 15,00 / 30,00 / 45,00 мг, крахмал прежелатинизированный – 15,00 / 30,00 / 45,00 мг, тальк – 1,40 / 2,80 / 4,20 мг, магния стеарат – 0,70 / 1,40 / 2,10 мг, кремния диоксид коллоидный – 0,50 / 1,00 / 1,50 мг; *оболочка таблетки:* гипромеллоза-5 CPS – 2,40 / 4,80 / 7,20 мг, макрогол 6000 – 0,20 / 0,40 / 0,60 мг, титана диоксид – 0,25 / 0,50 / 1,05 мг, тальк – 0,05 / 0,10 / 0,15 мг, краситель железа оксид желтый (Е 172) (для дозировок 15 мг и 30 мг) – 0,10 / 0,15 мг, краситель железа оксид красный (Е 172) (для дозировки 30 мг) – 0,05 мг.

Описание

15 мг: Продолговатые таблетки, покрытые пленочной оболочкой, желтого цвета, с риской на одной стороне.

30 мг: Продолговатые таблетки, покрытые пленочной оболочкой, коричнево-розового цвета, с риской на одной стороне.

45 мг: Продолговатые таблетки, покрытые пленочной оболочкой, белого цвета.

Фармакотерапевтическая группа: антидепрессант

Код АТХ: N06AX11

Фармакологические свойства

Препарат Каликста® 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 препарата Каликста® обычно наступает через 1-2 недели лечения.

Фармакодинамика

Миртазапин является антагонистом пресинаптических α_2-адренорецепторов в центральной нервной системе и усиливает центральную норадренергическую и серотонинергическую передачу нервных импульсов. При этом усиление серотонинергической передачи реализуется только через серотониновые 5-HT_1-рецепторы, поскольку миртазапин блокирует серотониновые 5-HT_2- и 5-HT_3-рецепторы. Считается, что оба энантиомера миртазапина обладают антидепрессивной активностью, S(+) энантиомер - блокируя α_2-адрено- и серотониновые 5-HT_2-рецепторы, а R(-) энантиомер - блокируя серотониновые 5-HT_3-рецепторы.

Седативные свойства миртазапина обусловлены его антагонистической активностью по отношению к H_1-гистаминовым рецепторам.

Миртазапин обычно хорошо переносится, практически не обладает м-холинблокирующей активностью и в терапевтических дозах оказывает ограниченный эффект (например, ортостатическая гипотензия) на сердечно-сосудистую систему (см. раздел «Побочное действие»).

Дети

Были проведены два рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследования у детей в возрасте от 7 до 18 лет с глубоким депрессивным расстройством (n=259), в течение первых 4 недель получавших миртазапин по гибкой схеме дозирования (15-45 мг) и в течение последующих 4 недель получавших фиксированные дозы (15, 30 или 45 мг) миртазапина. Данные исследований не продемонстрировали значительных различий между миртазапином и плацебо. В ходе

исследований у 48,8 % пациентов, получавших миртазапин, наблюдалось значительное (более 7 %) увеличение массы тела по сравнению с группой плацебо (5,7 %). Также часто наблюдались крапивница (11,8 % у пациентов, получавших миртазапин, и 6,8 % у пациентов, получавших плацебо) и гипертриглицеридемия (2,9 % у пациентов, получавших миртазапин, и 0 % у пациентов, получавших плацебо).

Фармакокинетика

Всасывание

После приема внутрь миртазапин быстро всасывается (биодоступность около 50 %), достигая максимальной концентрации в плазме крови приблизительно через 2 ч. Прием пищи не оказывает влияния на фармакокинетику миртазапина.

Распределение

Около 85 % миртазапина связывается с белками плазмы.

Метаболизм

Миртазапин активно метаболизируется и выводится почками и с желчью в течение нескольких дней. Основными путями его метаболизма в организме являются деметилирование и окисление с последующей конъюгацией. Изоферменты цитохрома P450 (CYP2D6 и CYP1A2) участвуют в образовании 8-гидрокси-метаболита миртазапина, в то время как изофермент CYP3A4, предположительно, определяет образование N-деметилированных и N-окисленных метаболитов. Деметилмиртазапин фармакологически активен.

Выведение

Средний период полувыведения ($T_{1/2}$) составляет от 20 до 40 ч (редко до 65 ч). Более короткий период полувыведения наблюдается у молодых пациентов. Равновесная концентрация в плазме крови достигается через 3-4 дня, и в дальнейшем она не меняется.

