

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

Леривон, 30 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: миансерин.

Каждая таблетка содержит 30 мг миансерина гидрохлорида. Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Овальные двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого цвета. На одной стороне с гравировкой «СТ» над «7» с двух сторон от разделительной риски, на другой стороне с гравировкой «Organon».

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ**4.1. Показания к применению.**

Лекарственный препарат Леривон показан к применению у взрослых в возрасте от 18 лет для лечения депрессивного эпизода, рекуррентного депрессивного расстройства.

4.2. Режим дозирования и способ применения.Режим дозирования*Взрослые*

Начальная доза составляет 30 мг в сутки и должна быть скорректирована в зависимости от терапевтического эффекта. Эффективная суточная доза обычно составляет от 30 мг до 90 мг. В большинстве случаев суточная доза 60 мг является достаточной.

Внимание:

- Суточная доза может быть поделена на несколько приемов или назначаться в виде однократной дозы (максимум 60 мг) для приема на ночь. В некоторых случаях прием однократной дозы может быть более предпочтительным в связи с возможным седативным эффектом и временным благоприятным действием на сон (по сравнению с приемом разделенных доз в течение дня).
- При лечении соответствующей дозой положительный ответ на лечение должен развиваться через 1–3 недели. В случае недостаточного ответа на лечение доза может быть увеличена до максимальной. Если после этого спустя еще 1–3 недели не наблюдается ответа на лечение, то лечение препаратом следует прекратить.
- При достаточном ответе на лечение такая же доза должна применяться в течение как минимум 4 недель. Затем доза может быть постепенно снижена, например, до половины дозы, если отсутствует рецидив симптомов.

- Рекомендуется продолжать терапию в течение 4–6 месяцев после наступления клинического улучшения. Затем доза может быть постепенно снижена.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

Начальная суточная доза должна составлять 30 мг. Под тщательным наблюдением эту дозу следует постепенно увеличивать. Для удовлетворительного терапевтического эффекта может быть достаточно более низкой поддерживающей дозы, чем обычная доза для взрослых.

Дети

Препарат Леривон не следует применять у детей и подростков в возрасте до 18 лет (см. раздел 4.3 и раздел 4.4., подраздел «Особые указания»).

Способ применения

Таблетки следует принимать внутрь, при необходимости запивая водой, и проглатывать, не разжевывая.

4.3. Противопоказания.

- Гиперчувствительность к миансерину или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.
- Мания.
- Тяжелые нарушения функции печени.
- Применение миансерина одновременно с ингибиторами моноаминоксидазы (МАО).
- Применение у детей и подростков в возрасте до 18 лет.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении.

С осторожностью

Осторожный подбор дозы и регулярное и тщательное наблюдение необходимы при следующих состояниях:

- эпилепсия и синдром органического поражения мозга;
- печеночная или почечная недостаточность;
- нарушения мочеиспускания (гиперплазия предстательной железы, хотя возникновение проблем не ожидается, так как антихолинергический эффект препарата Леривон минимален);
- острое течение закрытоугольной глаукомы, повышенное внутриглазное давление (в этих случаях также риск возникновения проблем при применении препарата Леривон является незначительным, так как антихолинергический эффект препарата минимален);
- заболевания сердца, такие как нарушение проводимости, стенокардия и недавно перенесенный острый инфаркт миокарда, при которых требуются обычные меры предосторожности и соблюдение режима дозирования сопутствующих лекарственных

препаратов;

- артериальная гипотензия;
- сахарный диабет.

В случае возникновения желтухи лечение препаратом следует прекратить.

