ЛП-N=(000055)-(РГ-RU) от 03.03.2022

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 29.04.2020 № 8920
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Мирзатен Ку-таб, 15 мг, таблетки, диспергируемые в полости рта

Мирзатен Ку-таб, 30 мг, таблетки, диспергируемые в полости рта

Мирзатен Ку-таб, 45 мг, таблетки, диспергируемые в полости рта

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: миртазапин.

Мирзатен Ку-таб, 15 мг, таблетки, диспергируемые в полости рта

Каждая таблетка, диспергируемая в полости рта, содержит 15 мг миртазапина*

Мирзатен Ку-таб, 30 мг, таблетки, диспергируемые в полости рта

Каждая таблетка, диспергируемая в полости рта, содержит 30 мг миртазапина*

Мирзатен Ку-таб, 45 мг, таблетки, диспергируемые в полости рта

Каждая таблетка, диспергируемая в полости рта, содержит 45 мг миртазапина*

*Теоретическое количество. Используемое фактическое количество миртазапина для одной таблетки, диспергируемой в полости рта, увеличивается на 3 % из-за содержания воды.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактозы моногидрат, аспартам, сорбитол (см. разделы 4.3, 4.4.).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, диспергируемые в полости рта.

Мирзатен Ку-таб, 15 мг, 30 мг, 45 мг

Круглые, слегка двояковыпуклые таблетки белого цвета с фаской.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Мирзатен Ку-таб показан к применению для лечения депрессии у взрослых.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Взрослые

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 29.04.2020 № 8920
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

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 приема 2 раза в сутки, поделив суточную дозу на 2 приема (1 раз утром и 1 раз на ночь, более высокую дозу следует принимать на ночь).

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

Рекомендованная доза та же, что и для взрослых. Для достижения удовлетворительного и безопасного ответа на лечение увеличение дозы пациентам пожилого возраста следует проводить под непосредственным наблюдением врача.

Почечная недостаточность

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

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 4.4.).

Длительность лечения

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.

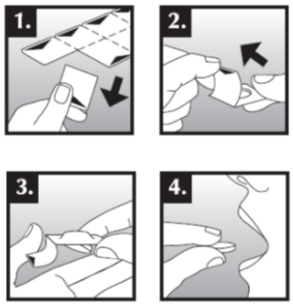
Способ применения

Внутрь.

Таблетки, диспергируемые в полости рта, хрупкие, поэтому их не следует выдавливать через фольгу упаковки, так как они могут сломаться.

Извлечь таблетку следующим образом:

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 29.04.2020 № 8920
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)



1. Согнуть блистер по линии разрыва.
2. Вскрыть блистер, осторожно потянув за край фольги.
3. Осторожно извлечь таблетку.
4. Затем таблетку следует немедленно положить на язык и 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.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к миртазапину или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.
- Одновременный прием с ингибиторами моноаминооксидазы (МАО).
- Редко встречающаяся наследственная непереносимость галактозы, дефицит лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция.
- Редко встречающаяся наследственная непереносимость фруктозы.
- Фенилкетонурия.

Commented [NT1]: Приведена редакция согласно требованиям ЕАЭС

Применять препарат Мирзатен Ку-таб для лечения детей до 18 лет не рекомендуется (основываясь на имеющихся данных по безопасности миртазапина (см. раздел 5.1.) и в связи с тем, что эффективность не была продемонстрирована в двух краткосрочных клинических исследованиях).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

С осторожностью

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

- пациенты с эпилепсией и органическими поражениями головного мозга (на фоне терапии миртазапином в редких случаях возможно развитие судорог);
- пациенты с печеночной или почечной недостаточностью;

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 29.04.2020 № 8920
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

- 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 гипотензией и состояниями, предрасполагающими к ней (в том числе с дегидратацией и гиповолемией);
- пациенты, злоупотребляющие лекарственными средствами, имеющие зависимость от лекарственных средств, влияющих на центральную нервную систему (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.

