МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Мирзатен® Ку-таб

Mirzaten® Q-tab®

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛСР-005233/09-080817
СОГЛАСОВАНО

Регистрационный номер:

Торговое наименование: Мирзатен® Ку-таб

Международное непатентованное наименование: миртазапин

Лекарственная форма: таблетки для рассасывания

Состав

1 таблетка для рассасывания 15 мг/30 мг/45 мг содержит:

Активное вещество:

Миртазапин 15,00 мг/30,00 мг/45,00 мг

Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат, этилцеллюлоза, Фармабюрст С1*, ароматизатор апельсиновый, аспартам, магния стеарат

* Фармабюрст С1 смесь: маннитола, сорбитола, кросповидона и кремния диоксида коллоидного.

Описание

Круглые слегка двояковыпуклые таблетки белого цвета с фаской.

Фармакотерапевтическая группа: антидепрессант

Код АТХ: N06AX11

Фармакологические свойства

Препарат Мирзатен® Ку-таб (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 препарата Мирзатен® Ку-таб обычно наступает через 1-2 недели лечения.

Фармакодинамика

Миртазапин является антагонистом пресинаптических α_2-адренорецепторов в центральной нервной системе (ЦНС) 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-холиноблокирующей 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 50 %), достигая максимальной концентрации (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 крови. Равновесная концентрация достигается через 3-4 дня, и в дальнейшем она не меняется.

Метаболизм

Основными путями метаболизма миртазапина в организме являются деметилирование и окисление с последующей конъюгацией. Изоферменты системы 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.

Выведение

Миртазапин активно метаболизируется и выводится с мочой и калом в течение нескольких дней. Средний период полувыведения составляет от 20 до 40 часов (редко до 65 часов). Более короткий период полувыведения наблюдается у молодых людей.

Линейность

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

Особые группы пациентов

Клиренс миртазапина снижается при почечной или печеночной недостаточности.

Показания к применению

- Депрессия.

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к миртазапину или к какому-либо из вспомогательных веществ препарата.
- Одновременный прием с ингибиторами моноаминооксидазы (МАО).
- Непереносимость лактозы, дефицит лактазы или синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции (препарат Мирзатен® Ку-таб содержит лактозу).
- Врожденная непереносимостью фруктозы.
- Фенилкетонурия.

Применять препарат Мирзатен® Ку-таб для лечения детей до 18 лет не рекомендуется, поскольку эффективность не была продемонстрирована в двух краткосрочных клинических исследованиях, а также на основании данных по безопасности миртазапина (см. раздел «Фармакодинамика»).

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 том числе с ишемическим инсультом в анамнезе);
- пациенты с артериальной гипотонией и состояниями, предрасполагающими к гипотонии (в том числе с дегидратацией и гиповолемией);
- пациенты, злоупотребляющие лекарственными средствами, имеющие зависимость от лекарственных средств, влияющих на ЦНС, пациенты с маниями, гипоманиями.

Как и другие антидепрессанты, препарат Мирзатен® Ку-таб 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 Мирзатен® Ку-таб.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Беременность

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 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 исключить, принимая во внимание механизм действия миртазапина (повышение концентрации серотонина).

Следует с осторожностью назначать препарат Мирзатен® Ку-таб беременным женщинам. Если препарат Мирзатен® Ку-таб применялся непосредственно перед родами или

незадолго до родов, то в послеродовом периоде следует мониторировать состояние новорожденного на предмет возможных проявлений синдрома «отмены».

Период грудного вскармливания

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 Мирзатен® Ку-таб для матери во время кормления грудью следует оценивать относительно возможных рисков для ребенка.

Фертильность

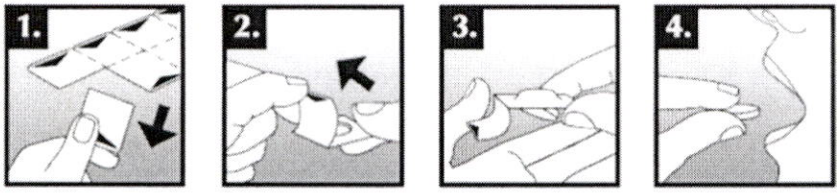
Исследования репродуктивной токсичности на животных не продемонстрировали какого-либо влияния на фертильность.

Способ применения и дозы

Внутрь.