Линейный/нелинейный характер фармакокинетики

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

Особые группы пациентов

Клиренс миртазапина снижается у пациентов с нарушением функции почек или печени.

Показания к применению

Депрессия.

Противопоказания

Повышенная чувствительность к миртазапину или к какому-либо из вспомогательных веществ.

Одновременный прием с ингибиторами моноаминоксидазы (МАО).

Непереносимость лактозы, дефицит лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция (в связи с наличием в составе лактозы).

Применение препарата Каликста® для лечения детей до 18 лет не рекомендуется, поскольку эффективность миртазапина не была продемонстрирована в двух краткосрочных клинических исследованиях, а также на основании данных по безопасности (см. раздел «Фармакодинамика»).

С осторожностью

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

- с эпилепсией и органическими поражениями головного мозга (на фоне терапии миртазапином в редких случаях возможно развитие судорог);
- с печеночной или почечной недостаточностью;
- с заболеваниями сердца (нарушение проводимости, стенокардия или недавно перенесенный инфаркт миокарда);
- с цереброваскулярными заболеваниями (в том числе с ишемическим инсультом в анамнезе);
- с артериальной гипотензией и состояниями, предрасполагающими к гипотонии (в том числе, с дегидратацией и гиповолемией);
- злоупотребляющих лекарственными средствами, имеющих зависимость от лекарственных средств, влияющих на центральную нервную систему, с маниями, гипоманиями.

Как и другие антидепрессанты, препарат Каликста® следует с осторожностью применять в следующих случаях:

- нарушение мочеиспускания, в том числе при гиперплазии предстательной железы;
- острая закрытоугольная глаукома и повышенное внутриглазное давление;
- сахарный диабет;
- при одновременном назначении бензодиазепинов с препаратом Каликста®.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Имеющиеся ограниченные данные указывают на то, что при применении миртазапина

у беременных женщин не было выявлено повышенного риска врожденных пороков развития 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 повысить 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 препарат Каликста® беременным женщинам. Если препарат Каликста® применялся непосредственно перед родами или незадолго до родов, то в послеродовом периоде следует осуществлять тщательный контроль состояния новорожденного на предмет возможных проявлений синдрома отмены.

Исследования на животных и ограниченные данные исследований в отношении человека показали выделение миртазапина в грудное молоко только в очень небольших 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.

Способ применения и дозы

Внутрь, не разжевывая, запивая небольшим количеством жидкости.

Взрослые

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

Пожилые пациенты

Рекомендуемая доза аналогична таковой для взрослых пациентов. Для достижения удовлетворительного эффекта и обеспечения безопасности увеличение дозы пожилым пациентам следует проводить под непосредственным наблюдением врача.

Пациенты с нарушением функции почек

Клиренс миртазапина может быть снижен у пациентов с умеренным или тяжелым нарушением функции почек (клиренс креатинина (КК) < 40 мл/мин). Это следует учитывать при назначении препарата Каликста® этой группе пациентов (см. раздел

«Особые указания»).

Пациенты с нарушением функции печени

Клиренс миртазапина может быть снижен у пациентов с нарушением функции печени. Это следует учитывать при назначении препарата Каликста® этой группе пациентов, особенно при тяжелом нарушении функции печени, так как применение миртазапина у данной группы пациентов не изучалось (см. раздел «Особые указания»).

Препарат Каликста® можно принимать 1 раз в сутки, предпочтительнее в одно и то же время, перед сном. Можно принимать 2 раза в сутки, поделив суточную дозу на два приема (один раз утром и один раз на ночь, более высокую дозу следует принимать на ночь).

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

Миртазапин начинает оказывать свое действие обычно через 1-2 недели лечения. Лечение адекватной дозой должно привести к положительному результату в течение 2-4 недель. При недостаточном клиническом ответе на лечение доза может быть увеличена до максимальной дозы (до 45 мг). При отсутствии ответа на лечение в течение дополнительных 2-4 недель лечение следует прекратить.

Побочное действие

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

Наиболее частыми нежелательным реакциям, которые наблюдались более чем у 5 % пациентов, получавших миртазапин в рамках рандомизированных плацебо-контролируемых исследований, были сонливость, седативный эффект, сухость во рту, увеличение массы тела, повышение аппетита, головокружение и усталость.