Суицид/суицидальные мысли или клиническое ухудшение течения заболевания

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

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

Пациенты, получающие терапию антидепрессантами (особенно пациенты из группы повышенного риска), должны находиться под пристальным наблюдением, особенно в начале терапии, а также в случае коррекции дозы. Пациенты (а также лица, осуществляющие уход за ними) должны быть предупреждены о необходимости

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 29.04.2020 № 8920
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

своевременного выявления любых признаков клинического ухудшения, суицидального поведения, суицидальных мыслей или необычного поведения, а также о необходимости незамедлительно сообщать врачу о появлении данных симптомов.

Учитывая возможность 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 пострегистрационного наблюдения агранулоцитоз регистрировался в очень редких случаях и, в большинстве случаев, он также был обратимым, однако было отмечено несколько летальных исходов, которые регистрировались в основном у пациентов старше 65 лет. Врачу следует внимательно отнестись (и проинформировать пациента) к таким симптомам, как повышение температуры тела, боль в горле, стоматит и другим признакам инфекции. 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 (КК 10-40 мл/мин) или тяжелой степени (КК менее 10 мл/мин) клиренс миртазапина уменьшался приблизительно на 30 % и 50 %

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 29.04.2020 № 8920
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

соответственно по сравнению со здоровыми добровольцами. Средняя концентрация миртазапина в плазме крови увеличивалась на 55 % и 115 % соответственно. У пациентов с почечной недостаточностью легкой степени тяжести (КК 40-80 мл/мин) значительных отличий по сравнению с контрольной группой не наблюдалось;

- заболевания сердца (такие как нарушение проводимости, стенокардия и недавно перенесенный инфаркт миокарда): в данных случаях необходимы обычные меры предосторожности при назначении препарата Мирзатен Ку-таб и сопутствующей терапии;
- низкое артериальное давление;
- сахарный диабет: у пациентов с сахарным диабетом антидепрессанты могут влиять на концентрацию глюкозы в крови. Может потребоваться коррекция дозы инсулина и/или дозы пероральных гипогликемических препаратов. Рекомендуется тщательное наблюдение за пациентом.

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 развития синдрома «отмены». Большинство симптомов синдрома «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 и с основным заболеванием. Лечение миртазапином рекомендуется прекращать постепенно (см. раздел 4.2.);
- 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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 29.04.2020 № 8920
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

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 пострегистрационного применения миртазапина были зарегистрированы случаи удлинения интервала QT на электрокардиограмме (ЭКГ), желудочковая тахикардия (в том числе тахикардия типа «пируэт») и внезапная смерть. Однако в большинстве случаев эти симптомы отмечались на фоне передозировки или у пациентов с другими факторами риска удлинения интервала QTc, включая одновременный прием двух или нескольких лекарственных препаратов, вызывающих удлинение интервала QT (см. разделы 4.5., 4.8.). 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 (СИОЗС) и других серотонинергических препаратов может возникнуть серотониновый синдром (см. раздел 4.5.). Симптомами серотонинового синдрома могут быть лихорадка, ригидность, миоклонус, расстройство вегетативной нервной системы с возможными

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 29.04.2020 № 8920
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

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 4.8.).

Нежелательные реакции со стороны кожи и подкожных тканей

На фоне терапии миртазепином поступали сообщения о развитии серьезных нежелательных реакций со стороны кожи и подкожных тканей, включая синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз, лекарственную реакцию с эозинофилией и системными симптомами (DRESS-синдром), буллезный дерматит и мультиформную эритему, которые могут быть опасными для жизни или смертельными.

Если появляются признаки и симптомы, указывающие на эти реакции, миртазапин следует немедленно отменить. Если на фоне приема миртазепина у пациента развилась одна из этих реакций, лечение миртазапином возобновлять не следует.