Дополнительно следует учитывать следующее:

- Возможное обострение психотических симптомов при назначении антидепрессантов пациентам с шизофренией или другими психотическими расстройствами. Возможно усиление параноидного мышления.
- В случае лечения депрессивной фазы биполярного аффективного расстройства депрессивная фаза может перейти в маниакальную.
- В связи с риском суицида, в особенности в начале лечения, пациенту следует выдавать на руки ограниченное количество таблеток.
- Хотя антидепрессанты не вызывают привыкания, резкая отмена лечения после длительного применения может вызвать рвоту, головную боль и недомогание.
- Пожилые пациенты часто оказываются более подвержены побочным эффектам антидепрессантов, в особенности таким как ортостатическая гипотензия и антихолинергические побочные эффекты.

Особые указания

Суицид/суицидальные мысли или ухудшение клинической картины

Для депрессии характерны повышение риска суицидальных мыслей, самоповреждения и суициды (суицидальное поведение). Этот риск сохраняется до наступления значимой ремиссии. Поскольку в течение первых нескольких недель или дольше улучшения может не произойти, пациенты должны оставаться под непосредственным контролем до наступления улучшения. Накопленный клинический опыт показывает, что на ранних стадиях выздоровления может возрасти риск суицида.

Пациенты с суицидальными проявлениями в анамнезе или с высокой степенью суицидального воображения подвержены большому риску суицидальных мыслей или суицидальных попыток, поэтому они должны находиться под тщательным контролем во время лечения. Мета-анализ результатов плацебо-контролируемых клинических исследований по применению антидепрессантов у взрослых пациентов с психическими расстройствами выявил повышенный риск суицидального поведения у пациентов в возрастной группе до 25 лет, принимавших антидепрессанты, по сравнению с пациентами, принимавшими плацебо.

При лечении антидепрессантами следует очень внимательно следить за пациентами, особенно теми, кто относится к группе высокого риска и находится на ранней стадии лечения, а также после изменения режима дозирования препарата. Пациенты, а также лица,

осуществляющие уход за ними, должны быть предупреждены о необходимости наблюдать за любыми клиническими признаками ухудшения состояния, суицидального поведения или суицидальных мыслей, а также за необычными изменениями в поведении и немедленно обращаться за медицинской помощью в случае возникновения таких симптомов.

Принимая во внимание вероятность суицида, особенно в начале лечения, пациенту следует выдавать на руки ограниченное количество таблеток препарата Леривон.

Сообщалось, что во время лечения препаратом Леривон наблюдалось угнетение костного мозга, которое обычно выражалось в форме гранулоцитопении или агранулоцитоза. Эти реакции наиболее часто возникали через 4–6 недель лечения и обычно были обратимыми при прекращении лечения. Если у пациента возникает лихорадка, фарингит, стоматит или другие признаки инфекции, то следует выполнить развернутый клинический анализ крови. Данный побочный эффект наблюдался во всех возрастных группах, но более часто у пожилых пациентов.

Удлинение интервала QT и желудочковые аритмии

Во время пострегистрационного наблюдения миансерина были зарегистрированы удлинение интервала QT и желудочковая тахикардия (включая желудочковую тахикардию по типу «пируэт»). Большинство таких случаев было связано с передозировкой или наблюдалось у пациентов с другими факторами риска удлинения интервала QT, включая одновременное применение других лекарственных средств, удлиняющих интервал QTс (см. раздел 4.5, 4.8, 4.9). Препарат Леривон следует с осторожностью применять у пациентов с диагностированной сердечно-сосудистой патологией, удлинением интервала QT в семейном анамнезе или применяющим другие лекарственные средства, которые могут удлинять интервал QTс. Удлинение интервала QT может быть одним из факторов внезапной сердечной смерти.

Дети

Препарат Леривон не следует применять у детей и подростков в возрасте до 18 лет. В клинических исследованиях суицидальное поведение (суицидальные попытки и суицидальные мысли) и враждебность (преимущественно агрессивность, оппозиционное поведение и гнев) более часто наблюдались среди детей и подростков, получавших лечение антидепрессантами, по сравнению с теми, кто получал плацебо. Если, исходя из клинической необходимости, принимается решение о проведении лечения, то пациент должен находиться под тщательным наблюдением на предмет возникновения суицидальных симптомов. Кроме того, отсутствуют данные по долгосрочной безопасности у детей и подростков, касающиеся роста, созревания, познавательного и поведенческого развития.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия.

