ИНСТРУКЦИЯ
по медицинскому применению препарата
М И Р Т А З О Н А Л

Регистрационный номер:
Торговое название препарата: **МИРТАЗОНАЛ**
Международное непатентованное название: миртазапин

Лекарственная форма: таблетки для рассасывания
Состав
1 таблетка для рассасывания содержит:
Активное вещество: миртазапин 15 мг, 30 мг, 45 мг;
Вспомогательные вещества: маннитол DC (Перлитол 200), целлюлоза микрокристаллическая (Авицел PH 102), магния карбонат, гипромеллоза с низкой степенью замещения (L-HPC, LH-11), кросповидон (Полипласдон XL-10), целлюлоза микрокристаллическая + камедь гуаровая (Авицел CE-15), кремния диоксид коллоидный (Аэросил 200), L-метионин, аспартам, ароматизатор апельсиновый Silesia 1209603133, магния стеарат.

Описание
Круглые двояковыпуклые таблетки белого или почти белого цвета с запахом апельсина с гравировкой M1 (таблетки 15 мг), M2 (таблетки 30 мг) или M4 (таблетки 45 мг) с одной стороны.

Фармакотерапевтическая группа антидепрессант
Код АТХ - N06AX11
Фармакологические свойства
Миртазапин является антидепрессантом четырехцикличной структуры с преимущественно седативным действием. Препарат наиболее 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: суицидальные мысли и суточные колебания настроения.
Антидепрессивный эффект препарата обычно наступает через 1-2 недели лечения.
Фармакодинамика
Миртазапин является антагонистом пресинаптических α2-адренорецепторов в центральной нервной системе и усиливает центральную норадренергическую и серотонинергическую передачу нервных импульсов. При этом усиление серотонинергической передачи реализуется только через 5-HT_1-рецепторы, поскольку миртазапин блокирует 5-HT_2 и 5-HT_3-рецепторы. Считается, что оба энантиомера миртазапина обладают антидепрессивной активностью, S(+) энантиомер - блокируя α_2 и 5-HT_2-рецепторы, а R(-) энантиомер - блокируя 5-HT_3- рецепторы.
Седативные свойства миртазапина обусловлены его антагонистической активностью по отношению к H_1-гистаминовым рецепторам.
Миртазапин обычно хорошо переносится. В терапевтических дозах практически не оказывает антихолинергического действия и практически не влияет на сердечно-сосудистую систему.
Фармакокинетика
После перорального приема препарата миртазапин быстро всасывается (биодоступность около 50 %), достигая максимальной концентрации в плазме крови приблизительно через

40930

2 ч. Около 85% миртазапина связывается с белками плазмы. Средний период полувыведения составляет от 20 до 40 ч (редко до 65 ч). Более короткий период полувыведения наблюдается у молодых людей. Стабильная концентрация вещества достигается через 3-4 дня и в дальнейшем она не меняется. В рекомендуемом диапазоне доз фармакокинетические показатели миртазапина имеют линейную зависимость от введенной дозы препарата. Прием пищи не оказывает влияние на фармакокинетику препарата.
Миртазапин активно метаболизируется и выводится почками и через кишечник в течение нескольких дней. Основными путями его метаболизма в организме являются деметилирование и окисление с последующей конъюгацией. Цитохром Р450- зависимые изоферменты 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. Деметил-миртазапин фармакологически активен и, по-видимому, фармакокинетически подобен исходному соединению.
Клиренс миртазапина снижается при почечной или печеночной недостаточности.

Показания к применению
Депрессивные состояния (в т.ч. ангедония, психомоторная заторможенность, бессонница, раннее пробуждение, снижение массы тела, потеря интереса к жизни, суицидальные мысли и лабильность настроения).

Противопоказания
- Повышенная чувствительность к миртазапину или к какому-либо из вспомогательных веществ.
- Поскольку безопасность и эффективность для детей до 18 лет не установлены, то применять Миртазонал для лечения детей не рекомендуется.
- Беременность и период лактации (эффективность и безопасность не установлены).