Пациенты пожилого возраста

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

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

~~Информация по~~-Вспомогательные вещества~~:~~

Commented [NT2]: Приведена редакция согласно требованиям ЕАЭС

Лактозы моногидрат

Препарат Мирзатен Ку-таб содержит лактозы моногидрат, поэтому его применение противопоказано при следующих состояниях: редко встречающаяся наследственная непереносимость галактозы, дефицит лактазы, ~~синдром~~ глюкозо-галактозная мальабсорбция.

Сорбитол

Пациентам с редко встречающейся наследственной непереносимостью фруктозы препарат Мирзатен Ку-таб противопоказан, так как в его состав входит сорбитол.

Аспартам

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 29.04.2020 № 8920
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

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

Дети

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.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействий

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, бупренорфин, трамадолом, линезолидом, метиленовым синим, СИОЗС, венлафаксином, препаратами лития и препаратами Зверобоя продырявленного) может привести к развитию серотонинового синдрома (см. раздел 4.4.). Следует проявлять осторожность при назначении вышеуказанных лекарственных средств вместе с миртазапином и проводить более тщательный клинический мониторинг.

Commented [NT3]: Новые данные по безопасности

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

Миртазапин может усиливать депрессивное действие алкоголя на ЦНС, поэтому пациенты должны быть предупреждены о необходимости избегать употребления алкоголя 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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 29.04.2020 № 8920
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

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 типа «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 максимальной концентрации в плазме крови (C_{max}) 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.

Дети

Исследования по изучению взаимодействий были проведены только у взрослых.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Имеющиеся ограниченные данные указывают на то, что при применении миртазапина у беременных женщин не было выявлено повышенного риска врожденных пороков

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 29.04.2020 № 8920
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

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 исключать, 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».

Лактация

Результаты экспериментов у животных и ограниченные данные в отношении человека указывают на то, что с материнским молоком миртазапин выводится в очень малых количествах. Пользу применения препарата 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.

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

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 29.04.2020 № 8920
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

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

В рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях наиболее частыми нежелательными реакциями, встречавшимися более чем у 5 % пациентов, получавших миртазапин, были сонливость, седативный эффект, сухость 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.

Табличное резюме нежелательных реакций

В Таблице 1 приведены полученные в ходе клинических исследований данные, отражающие частоту возникновения нежелательных реакций. 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 миртазапина в реальной клинической практике основана на частоте случаев этих нежелательных реакций, зарегистрированных в ходе клинических исследований. Частота нежелательных реакций, которые были описаны в спонтанных сообщениях, но не наблюдались в ходе рандомизированных плацебо-контролируемых клинических исследований, указана как «частота неизвестна». Нежелательные реакции сгруппированы в соответствии с порядком на основании системно-органных классов (СОК).

Commented [NT4]: Изменено согласно требованиям ЕАЭС

Таблица 1. Нежелательные реакции миртазапина

Системно-органный класс	**Очень часто (≥ 1/10)**	**Часто (от ≥ 1/100 до < 1/10)**	**Нечасто (от ≥ 1/1000 до < 1/100)**	**Редко (от ≥ 1/10000 до < 1/1000)**	**Частота неизвестна (не может быть оценена на основании имеющихся данных)**
Нарушения	-	-	-	-	Угнетение

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 29.04.2020 № 8920
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