При применении препарата Леривон, рекомендуется учитывать взаимодействия, которые относятся во всем антидепрессантам в целом.

- Антидепрессанты могут усиливать седативный эффект антипсихотических, снотворных, седативных, анксиолитических, противогистаминных средств, алкоголя, а также эффект парасимпатолитических средств. В некоторых случаях следует снизить дозу перечисленных выше лекарственных средств.
- Препарат Леривон может усиливать угнетающее действие алкоголя на центральную нервную систему, и пациентам должно быть рекомендовано воздерживаться от употребления алкоголя во время лечения.
- При одновременном применении с противоэпилептическими лекарственными средствами, являющимися индукторами изофермента CYP3A4 (такими как фенитоин и карбамазепин), может наблюдаться снижение концентрации миансерина в плазме. Следует рассмотреть целесообразность корректировки дозы миансерина при начале или прекращении сопутствующего лечения указанными выше лекарственными средствами.
- Пероральные контрацептивы и барбитураты, воздействуя на печень, могут усиливать метаболизм антидепрессантов. При этом, циметидин и некоторые другие антипсихотические средства подавляют метаболизм антидепрессантов.
- При применении антидепрессантов в комбинации с тиреотропными препаратами могут появиться симптомы гипертиреоза. В свою очередь тиреотропные препараты могут усиливать эффекты антидепрессантов.
- Антидепрессанты могут усиливать метаболизм леводопы в кишечнике из-за снижения перистальтики.
- Миансерин, как и трициклические антидепрессанты, из-за риска лекарственных взаимодействий нельзя употреблять одновременно с ингибиторами МАО (такими, как моклобемид, транилципромин и линезолид), а также в течение примерно 14 дней после окончания курса лечения этими лекарственными средствами. Также должно пройти около двух недель, прежде чем пациентам, принимавшим ранее миансерин, можно будет назначить ингибиторы МАО (см. раздел 4.3).
- Препарат Леривон не оказывает влияния на гипотензивный эффект бетанидина, клонидина, метилдопы, гуанетидина и пропранолола (как в комбинации с гидралазином, так и без него). Тем не менее, рекомендуется контролировать артериальное давление у пациентов, которые одновременно принимают гипотензивные средства.
- Препарат Леривон не оказывает влияния на эффект кумариновых антикоагулянтов, таких как фенпрокумон.
- Риск удлинения интервала QT и/или желудочковых аритмий (например, желудочковой

тахикардии по типу «пируэт») может увеличиться при одновременном применении миансерина с другими лекарственными средствами, которые удлиняют интервал QTc (например, некоторые нейролептики и антибиотики). Поэтому следует внимательно изучить инструкции по применению других применяемых лекарственных препаратов для получения сведений об их влиянии на интервал QTc.

4.6. Фертильность, беременность и лактация.

Беременность

Эксперименты на животных и ограниченные данные в отношении человека указывают, что миансерин не оказывает неблагоприятного внутриутробного или неонатального воздействия.

Лактация

Миансерин выделяется с материнским молоком только в очень небольших количествах. Препарат Леривон следует применять во время беременности и в период грудного вскармливания только в том случае, если возможная польза для матери оправдывает потенциальный риск для плода или ребенка.

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

Препарат Леривон может влиять на психомоторную деятельность в течение первых нескольких дней лечения. Пациенты, проходящие курс лечения препаратом Леривон, должны избегать деятельности, представляющей потенциальную опасность, например, управление автомобилем или работа с механизмами.

4.8. Нежелательные реакции.