С осторожностью
Коррекция режима дозирования и регулярный врачебный контроль необходимы для следующих категорий больных:
- больные эпилепсией и органическими поражениями головного мозга (на фоне терапии препаратом Миртазонал в редких случаях возможно развитие судорожных состояний);
- больные с печеночной или почечной недостаточностью;
- больные с заболеваниями сердца (нарушение проводимости, стенокардия или недавно перенесенный инфаркт миокарда).
- больные с цереброваскулярными заболеваниями (в т. ч. с ишемическими атаками в анамнезе);
- больные с артериальной гипотензией и с состояниями, предрасполагающими к гипотонии (в т. ч. с дегидратацией и гиповолемией);
- больные, злоупотребляющие лекарственными средствами, с лекарственной зависимостью, маниями, гипоманиями.

Как и другие антидепрессанты, Миртазонал 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.

Способ применения и дозы
Таблетку для рассасывания следует положить на язык и рассасывать до полного ее распада. Таблетки для рассасывания Миртазонал быстро разрушаются на языке, для их

40930

приема не требуется жидкость. До приема препарата и во время его рассасывания не следует пытаться разрушить таблетку (разжевывать, ломать и т.д.).

Взрослые:

Рекомендуемая начальная суточная доза составляет 15 или 30 мг/сут, которую постепенно увеличивают при необходимости до 45 мг/сут. Дозу препарата следует принимать 1 раз в день на ночь.

Пожилые:

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

Дети и подростки до 18 лет:

Безопасность и эффективность препарата Миртазонал при лечении у детей и подростков в возрасте до 18 лет с большим депрессивным расстройством в плацебо-контролируемых испытаниях не были установлены. Безопасность и эффективность в этой популяции невозможно экстраполировать на основании данных, полученных у взрослых. Следовательно, препарат Миртазонал не следует применять у детей и подростков в возрасте до 18 лет.

У больных с почечной или печёночной недостаточностью клиренс миртазапина может быть снижен. Это следует учитывать при назначении препарата этой категории больных.

Период полувыведения миртазапина составляет 20-40 часов и поэтому препарат пригоден для приёма один раз в сутки. Предпочтительнее принимать препарат как однократную дозу перед ночным сном. Препарат Миртазонал можно также назначать для приёма два раза в сутки, поделив суточную дозу пополам (один раз утром и один раз на ночь).

Лечение следует по возможности продолжать до полного отсутствия симптомов у больного в течение 4-6 месяцев. После этого, лечение можно постепенно отменять. Миртазапин начинает оказывать своё 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. В случае отсутствия ответа на лечение ещё через 2-4 недели лечение следует прекратить.

Побочное действие

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

Могут наблюдаться следующие побочные эффекты с частотой: часто (>1/100); иногда (>1/1000, но < 1/100); редко (>1/10000, но <1/1000); очень редко (<1/10000), включая отдельные случаи.

Со стороны нервной системы: часто - сонливость (которая может привести к нарушению концентрации внимания), чаще встречается в первые недели лечения (N.B.: снижение дозы обычно не приводит к уменьшению седативного действия, но может отрицательно сказаться на эффективности антидепрессанта); головокружение и головная боль.

Редко – ажитация, спутанность сознания, бессонница, психомоторное возбуждение (включая акатизию, гиперкинез), тревога, миоклонус, гипокинезия, апатия, гиперестезия, тремор, судорожный синдром, синдром «беспокойных ног», парестезия, чувство усталости, мания, галлюцинации, ночные кошмары/яркие сны.

Очень редко – серотониновый синдром, парестезия слизистой оболочки полости рта.

Частота не известна - суицидальные мысли и риск суицида;

Со стороны органов кроветворения: редко - угнетение кроветворения (гранулоцитопения, нейтропения, агранулоцитоз, апластическая анемия и тромбоцитопения), эозинофилия.

40930

Со стороны пищеварительной системы: иногда – тошнота; редко – диарея, сухость во рту, повышение активности трансаминаз в плазме крови, рвота, запор, боль в животе; очень редко – отек слизистой оболочки полости рта.
Со стороны мочеполовой системы: дисменорея, дизурия.
Со стороны сердечно-сосудистой системы: редко - ортостатическая гипотензия, снижение артериального давления.
Со стороны кожных покровов: редко – экзантема.
Со стороны опорно-двигательного аппарата: редко – артралгия, миалгия.
Прочие: часто - повышение аппетита и увеличение массы тела, отечный синдром; редко - крапивница, боль в спине, синдром «отмены», жажда.