со стороны крови и лимфатической системы					функции костного мозга (гранулоцитопения, агранулоцитоз, апластическая анемия и тромбоцитопения), эозинофилия
Эндокринные нарушения ~~со стороны эндокринной системы~~	-	-	-	-	Синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона, гиперпролактинемия (и связанные с ней симптомы галактореи и гинекомастии)
Нарушения ~~со стороны обмена веществ~~ метаболизма и питания	Увеличение массы тела[1], повышенный аппетит[1]	-	-	-	Гипонатриемия
Психические нарушения ~~психики~~	-	Необычные сны, спутанность сознания, тревога[2,5], бессонница[3,5]	Ночные кошмары[2], мания, ажитация[2], галлюцинации, психомоторное возбуждение (включая акатизию и гиперкинезию)	Агрессивность	Суицидальные мысли[6], суицидальное поведение[6], сомнамбулизм
Нарушения со стороны нервной системы	Сонливость[1,4], седация[1,4], головная боль[2]	Летаргия[1], головокружение, тремор, амнезия[8]	Парестезии[2], синдром «беспокойных ног», обморок	Миоклонус	Судороги, серотониновый синдром, парестезия слизистой оболочки полости рта, расстройство артикуляции
Нарушения со стороны сосудов	-	Ортостатическая гипотензия	Снижение артериального давления[2]	-	-
Желудочно-	Сухость	Тошнота[3],	Снижение	Панкреатит	Отек слизистой

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 29.04.2020 № 8920
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

кишечные нарушения ~~со стороны желудочно-кишечного тракта~~	слизистой оболочки полости рта	диарея[2], рвота[2], запор[1]	чувствительности слизистой оболочки полости рта		оболочки полости рта, повышенное слюноотделение
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	-	-	-	Повышение сывороточной активности трансаминаз	-
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	-	Кожная сыпь[2]	-	-	Синдром Стивенса-Джонсона, буллезный дерматит, мультиформная эритема, токсический эпидермальный некролиз, лекарственная реакция с эозинофилией и системными симптомами (DRESS-синдром)
Нарушения со стороны ~~скелетно-~~мышечной, скелетной и соединительной ткани	-	Артралгия, миалгия, боль в спине[1]	-	-	Рабдомиолиз[7]
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	-	-	-	-	Задержка мочи
Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез	-	-	-	-	Приапизм
Общие ~~расстройства и~~ нарушения и реакции в	-	Периферические отеки[1], утомляемость	-	-	Генерализованный отек, локализованный отек

Commented [NT5]: Приведена классификация согласно требованиям ЕАЭС

Commented [NT6]: Новые данные по безопасности

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 29.04.2020 № 8920
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

месте введения					
Лабораторные и инструментальные данные	-	-	-	-	Увеличение сывороточной активности креатинфосфокиназы

[1] В ходе клинических исследований эти явления отмечались статистически значимо чаще на фоне терапии миртазапином, чем при применении плацебо.

[2] В ходе клинических исследований эти явления отмечались чаще при применении плацебо, чем на фоне терапии миртазапином, однако разница не была статистически значимой.

[3] В ходе клинических исследований указанные явления отмечались статистически значимо чаще при применении плацебо, чем на фоне терапии миртазапином.

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

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

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

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

[8] В большинстве случаев симптом исчезал после отмены препарата.

При оценке данных, полученных в ходе клинических исследований, наблюдалось временное повышение сывороточной 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).

Дети

Следующие нежелательные реакции были отмечены у детей в ходе клинических исследований: увеличение массы тела, крапивница, гипертриглицеридемия.

Сообщения о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 29.04.2020 № 8920
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

«польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

109074, Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения

Тел.: +7 (495) 698-45-38, +7 (499) 578-02-30

Адрес эл. почты: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Веб-сайт: www.roszdravnadzor.gov.ru

4.9. Передозировка

Симптомы

Имеющиеся данные относительно передозировки только миртазапином 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 типа «пируэт».

Лечение

В случае передозировки необходимо проведение симптоматической терапии для поддержания жизненно важных функций организма, а также мониторирование ЭКГ. Также следует принять активированный уголь или провести промывание желудка.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: антидепрессант

Код АТХ: N06AX11

Механизм действия

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 29.04.2020 № 8920
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

(особенно в виде ранних пробуждений) и потеря веса, а также других симптомов: суицидальных мыслей и суточных колебаний настроения.