Резюме профиля безопасности

У пациентов, страдающих депрессией, проявляется ряд симптомов, связанных непосредственно с самим заболеванием (сухость во рту, стойкий запор, нарушения аккомодации), поэтому иногда затруднительно определить, какие симптомы являются следствием заболевания и какие являются следствием лечения препаратом Леривон. Сообщалось о серьезных реакциях, таких как апластическая анемия, суицидальное мышление или суицидальное поведение, частота этих серьезных реакций не установлена. Наиболее часто сообщалось о седативном эффекте и агранулоцитозе, частота этих реакций не установлена.

Резюме нежелательных реакций

Частота нижеуказанных нежелательных реакций не установлена.

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы

Острые нарушения со стороны костного мозга (эозинофилия, гранулоцитопения, гранулоцитоз, тромбоцитопения или апластическая анемия (см. раздел 4.4., подраздел «Особые указания»)).

Эндокринные нарушения

Синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона.

Нарушения метаболизма и питания

Увеличение веса.

Психические нарушения

Мания, агрессивность, усиление бреда, суицидальное мышление, суицидальное поведение.

Нарушения со стороны нервной системы

Седативный эффект, проявляющийся вялостью или сонливостью, возникающий в основном в начале лечения (снижение дозы обычно не приводит к снижению седативного эффекта, но существует вероятность снижения антидепрессивной эффективности), судороги, тремор, миоклонус, гиперкинез (синдром беспокойных ног), нейролептический злокачественный синдром, экспрессивная афазия.

Нарушения со стороны сердца

Брадикардия (после приема начальной дозы), удлинение интервала QT на электрокардиограмме (ЭКГ), желудочковая тахикардия по типу «пируэт».

Нарушения со стороны сосудов

Гипотензия, ортостатическая гипотензия.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей

Повышение активности печеночных ферментов, в некоторых случаях развитие внутрипеченочного холестаза, желтуха, гепатит, нарушение функции печени.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

Экзантема. потливость.

Нарушения со стороны мышечной, костной и соединительной ткани

Артралгии, артрит.

Общие нарушения и реакции в месте введения

Отеки.

Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез

Гинекомастия.

В ходе лечения миансерином, а также вскоре после его отмены были зарегистрированы случаи суицидальных мыслей или суицидального поведения (см. раздел 4.4., подраздел «Особые указания»).

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

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

Уполномоченная организация: Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения

Адрес: 109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Телефон: +7 800 550 99 03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru или npr@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

<https://www.roszdravnadzor.gov.ru>

4.9. Передозировка.

Симптомы

Симптомы, связанные с острой передозировкой препарат Леривон, обычно ограничиваются сонливостью, которая может длиться длительное время. В литературе описаны случаи артериальной гипотензии, артериальной гипертензии, синусовой тахикардии, брадикардии, рвоты, головокружения и атаксии, сужения или расширения зрачка и комы I. Эти симптомы не были серьезными и не требовали специального лечения, пациенты быстро восстанавливались. Также описаны случаи удлинения интервала QT на ЭКГ и развития желудочковой тахикардии по типу «пируэт» при передозировке.

Лечение

Специфического антидота не существует. По возможности следует вызвать у пациента рвоту, с последующим введением активированного угля и осмотического слабительного (например, сульфата натрия). Промывание желудка остается целесообразным даже спустя 12 часов после употребления препарата. При потере сознания сначала необходимо провести интубацию, затем ввести в желудок активированный уголь и осмотическое слабительное. Активированный уголь может быть введен несколько раз в связи с кишечнo-печёночной циркуляцией миансерина. Далее назначается симптоматическое и поддерживающее лечение. В случае удлинения интервала QT на ЭКГ / развития желудочковой тахикардии по типу «пируэт» необходим тщательный мониторинг ЭКГ.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства.

Фармакотерапевтическая группа: психоаналептики; антидепрессанты; другие антидепрессанты.

Код АТХ: N06AX03.