Передозировка
Клиническая безопасность Миртазонала при передозировке не исследовалась. Исследования токсичности свидетельствуют об отсутствии клинически значимого кардиотоксического действия при передозировке препаратом.
Симптомы: угнетение центральной нервной системы, сопровождающееся дезориентацией и продолжительным седативным эффектом в сочетании с тахикардией и незначительной гипер- или гипотензией. Однако, существует вероятность более тяжёлых нарушений физиологических функций организма, которые могут привести к фатальному исходу при дозах, намного превышающих терапевтическую дозу, в особенности при смешанных передозировках.
В случае передозировки должна проводиться симптоматическая терапия, направленная на поддержание жизненно важных функций организма. Рекомендуется прием активированного угля или промывание желудка.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами
Фармакокинетическое взаимодействие
- Миртазапин интенсивно метаболизируется с участием изоферментов CYP2D6 и CYP3A4, и в меньшей степени с участием изофермента CYP1A2. Изучение взаимодействия у здоровых добровольцев показало, что пароксетин, ингибитор изофермента CYP2D6, не оказывает влияния на фармакокинетику миртазапина при равновесном состоянии. Введение в сочетании с мощным ингибитором изофермента CYP3A4, кетоконазолом повышало максимальные уровни концентрации в плазме и площадь под кривой «концентрация-время» миртазапина приблизительно на 40% и 50%, соответственно. Следует проявлять осторожность при применении миртазапина в сочетании с мощными ингибиторами изофермента CYP3A4, ингибиторами ВИЧ-протеазы, азольными противогрибковыми лекарственными средствами, эритромицином или нефазодоном.
- Карбамазепин и фенитоин, индукторы изофермента CYP3A4, увеличивали клиренс миртазапина приблизительно в два раза, что приводило к 45-60% снижению концентраций миртазапина в плазме. При добавлении карбамазепина или другого индуктора печёночного метаболизма (например, рифампицина) к терапии миртазапином дозу миртазапина возможно следует увеличить. При прекращении лечения таким лекарственным препаратом может возникнуть необходимость снижения дозы миртазапина.
- При применении в сочетании с циметидином биодоступность миртазапина может увеличиваться более чем на 50%. Дозу миртазапина возможно следует уменьшить при начале лечения в сочетании с циметидином или увеличить при прекращении лечения циметидином.
- В in vivo исследованиях взаимодействий миртазапин не оказывал влияния на фармакокинетику рисперидона или пароксетина (изофермент CYP2D6 субстрат),

40930

карбамазепина и фенитоина (изофермент CYP3A4 субстрат), амитриптилина и циметидина.

- Не наблюдалось важных клинических эффектов или изменений фармакокинетики у человека при лечении миртазапином в сочетании с литием.

Фармакодинамическое взаимодействие

- Миртазапин не следует применять в сочетании с ингибиторами моноаминооксидазы (МАО) или в течение двух недель после прекращения лечения ингибитором МАО.
- Миртазапин может усиливать седативные свойства бензодиазепинов и других седативных средств. Следует проявлять осторожность при назначении этих лекарственных средств вместе с миртазапином.
- Миртазапин может усиливать угнетающее действие алкоголя на ЦНС. Поэтому пациенты должны предупреждаться о необходимости избегать употребления спиртных напитков.
- В случае применения других серотонинергических лекарственных средств (например, селективных ингибиторов обратного захвата серотонина, венлафаксина) в сочетании с миртазапином, существует риск взаимодействия, который может привести к развитию серотонинового синдрома, что следует учитывать при подборе совместных доз препаратов. Исходя из пострегистрационного опыта применения препарата, оказалось, что серотониновый синдром возникает очень редко у больных, получающих лечение миртазапином в сочетании с селективными ингибиторами обратного захвата серотонина или венлафаксином.
- Миртазапин в дозе 30 мг один раз в сутки вызывал небольшое, но статистически значимое повышение МНО (Международное Нормализованное Отношение) у субъектов, получавших лечение варфарином. Нельзя исключать более выраженный эффект при более высокой дозе миртазапина. Рекомендуется контролировать МНО в случае лечения варфарином в сочетании с миртазапином.

Особые указания

При совместном применении с другими препаратами следует иметь в виду:

- Ухудшение психотических симптомов может происходить при применении антидепрессантов для лечения больных с шизофренией или другими психотическими нарушениями; могут усилиться параноидальные идеи.

При лечении депрессивной фазы биполярного аффективного психоза может наблюдаться инверсия аффекта с развитием мании.