Во всех рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях у пациентов была проведена оценка нежелательных реакций на миртазапин (включая как применение по показанию «глубокое депрессивное расстройство», так и по прочим показаниям). Мета-анализ охватывал 20 исследований с запланированной продолжительностью лечения до 12 недель, включавших 1501 пациента (134 пациенто-лет), получавших дозы миртазапина до 60 мг, и 850 пациентов (79 пациенто-лет), получавших плацебо. Продленные фазы этих исследований были исключены из анализа для сохранения сопоставимости данных с плацебо.

Ниже представлена частота нежелательных реакций по категориям, которые наблюдались в клинических исследованиях статистически значимо чаще во время лечения миртазапином по сравнению с плацебо, с добавлением нежелательных реакций, отмеченных в спонтанных сообщениях. Указанная частота нежелательных реакций по данным спонтанных сообщений во время применения препарата в реальной клинической практике основана на частоте случаев этих нежелательных реакций согласно клиническим исследованиям. Частота нежелательных реакций, отмеченных в спонтанных сообщениях, по которым не отмечено ни одного случая в рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях у пациентов, получавших миртазапин, классифицирована как «частота неизвестна». Для обозначения частоты побочных эффектов используется следующая классификация: *очень часто* (≥1/10), *часто* (≥1/100 и <1/10), *нечасто* (≥1/1000 и <1/100), *редко* (≥1/10000 и <1/1000), *очень редко* (< 1/10000), *частота неизвестна*.

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы: частота неизвестна – угнетение функции костного мозга (гранулоцитопения, агранулоцитоз, апластическая анемия, тромбоцитопения) (см. также раздел «Особые указания»), эозинофилия.

Нарушения со стороны эндокринной системы: частота неизвестна – синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона.

Нарушения со стороны обмена веществ и питания: очень часто – увеличение массы тела[1], повышенный аппетит[1]; *частота неизвестна* – гипонатриемия.

Нарушения психики: часто – необычные сны, спутанность сознания, тревога[2,5], бессонница[3,5]; *нечасто* – ночные кошмары[2], мания, ажитация[2], галлюцинации, психомоторное возбуждение (в том числе акатизия, гиперкинезия); *редко* – агрессивность; *частота неизвестна* – суицидальные мысли[6], суицидальное поведение[6].

Нарушения со стороны нервной системы: очень часто – сонливость[1,4], седация[1,4], головная боль[2]; *часто* – заторможенность[1], головокружение, тремор; *нечасто* – парестезия[2], синдром «беспокойных ног», обморок; *редко* – миоклонус; *частота неизвестна* – судороги, серотониновый синдром, парестезии слизистой оболочки полости рта, дизартрия.

Нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы: часто – ортостатическая гипотензия; *нечасто* – снижение артериального давления[2].

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: очень часто – сухость во рту; *часто* – тошнота[3], диарея[2], рвота[2], запор[1]; *нечасто* – гипестезия 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 сыпь[2]; *частота неизвестна* – синдром Стивенса-Джонсона, буллезный дерматит, мультиформная эритема, токсический эпидермальный некролиз.

Нарушения со стороны скелетно-мышечной системы и соединительной ткани: *часто* – артралгия, миалгия, боль в спине[1]; *частота неизвестна* – рабдомиолиз[7].

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей: *частота неизвестна* – задержка мочи.

Общие расстройства и нарушения в месте введения: *часто* – периферические отеки[1], 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, как правило, не приводит к уменьшению сонливости и/или избыточного седативного действия, однако может привести к снижению эффективности антидепрессанта.

[5] При лечении антидепрессантами могут появиться или усиливаться 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 «Особые указания»).

[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.

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

Передозировка

Имеющийся опыт наблюдения случаев передозировки только миртазапином указывает на то, что симптомы обычно слабо выражены. Сообщалось об угнетении центральной нервной системы, сопровождавшемся дезориентацией и продолжительным седативным эффектом в сочетании с тахикардией и незначительным повышением или понижением артериального давления. Однако при приеме доз, значительно 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».

В случае передозировки необходимо проводить соответствующее симптоматическое лечение для поддержания жизненно важных функций организма, а также мониторинг ЭКГ (электрокардиограммы). Следует ввести активированный уголь или выполнить промывание желудка.