Механизм действия и фармакодинамические эффекты

Миансерин принадлежит к группе пиперазино-азепиновых соединений, которые химически отличаются от трициклических антидепрессантов (ТЦА). В его структуре отсутствует

основная боковая цепочка, которая, как считается, несёт ответственность за антихолинергическую активность ТЦА. Препарат Леривон усиливает норадренергическую передачу в головном мозге за счет блокады α_2 -адренорецепторов и ингибирования обратного захвата норадреналина. Кроме того, было обнаружено взаимодействие с серотониновыми рецепторами в центральной нервной системе. Фармако–электроэнцефалографические исследования на людях подтвердили антидепрессивное действие препарата Леривон. Антидепрессивное действие препарата Леривон было продемонстрировано в плацебо-контролируемых исследованиях и было похожем на терапевтическое действие других антидепрессантов, используемых в настоящее время. Препарат Леривон хорошо переносится пациентами с сердечно-сосудистыми заболеваниями. В терапевтически эффективных дозах препарат Леривон не обладает антихолинергической активностью и практически не оказывает эффекта на сердечно-сосудистую систему. По сравнению с ТЦА он вызывает меньше кардиотоксических эффектов при передозировке. Препарат Леривон не является антагонистом симпатомиметических и гипотензивных средств, которые взаимодействуют с адренергическими рецепторами (например, бетанидином) или α_2 -адренорецепторами (например, клонидином, метилдопой). Препарат Леривон оказывает седативное воздействие, вызывающее сонливость и возможные нарушения координации и скорости реакций.

5.2. Фармакокинетические свойства.

Абсорбция

После приема внутрь активное вещество препарата Леривон, миансерин, быстро и хорошо всасывается. Максимальная концентрация в плазме достигается в течение 1–3 часов. Биодоступность составляет около 20%, вероятно, в результате первичного прохождения через печень.

Распределение

Связывание миансерина с белками плазмы составляет около 96%. Период полувыведения (21–61 часов) обуславливает однократный суточный прием дозы. Равновесные концентрации в плазме достигаются в течение 6 дней. Наблюдалась высокая межиндивидуальная вариация плазменных концентраций у пациентов, в частности, у пожилых. Связь между концентрацией в плазме крови и клинической эффективностью не установлена.

Биотрансформация

Миансерин интенсивно метаболизируется в печени с образованием трех метаболитов: дисметилмиансерина, 8-гидроксимиансерина и миансерина монооксида. В исследованиях на животных первые два метаболита обладали антидепрессивным и седативным эффектом. Основными путями биотрансформации являются деметилирование и окисление с последующим образованием конъюгатов.

Элиминация

Миансерин в основном выводится почками в виде конъюгатов (64–77% после однократно принятой разовой дозы) и через кишечник (8–28%) в течение 7–9 дней, 58% из которых выводится в течение 24 часов. Основную часть метаболитов, элиминирующихся почками, составляет четвертичный N-глюкуронид миансерина. Нет данных относительно выведения с грудным молоком или проникновения через плаценту.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ.

крахмал картофельный

кремния диоксид коллоидный безводный магния стеарат

метилцеллюлоза

кальция гидрофосфата дигидрат пленочная оболочка:

гипромеллоза макрогол 8000

титана диоксид (Е 171)

6.2. Несовместимость.

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения).

5 лет.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении.

При температуре не выше 30 °С в защищенном от света и влаги месте.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки.

По 10 таблеток в блистер из пленки ПВХ и алюминиевой фольги. По 2 блистера с инструкцией по медицинскому применению помещают в картонную пачку.

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

Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить в установленном порядке.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Н.В. Органон, Нидерланды

N.V. Organon,

Kloosterstraat 6, 5349 AB, Oss, the Netherlands

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения.

Претензии потребителей направлять по адресу:

Россия

ООО «Органон»

ул. Тимура Фрунзе, д. 11, стр. 13.

г. Москва, 119021

тел.: +7 (495) 411 58 85

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первичной регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Леривон доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» <http://eec.eaeunion.org/>