

ИНСТРУКЦИЯ
по медицинскому применению препарата
МИРТАЗОНАЛ

Регистрационный номер:

Торговое название: Миртазонал

Международное непатентованное название: миртазапин

Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Состав препарата

Активное вещество: миртазапин 15 мг, 30 мг, 45 мг

Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат, крахмал кукурузный прежелатинизированный (крахмал 1500), кремния диоксид, кроскармеллоза натрия, магния стеарат, Опадрай 03F22322 желтый: гипромеллоза 6 сР, титана диоксид, макрогол/ПЭГ 8000, краситель железа оксид желтый, краситель железа оксид красный; Опадрай 03F23252 оранжевый: гипромеллоза 6 сР, титана диоксид, макрогол/ПЭГ 8000, краситель железа оксид желтый, краситель железа оксид красный; Опадрай 03F28635 белый: гипромеллоза 6 сР, титана диоксид, макрогол/ПЭГ 8000.

Описание

Таблетки 15 мг: овальные двояковыпуклые покрытые пленочной оболочкой таблетки коричневатого – желтого цвета с риской с обеих сторон и маркировкой «I» с одной стороны.

Таблетки 30 мг: овальные двояковыпуклые покрытые пленочной оболочкой таблетки розово-коричневого цвета с риской с обеих сторон и маркировкой «I» с одной стороны.

Таблетки 45 мг: овальные двояковыпуклые покрытые пленочной оболочкой таблетки белого цвета с маркировкой «I» с одной стороны

Фармакотерапевтическая группа антидепрессант

Код АТХ - N06AX11

Фармакологические свойства

Миртазапин является антидепрессантом четырехциклической 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 α_2 -адренорецепторов в центральной нервной системе и усиливает центральную норадренергическую и серотонинергическую передачу нервных импульсов. При этом усиление серотонинергической передачи реализуется только через 5-HT₁-рецепторы, поскольку миртазапин блокирует 5-HT₂ и 5-HT₃-рецепторы. Считается, что оба энантиомера

А.В. Минин

миртазапина обладают антидепрессивной активностью, S(+) энантиомер - блокируя α_2 и 5-HT₂-рецепторы, а R(-) энантиомер - блокируя 5-HT₃-рецепторы.

Седативные свойства миртазапина обусловлены его антагонистической активностью по отношению к H₁-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 2 ч. Около 85% миртазапина связывается с белками плазмы. Средний период полувыведения составляет от 20 до 40 ч (редко до 65 час). 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 с мочой и калом в течение нескольких дней. Основными путями его метаболизма в организме являются деметилирование и окисление с последующей конъюгацией. Цитохром P450-зависимые ферменты CYP2D6 и CYP1A2 участвуют в образовании 8-гидрокси-метаболита миртазапина, в то время, как 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.

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.

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);

А.В.Шинев

- больные с артериальной гипотонией и с состояниями, предрасполагающими к гипотонии (в т. ч. с дегидротацией 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.

Беременность и кормление грудью

Безопасность применения препарата при беременности у человека не установлена, поэтому он может быть применен во время беременности только в случае, когда польза для матери превышает потенциальный риск для плода.

Применение препарата Миртазонал в период лактации не рекомендуется из-за отсутствия данных о его выведении с грудным молоком у человека.

Способ применения и дозы

Таблетки следует принимать внутрь, при необходимости запивая жидкостью, и проглатывать не разжёвывая.

Взрослые:

Эффективная суточная обычно составляет между 15 и 45 мг; начальная доза составляет 15 или 30 мг (более высокую дозу следует принимать 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.

А.В. Минин

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.

Со стороны нервной системы: сонливость (которая может привести к нарушению концентрации внимания), чаще встречается в первые дни недели лечения (N.B.: снижение дозы обычно не приводит к уменьшению седативного действия, но может отрицательно сказаться на эффективности антидепрессанта); в редких случаях: психомоторная заторможенность, тревога, гиперкинез, миоклонус, гипокинезия, апатия, гиперестезия, тремор, судорожный синдром, синдром «беспокойных ног», чувство усталости, мания, ночные кошмары/яркие сны.