Таблетки для рассасывания – хрупкие, поэтому их не следует выдавливать через фольгу упаковки, т. к. они могут сломаться.

Извлечь таблетку следующим образом:



1. Берут блистер, сгибают по линии разрыва.
2. Вскрывают блистер, осторожно потянув за край фольги.
3. Извлекают таблетку.
4. Затем следует немедленно положить таблетку на язык.

Таблетку следует держать во рту в течение нескольких секунд до полного растворения, затем можно запить жидкостью.

Не следует смешивать таблетку во рту с пищей, раскусывать или разжевывать.

Взрослые

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

Пациенты пожилого возраста

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

Почечная недостаточность

У пациентов с почечной недостаточностью средней или тяжелой степени (клиренс креатинина < 40 мл/мин) клиренс миртазапина может быть снижен. Это следует учитывать при назначении препарата Мирзатен® Ку-таб этой группе пациентов (см. раздел «Особые указания»).

Печеночная недостаточность

У пациентов с печеночной недостаточностью клиренс миртазапина может быть снижен. Это следует учитывать при назначении препарата Мирзатен® Ку-таб этой группе пациентов, особенно пациентам с печеночной недостаточностью тяжелой степени, так как применение миртазапина у данной группы пациентов не изучалось (см. раздел «Особые указания»).

Препарат Мирзатен® Ку-таб можно принимать 1 раз в сутки, предпочтительно в одно и то же время, перед ночным сном. Препарат Мирзатен® Ку-таб можно также назначать для приёма 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 препарат 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 (45 мг). В случае отсутствия ответа на лечение еще через 2-4 недели лечение следует прекратить.

Побочное действие

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

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

Были оценены данные о нежелательных реакциях на миртазапин 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. Ниже приведены данные, отражающие частоту возникновения нежелательных реакций, полученные в ходе клинических исследований. С учетом данных о нежелательных реакциях, полученных из спонтанных пострегистрационных отчетов по безопасности, частота указанных нежелательных реакций была статистически достоверно выше при применении миртазапина, чем при применении плацебо. 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 связанных с приемом миртазапина нежелательных реакций, которые были описаны в спонтанных пострегистрационных отчетах по безопасности, но не наблюдались в ходе рандомизированных плацебо-контролируемых исследований, указана как «частота неизвестна».

Для обозначения частоты нежелательных реакций 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), частота неизвестна (не может быть оценена на основе имеющихся данных).

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы:

частота неизвестна: угнетение функции костного мозга (гранулоцитопения, агранулоцитоз, апластическая анемия и 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 (включая акатизию и гиперкинезию);

редко: агрессивность;

частота неизвестна: суицидальные идеи[6], суицидальное поведение[6].

Нарушения со стороны нервной системы:

очень часто: сонливость[1,4], седация[1,4], головная боль[2];

часто: летаргия[1], головокружение, тремор;

нечасто: парестезия[2], синдром «беспокойных ног», обморок;

редко: миоклонус;

частота неизвестна: судороги, серотониновый синдром, парестезия слизистой оболочки полости рта, расстройство артикуляции.

Нарушения со стороны сосудов:

часто: ортостатическая гипотензия;

нечасто: снижение артериального давления[2].

Нарушения со стороны пищеварительной системы:

очень часто: сухость слизистой оболочки полости рта;

часто: тошнота[3], диарея[2], рвота[2], запор[1];

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 крови.

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 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 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 «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 нежелательных реакциях, связанных с применением миртазапина, которые возникали с большей частотой, чем при применении плацебо).

Передозировка

Имеющиеся данные относительно передозировки только препаратом Мирзатен® Ку-таб указывают на то, что 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 желудочковой тахикардии по типу «пируэт» (torsades de pointes).

В случае передозировки должна проводиться симптоматическая терапия для поддержания жизненно важных функций организма, а также мониторинг ЭКГ (электрокардиограммы). Следует ввести активированный уголь или выполнить промывание желудка.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Фармакодинамическое взаимодействие

- Миртазапин не следует применять в сочетании с ингибиторами МАО и в течение 2 недель после прекращения лечения ингибиторами МАО. Лечение ингибиторами МАО следует начинать не ранее чем через 2 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) 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.
- 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 исключить 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 2 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 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 C_{max} в плазме крови 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 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 средствами, эритромицином или нефазодоном. При необходимости следует уменьшить дозу миртазапина.
- В исследованиях по изучению взаимодействий миртазапин не оказывал влияния на фармакокинетику пароксетина, амитриптилина, рисперидона или препаратов лития.