- Депрессия может сопровождаться повышенной частотой возникновения суицидальных мыслей и попыток суицида. Этот риск сохраняется до момента возникновения ремиссии заболевания. Поскольку улучшение состояния может не наступить в первые недели лечения, за пациентом следует установить тщательный контроль до улучшения его состояния. Клинический опыт показывает, что риск попыток суицида может повышаться на ранних стадиях выздоровления.

У пациентов со случаями суицидальных попыток в истории болезни или пациентов, у которых наблюдается повышенная степень возникновения суицидальных мыслей до начала лечения, существует повышенный риск возникновения попыток суицида, за такими больными необходим тщательный контроль. Мета-анализ плацебо-контролируемых клинических исследований препаратов группы антидепрессантов у взрослых пациентов с психическими отклонениями показал повышенный риск возникновения случаев суицида при приеме антидепрессантов по сравнению с плацебо у группы лиц младше 25 лет.

Необходимо наблюдение за пациентами, в частности за теми, которые относятся к группе риска, в особенности на ранней стадии терапии и во время изменения дозы препарата. Пациенты (и люди, осуществляющие уход за пациентами) должны предупреждаться о необходимости наблюдения за клиническими признаками ухудшения психического

состояния, за возникновением суицидальных попыток или мыслей и за появлением необычных изменений в поведении. При появлении данных симптомов следует немедленно проконсультироваться с лечащим врачом.

- С учетом риска суицида, больному следует давать только ограниченное количество таблеток.
- Резкое прекращение лечения после продолжительного применения может стать причиной тошноты, головной боли, недомогания, тревоги и беспокойства.
- Больные пожилого возраста обычно более чувствительны, особенно в отношении побочных эффектов. В клинических исследованиях препарата Миртазонал не отмечалось, что у больных пожилого возраста побочные эффекты бывают чаще, чем в других возрастных группах, но они могут быть более выражены; однако данные до сих пор ограничены.
- При появлении признаков желтухи лечение следует прервать.
- Больным рекомендуют избегать применения алкоголя при лечении препаратом.
- Следует соблюдать осторожность, назначая бензодиазепины одновременно с препаратом.
- Угнетение функций костного мозга, обычно проявляющееся в виде гранулоцитопении или агранулоцитоза, редко наблюдается при применении Миртазонала. Появляется большей частью после 4-6 недель лечения и обратимо после прекращения лечения. 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 надо прекратить лечение и сделать анализ крови.
- Исходя из пострегистрационного опыта, оказалось, что серотониновый синдром возникает очень редко у больных, получающих лечение только препаратом Миртазонал. Взаимодействие с другими серотонинергическими лекарственными средствами (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).
- Женщинам репродуктивного возраста следует назначать лечение только при условии применения надежной контрацепции.

Влияние на способность управлять автомобилем и работать с механизмами

Миртазонал может снижать концентрацию внимания. В процессе лечения антидепрессантами больным следует избегать выполнения потенциально опасных видов деятельности, требующих высокой скорости психомоторных реакций, таких, как вождение автомобиля или управление механизмами.

Форма выпуска

Таблетки для рассасывания 15 мг, 30 мг, 45 мг.
По 6 таблеток в Al/Al стрипы или блистеры. По 1, 3, 5, 6, 15 или 16 стрипов или блистеров вместе с инструкцией по применению в картонную пачку.

Условия хранения

При температуре не выше 25 °С.
Хранить в недоступном для детей месте!

Срок годности

2 года.
Не использовать по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска из аптек

По рецепту.

40930

Производитель
1. АО «АКТАВИС»,
Рейкьявикурвегур 76-78,
220 Хафнарфьердур, Исландия.

2. «АКТАВИС Лтд.»,
В 16 Булебель Инд. Эстейт,
Зейтун ЗТН 08, Мальта

Претензии потребителей направлять по адресу
ООО «Актавис»
127018, г. Москва, ул. Сущевский Вал, д. 18
Тел. 644-44-14 Факс. 644-44-24

Представитель фирмы «Актавис» Вахнина Е. В.

РОСЗДРАВНАДЗОРА
ЭКСПЕРТНЫЙ ОТЧЕТ
ДЕЙСТВИТЕЛЕН ДЛЯ ДАННОЙ
ВЕРСИИ ДОКУМЕНТА
0 0 0 0 0 0 0 0 0 0

40930