Со стороны органов кроветворения: в редких случаях возможны следующие побочные эффекты: угнетение кроветворения (гранулоцитопения, нейтропения, эозинофилия, агранулоцитоз, апластическая анемия и тромбоцитопения); повышение активности трансаминаз в плазме крови.

Со стороны пищеварительной системы: тошнота, рвота, запор, боль в животе.

Со стороны мочеполовой системы: дисменорея

Со стороны сердечно-сосудистой системы: редко возможны ортостатическая гипотензия, снижение артериального давления.

Прочие: повышение аппетита и увеличение массы тела, головокружение, головная боль, отечный синдром; редко: крапивница, боль в спине, артралгия, миалгия, дизурия, синдром «отмены», сухость во рту, 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 слабой гипер- или гипотензией. Однако, существует вероятность более тяжелых 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. Рекомендуются прием активированного угля или промывание желудка.

Взаимодействие**Фармакокинетическое взаимодействие**

- Миртазапин интенсивно метаболизируется с участием CYP2D6 и CYP3A4, и в меньшей степени с участием CYP1A2. Изучение взаимодействия у здоровых добровольцев показало, что пароксетин, ингибитор CYP2D6, не оказывает влияния на фармакокинетику миртазапина при стационарном состоянии. Введение в сочетании с мощным ингибитором CYP3A4, кетоконазолом повышало максимальные уровни в плазме и AUC миртазапина приблизительно на 40% и 50%, соответственно. Следует проявлять осторожность при применении миртазапина в сочетании с мощными ингибиторами CYP3A4, ингибиторами ВИЧ-протеаз, азольными противогрибковыми лекарственными средствами, эритромицином или нефазодоном.
- Карбамазепин и фенитоин, индукторы CYP3A4, увеличивали клиренс миртазапина приблизительно в два раза, что приводило к 45-60% снижению концентраций

А.В. Минаев

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 (CYP2D6 субстрат), карбамазепина и фенитоина (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 MAO или в течение двух недель после прекращения лечения ингибитором MAO.
- 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 серотонергических лекарственных средств (например, селективных ингибиторов обратного захвата серотонина и венлафаксина) в сочетании с миртазапином, существует риск взаимодействия, который может привести к развитию серотонинового синдрома. 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. Если считается, что такая комбинация терапевтически необходима, то в этом случае следует осторожно изменить дозу и непосредственно контролировать признаки начала серотонергической повышающей регуляции.
- Миртазапин в дозе 30 мг один раз в сутки вызывал небольшое, но статистически значимое повышение МНО (Международное Нормализованное Соотношение) 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 усиливаться параноидальные идеи.
- депрессивная фаза маниакально-депрессивного психоза на фоне лечения может трансформироваться в маниакальную фазу.
 - с учетом риска суицида, особенно в начале лечения, больному следует давать только ограниченное количество таблеток.
 - резкое прекращение лечения после продолжительного применения может стать причиной тошноты, головной боли и недомогания.

А.В. Минин

- 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 серотонергическими лекарственными средствами (см. раздел «Взаимодействие»).
- больным с такими редкими наследственными заболеваниями, как непереносимость галактозы, недостаточность лактазы Лаппа или глюкозо-галактозная мальабсорбция, не следует назначать Миртазапин.

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

По 10 или 14 таблеток в ПВХ/Алюминиевая фольга блистеры. По 1, 2, 3, 5, 10 блистеров по 10 таблеток или по 2, 4, 10 блистеров по 14 таблеток вместе с инструкцией по применению в картонную пачку.

Условия хранения

При температуре не выше 30 °С.

Хранить в недоступном для детей месте!

Срок годности

3 года

Не использовать после истечения срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска из аптек

По рецепту.

Производитель

АО «АКТАВИС»,

Рейкьявикурвегур 76-78,

220 Хафнарфьердур, Исландия.

А.В. Минаев

Претензии потребителей направлять по адресу

Представительство АО «Актавис» в Москве:
127018, г. Москва, ул. Сушеvский Вал, д. 18
Тел. 644-44-14 Факс. 644-44-24

И. о. директора ИДКЭЛС

Представитель фирмы



А.Н. Васильев

Н. А. Кулинченко