Особые указания

Пациенты детского возраста

Препарат Мирзатен® Ку-таб 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 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. Метаанализ 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 коррекции 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 миртазапина в редких случаях отмечался обратимый агранулоцитоз. В ходе постмаркетингового 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, боль 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, препарат Мирзатен® Ку-таб 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 приеме миртазапина внутрь 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. При приеме миртазапина внутрь в дозе 15 мг у пациентов с почечной недостаточностью средней (клиренс креатинина 10-40 мл/мин) или тяжелой степени (клиренс креатинина менее 10 мл/мин) клиренс миртазапина 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 (клиренс креатинина 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 Мирзатен® Ку-таб и сопутствующей терапии.
- Низкое артериальное давление.
- Сахарный диабет. У пациентов с сахарным диабетом антидепрессанты могут влиять на концентрацию глюкозы крови. Может потребоваться коррекция дозы инсулина и/или дозы пероральных гипогликемических препаратов. Рекомендуется тщательное наблюдение.

Как и при применении других антидепрессантов, при применении препарата Мирзатен® Ку-таб 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 должны находиться под пристальным наблюдением. Препарат Мирзатен® Ку-таб следует отменить, если у пациента отмечен переход в маниакальную фазу.

- Хотя препарат Мирзатен® Ку-таб 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, 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 Мирзатен® Ку-таб необходимо с осторожностью назначать пациентам с нарушением мочеиспускания, в том числе при гиперплазии предстательной железы, а также пациентам с острой закрытоугольной глаукомой и повышенным внутриглазным давлением (однако негативное влияние приема препарата Мирзатен® Ку-таб 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 том числе 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 «Взаимодействие с другими лекарственными средствами» и «Побочное действие»). Следует соблюдать осторожность при назначении препарата Мирзатен® Ку-таб 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 (пациентам пожилого возраста или пациентам, принимающим препараты, которые могут вызывать гипонатриемию) миртазапин 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 средствами»). 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 препаратом Мирзатен® Ку-таб и начать симптоматическое лечение. Пострегистрационный опыт применения препарата показывает, что серотониновый синдром у пациентов, которые получают монотерапию препаратом Мирзатен® Ку-таб, возникает очень редко (см. раздел «Побочное действие»).

Применение у пациентов пожилого возраста

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

При лечении препаратом Мирзатен® Ку-таб следует избегать употребления алкоголя.

Специальная информация по вспомогательным веществам

Препарат Мирзатен® Ку-таб содержит лактозу, поэтому не следует применять при следующих состояниях: непереносимость лактозы, дефицит лактазы, синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции.

Пациентам с врожденной непереносимостью фруктозы не следует принимать препарат Мирзатен® Ку-таб, т. к. в его состав входит сорбитол.

Препарат Мирзатен® Ку-таб содержит аспартам, который является источником фенилаланина, и может быть вреден для пациентов с фенилкетонурией.

Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами

Препарат Мирзатен® Ку-таб может снижать концентрацию внимания. В процессе лечения антидепрессантами пациентам следует избегать выполнения потенциально опасных видов деятельности, требующих высокой скорости психомоторных реакций, таких как вождение транспортных средств или управление механизмами.

Форма выпуска

Таблетки для рассасывания, 15 мг, 30 мг и 45 мг.

По 10 таблеток в блистер из комбинированного материала ОПА/Al/ПВХ-алюминиевой фольги (Coldformable OPA-aluminium-PVC film).

По 3, 6 или 9 блистеров в пачку картонную вместе с инструкцией по применению.

Условия хранения

При температуре не выше 30 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

2 года.

Не применять препарат по истечении срока годности.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Производитель:

КРКА, д.д., Ново место, Шмарьешка цеста 6, 8501 Ново место, Словения

Наименование и адрес организации, принимающей претензии потребителей

ООО «КРКА-РУС», 125212, г. Москва, Головинское шоссе, дом 5, корпус 1

Тел.: (495) 981-10-95, факс: (495) 981-10-91

Представитель фирмы KRKA KRKA, tovarna zdravil, d.d., Novo mesto 6205 И. К. Моногова