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами

Фармакодинамическое взаимодействие

Миртазапин не следует применять в сочетании с ингибиторами МАО и в течение двух недель после прекращения лечения ингибитором 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, венлафаксином, препаратами лития и препаратами зверобоя продырявленного (*Hypericum perforatum*)) может привести к развитию серотонинового синдрома (см. раздел «Особые указания»).

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 ЦНС, поэтому пациенты должны быть предупреждены о необходимости избегать употребления спиртных напитков при приеме миртазапина.

При применении миртазапина в дозе 30 мг один 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. Рекомендуется 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 клиренс миртазапина приблизительно в два раза, что приводило к снижению концентраций миртазапина в плазме крови на 60 % и 45 % соответственно. При добавлении карбамазепина или другого индуктора печеночного метаболизма (например, рифампицина) к терапии миртазапином дозу миртазапина при необходимости следует увеличить. 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 в плазме крови и AUC (площадь под кривой «концентрация – время») миртазапина приблизительно на 40 % и 50 % соответственно.

При применении миртазапина в сочетании с циметидином (слабым ингибитором изоферментов CYP1A2, CYP2D6 и CYP3A4) средняя концентрация миртазапина в плазме крови 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 дозу миртазапина следует уменьшить.

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

Особые указания

Пациенты детского возраста

Препарат Каликста® 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.

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 наступления стойкой ремиссии заболевания. Поскольку улучшение может не наступить в течение первых нескольких недель терапии или более, состояния пациентов должно тщательно контролироваться до наступления улучшения. Клинический опыт показывает, что риск попыток суицида может увеличиваться на ранних стадиях выздоровления.

Пациенты с суицидальным поведением в анамнезе, 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 плацебо-контролируемых клинических исследований по применению антидепрессантов у взрослых пациентов с психическими расстройствами выявил повышенный риск суицидального поведения у пациентов, получавших антидепрессанты, по сравнению с группой плацебо, у пациентов в возрасте до 25 лет.

Пациенты, получающие терапию антидепрессантами, особенно пациенты из группы повышенного риска, должны находиться под пристальным наблюдением, особенно на ранних этапах лечения и 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, пациенту следует назначить наименьшее количество таблеток препарата для снижения риска передозировки.

Угнетение функций костного мозга

При применении миртазапина были зафиксированы случаи угнетения функций костного мозга, обычно проявляющиеся в виде гранулоцитопении или агранулоцитоза. В ходе клинических исследований в редких случаях отмечался обратимый агранулоцитоз. В ходе пострегистрационного наблюдения случаи агранулоцитоза регистрировались в очень редких случаях, 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 к таким симптомам, как повышение температуры тела, боли в горле, стоматит и другим признакам гриппоподобного синдрома, и проинформировать об этом пациента; при возникновении подобных симптомов следует прекратить лечение и сделать анализ крови.

Желтуха

При появлении признаков желтухи лечение следует прекратить.

Состояния, требующие наблюдения врача

Препарат следует назначать с осторожностью, а также осуществлять постоянное и тщательное наблюдение за пациентами при следующих состояниях/заболеваниях:

- *Эпилепсия и органические поражения головного мозга.* Несмотря на то, что клинический опыт показывает, что эпилептические приступы редко возникают при приеме как миртазапина, так и других антидепрессантов, препарат Каликста® необходимо применять с осторожностью пациентам с эпилептическими приступами в анамнезе. Следует прекратить лечение при появлении или повышении частоты эпилептических приступов.
- *Печеночная недостаточность*. После однократного приема внутрь миртазапина в дозе 15 мг клиренс миртазапина 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*. После однократного приема внутрь миртазапина в дозе 15 мг у пациентов с почечной недостаточности средней (КК 10-40 мл/мин) или тяжелой (КК менее 10 мл/мин) степени клиренс миртазапина уменьшался приблизительно на 30 % и 50 % соответственно, по сравнению со здоровыми добровольцами. Средняя концентрация миртазапина в плазме крови увеличивалась приблизительно 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 препарата Каликста® и сопутствующей терапии.
- *Низкое артериальное давление.*
- *Сахарный диабет.* У пациентов с сахарным диабетом антидепрессанты могут влиять на содержание глюкозы в крови. Может потребоваться корректировка дозы инсулина и/или пероральных гипогликемических препаратов. Рекомендуется тщательное наблюдение.