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

Фармакодинамические эффекты

Миртазапин является антагонистом пресинаптических α_2-адренорецепторов в ЦНС и усиливает центральную норадренергическую и серотонинергическую передачу нервных импульсов. При этом усиление серотонинергической передачи реализуется только через серотониновые 5-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.

Клиническая эффективность и безопасность

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

Влияние миртазапина на интервал QTc оценивалось в ходе рандомизированного, плацебо- и моксифлоксацин-контролируемого исследования с участием 54 здоровых добровольцев, получавших обычную дозу 45 мг, и дозу, превышающую терапевтическую, 75 мг. Согласно линейному моделированию e-max, было сделано предположение, что удлинение интервала QTc оставалось на уровне ниже предела клинически значимого удлинения (см. раздел 4.4.).

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 мг, 30 мг 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,

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 29.04.2020 № 8920
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

получавших плацебо) и гипертриглицеридемия (2,9 % у пациентов, получавших миртазапин, и 0 % у пациентов, получавших плацебо).

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

После приема внутрь миртазапин быстро всасывается (биодоступность 50 %), достигая C_{max} 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.

Биотрансформация

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.

Элиминация

Миртазапин активно метаболизируется и выводится почками и через кишечник в течение нескольких дней. Средний период полувыведения (T½) составляет от 20 до 40 часов (редко до 65 часов). Более короткий T½ 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.

5.3. Данные доклинической безопасности

Доклинические данные, основанные на результатах стандартных исследований фармакологической безопасности, токсичности при многократном введении, генотоксичности, канцерогенного потенциала, репродуктивной и онтогенетической не показывали особого вреда для человека.

В исследованиях репродуктивной токсичности у крыс и кроликов тератогенных эффектов не наблюдалось. При двукратном системном воздействии по сравнению с максимальным терапевтическим воздействием на человека наблюдалось увеличение постимплантационных потерь, снижение массы тела при рождении и снижение выживаемости потомства в течение первых трех дней лактации у крыс.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 29.04.2020 № 8920
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

В серии тестов на генную мутацию, хромосомное повреждение и повреждение ДНК миртазапин не показал генотоксичности. Опухоли щитовидной железы, обнаруженные в исследовании канцерогенности на крысах, и гепатоцеллюлярные новообразования, обнаруженные в исследовании канцерогенности на мышах, считаются видоспецифичными, негенотоксическими реакциями, связанными с длительным применением высоких доз индукторов печеночных ферментов.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Лактозы моногидрат

Этилцеллюлоза

Фармабюрст С1[1)]

Ароматизатор апельсиновый

Аспартам

Магния стеарат

[1)] Фармабюрст С1: маннитол, сорбитол, кросповидон и кремния диоксид коллоидный.

6.2. Несовместимость

Неприменимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

5 лет.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 25 °С, в оригинальной упаковке.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 10 таблеток в блистере из комбинированного материала ОПА/Ал/ПВХ, ПЭТ/Ал фольги (OPA/Al/PVC, PET/Al peel off foil).

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

Не все размеры упаковок могут быть доступны для реализации.

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

Commented [NT7]: Формулировка изменена согласно требованиям ЕАЭС

Нет особых требований к утилизации.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Словения

АО «КРКА, д.д., Ново место», Шмарьешка цеста 6, 8501 Ново место

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 29.04.2020 № 8920
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

Тел.: +386 7 331 21 11

Факс: +386 7 332 15 37

Адрес эл. почты: info@krka.biz

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «КРКА-РУС»

143500, Московская обл., г. Истра, ул. Московская, д. 50

Тел.: +7 (495) 994-70-70

Факс: +7 (495) 994-70-78

Адрес эл. почты: krka-rus@krka.biz

Веб-сайт: www.krka.biz

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ЛП-N (000055) - (РГ-RU)

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации: 08 мая 2020 г.

Commented [NT8]: Внесена актуальная информация

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Мирзатен Ку-таб доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» http://www.eurasiancommission.org.