Как и при применении других антидепрессантов, при применении препарата Каликста® могут иметь место следующие состояния:

- Возможно ухудшение психотических симптомов при применении антидепрессантов для лечения пациентов с шизофренией или другими психотическими нарушениями, могут усилиться параноидальные идеи.
- Депрессивная фаза биполярного расстройства на фоне лечения может трансформироваться в маниакальную фазу. Пациенты с манией/олигоманией в анамнезе требуют тщательного наблюдения. Препарат следует отменить при наступлении у пациента маниакальной фазы.
- Несмотря на то, что препарат Каликста® не вызывает привыкания, пострегистрационный опыт применения показывает, что резкое прекращение лечения после продолжительного применения может иногда стать причиной появления симптомов отмены. Большинство симптомов отмены являются слабыми и могут купироваться самостоятельно. Наиболее часто сообщалось о следующих симптомах отмены: головокружение, ажитация, 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 «Способ применения и дозы»).

- Препарат Каликста® необходимо с осторожностью назначать пациентам с нарушениями мочеиспускания, в том числе, при гиперплазии предстательной железы, и пациентам с острой закрытоугольной глаукомой и повышенным внутриглазным давлением (однако негативное влияние миртазапина маловероятно в связи с его очень низкой антихолинергической активностью).
- Акатизия/психомоторное возбуждение: применение антидепрессантов связано с развитием акатизии, характеризующейся субъективно неприятным или тревожным беспокойством и необходимостью двигаться, зачастую сопровождающейся неспособностью сидеть или стоять на месте. Чаще всего это состояние проявляется в первые недели лечения. У пациентов с подобными симптомами увеличение дозы препарата может оказать негативное воздействие.
- 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 пострегистрационного применения миртазапина были зарегистрированы случаи удлинения интервала QT на ЭКГ, желудочковой тахикардии (в том числе, тахикардии по типу «пируэт») и внезапной смерти. 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 «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами» и «Побочное действие»). Необходимо соблюдать осторожность при назначении препарата Каликста® 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 Каликста® следует назначать с осторожностью.

Серотониновый синдром

При одновременном применении селективных ингибиторов обратного захвата серотонина и других серотонинергических препаратов может возникнуть серотониновый синдром (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами»). 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 тщательное наблюдение при одновременном приеме этих препаратов с миртазапином. При возникновении подобных симптомов следует прекратить лечение препаратом Каликста® и начать симптоматическое лечение. Пострегистрационный опыт показывает, что у пациентов, которые получают монотерапию миртазапином, серотониновый синдром возникает очень редко (см. раздел «Побочное действие»).

Пожилые пациенты

Пациенты пожилого возраста обычно более чувствительны к терапии, особенно в отношении побочных эффектов антидепрессантов. В ходе клинических исследований миртазапина было отмечено, что частота выявления нежелательных реакций у пациентов пожилого возраста не отличалась от показателей в других возрастных группах.

Лактоза

Препарат Каликста® содержит лактозы моногидрат, поэтому его не следует применять пациентам с непереносимостью лактозы, дефицитом лактазы, синдромом глюкозо-галактозной мальабсорбции.

Пациентам следует избегать употребления алкоголя во время лечения препаратом Каликста®.

Влияние на способность управления транспортными средствами и механизмами

Препарат Каликста® может снижать концентрацию внимания. В период лечения пациентам следует избегать управления транспортными средствами и механизмами и выполнения потенциально опасных видов деятельности, требующих высокой скорости психомоторных реакций.

Форма выпуска

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 15 мг, 30 мг, 45 мг.

15 мг: по 30 таблеток, покрытых пленочной оболочкой, в Ал/ПВХ/ПВДХ блистер. Один блистер вместе с инструкцией по применению помещают в картонную пачку.

30 мг и 45 мг: по 15 таблеток, покрытых пленочной оболочкой, в Ал/ПВХ/ПВДХ блистер. Два блистера вместе с инструкцией по применению помещают в картонную пачку.

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте!

Срок годности

2 года.

Не применять по истечении срока годности.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Владелец регистрационного удостоверения и производитель

БЕЛУПО, лекарства и косметика д.д., Республика Хорватия, 48000, г. Копривница, ул. Даница, 5.

Организация, принимающая претензии потребителей на территории Российской Федерации: Представительство компании БЕЛУПО, лекарства и косметика д.д., Республика Хорватия в России. Москва, 119330, Ломоносовский просп., д.38, кв. 71-72. Телефон: +7(495)933-72-13, факс: +7(495)933-72-15

Представитель фирмы



Н.В. Шмелькова