

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Миртазапин-Тева, 15 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой
Миртазапин-Тева, 30 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой
Миртазапин-Тева, 45 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: миртазапин.

Миртазапин-Тева, 15 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 15,0 мг миртазапина.

Миртазапин-Тева, 30 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 30,0 мг миртазапина.

Миртазапин-Тева, 45 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 45,0 мг миртазапина.

Вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактоза, натрий (см. раздел 4.4.).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Миртазапин-Тева, 15 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Овальные двояковыпуклые покрытые пленочной оболочкой таблетки желтого цвета с риской с обеих сторон и маркировкой «I» с одной стороны.

Риска не предназначена для разламывания таблетки.

Миртазапин-Тева, 30 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Овальные двояковыпуклые покрытые пленочной оболочкой таблетки коричневатого цвета с риской с обеих сторон и маркировкой «I» с одной стороны.

Таблетку можно разделить на равные дозы.

Миртазапин-Тева, 45 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Овальные двояковыпуклые покрытые пленочной оболочкой таблетки белого цвета с маркировкой «I» с одной стороны.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Препарат Миртазапин-Тева показан к применению для лечения депрессии у взрослых старше 18 лет.

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.

Период полувыведения миртазапина составляет 20 – 40 часов и поэтому препарат подходит для приема 1 раз в сутки.

Предпочтительнее принимать препарат как однократную дозу перед ночным сном. Препарат Миртазапин-Тева можно также назначать для приема 2 раза в сутки, поделив суточную дозу на 2 приема (один раз утром и один раз на ночь, более высокую дозу следует принимать на ночь).

Длительность лечения

Лечение следует по возможности продолжать до полного отсутствия симптомов у пациента в течение 4 – 6 месяцев. После этого лечение 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 ещё через 2 – 4 недели лечение следует прекратить.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

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

Пациенты с почечной недостаточностью

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 Миртазапин-Тева данной группе пациентов (см. раздел 4.4.).

Пациенты с печеночной недостаточностью

У пациентов с печеночной недостаточностью клиренс миртазапина может быть снижен. Это следует учитывать при назначении препарата Миртазапин-Тева данной группе пациентов, особенно пациентам с печеночной недостаточностью тяжелой степени, так как применение миртазапина у данной группы пациентов не изучалось (см. раздел 4.4.).

Дети и подростки до 18 лет

Безопасность и эффективность препарата Миртазапин-Тева у детей и подростков в возрасте до 18 лет не установлены. Данные отсутствуют.

Способ применения

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

Таблетку 30 мг можно разделить на равные дозы.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к миртазапину или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.
- Одновременный прием с ингибиторами моноаминоксидазы (МАО).
- Детский возраст до 18 лет.

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;
- 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 гипотонии (в том числе с дегидратацией и гиповолемией);
- пациенты, злоупотребляющие лекарственными средствами, имеющие зависимость от лекарственных средств, влияющих на центральную нервную систему, пациенты с маниями, гипоманиями.

Как и другие антидепрессанты, миртазапин 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 с бензодиазепинами.

Особые указания

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 корректировки дозы. Пациенты (а также лица, осуществляющие уход за ними) должны быть предупреждены о необходимости своевременного выявления любых признаков клинического ухудшения, суицидального поведения, суицидальных мыслей

или необычного поведения, а также о необходимости незамедлительно сообщать врачу о появлении данных симптомов.

С учетом возможности суицида, особенно в начале терапии, следует назначать пациенту наименьшее количество таблеток препарата с целью снижения риска передозировки.

Угнетение функций костного мозга

При применении мirtазапина отмечались случаи угнетения функций костного мозга, обычно проявляющегося в виде гранулоцитопении или агранулоцитоза. В ходе клинических исследований препарата в редких случаях отмечался обратимый агранулоцитоз. В ходе постмаркетингового наблюдения агранулоцитоз регистрировался в очень редких случаях, и в большинстве случаев он также был обратимым, однако было отмечено несколько летальных исходов, которые регистрировались в основном у пациентов старше 65 лет. Врачу следует внимательно отнестись (и проинформировать пациента) к таким симптомам, как повышение температуры тела, боли в горле, стоматит и другим признакам гриппоподобного синдрома; при появлении подобных симптомов следует прекратить лечение и сделать анализ крови.

Желтуха

При появлении признаков желтухи лечение следует прекратить.

Состояния, требующие наблюдения врача

Следует назначать препарат с осторожностью, а также осуществлять регулярное и тщательное наблюдение за пациентами при следующих состояниях/заболеваниях:

- Эпилепсия и органические поражения головного мозга. Хотя клинический опыт показывает, что эпилептические приступы возникают редко как при лечении мirtазапином, так и при лечении другими антидепрессантами, препарат 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 пероральном приеме мirtазапина в дозе 15 мг клиренс мirtазапина уменьшался приблизительно на 35 % у пациентов с печеночной недостаточностью легкой или средней степени тяжести по сравнению с пациентами с нормальной функцией печени. Средняя концентрация мirtазапина в плазме крови увеличивалась приблизительно на 55 %.
- Почечная недостаточность. При пероральном приеме мirtазапина в дозе 15 мг у пациентов с почечной недостаточностью средней (КК 10 – 40 мл/мин) или тяжелой степени (КК менее 10 мл/мин) клиренс мirtазапина уменьшался приблизительно на 30 % и 50 % соответственно, по сравнению со здоровыми добровольцами. Средняя концентрация мirtазапина 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 мirtазапина и сопутствующей терапии.
- Низкое артериальное давление.
- Сахарный диабет. У пациентов с сахарным диабетом антидепрессанты могут влиять на уровень глюкозы в крови. Может потребоваться коррекция дозы инсулина и/или дозы пероральных гипогликемических препаратов. Рекомендуется тщательное наблюдение.

Как и при применении других антидепрессантов, при применении мirtазапина могут иметь место следующие состояния:

- Возможно ухудшение психотических симптомов при применении антидепрессантов для лечения пациентов с шизофренией или другими психотическими нарушениями; могут усиливаться 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. Миртазапин следует отменить, если у пациента отмечен переход в маниакальную фазу.
- Хотя мirtазапин не вызывает привыкания, пострегистрационный опыт применения препарата показывает, что резкое прекращение лечения после продолжительного применения может иногда стать причиной симптомов «отмены». Большинство реакций «отмены» являются слабыми и самоограничивающимися. Наиболее часто сообщалось о следующих симптомах «отмены»: головокружение, ажитация, тревога, головная боль и тошнота. Хотя о них сообщалось как о симптомах «отмены», следует учитывать, что эти симптомы могут быть связаны с основным заболеванием. Лечение мirtазапином рекомендуется прекращать постепенно (см. раздел 4.2.).
- Миртазапин необходимо с осторожностью назначать пациентам с нарушением мочеиспускания, в том числе при гипертрофии предстательной железы, а также пациентам с острой закрытоугольной глаукомой и повышенным внутриглазным давлением (однако негативное влияние приема мirtазапина 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 мirtазапина 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 мirtазапина 45 мг (терапевтическая) и 75 мг (превышающая терапевтическую) не оказывали влияния на клинически значимое удлинение интервала QTc. В ходе постмаркетингового применения мirtазапина были зарегистрированы случаи удлинения интервала QT на электрокардиограмме (ЭКГ), желудочковая тахикардия (в том числе тахикардия по типу «пируэт») и внезапная смерть. Однако в большинстве случаев эти симптомы отмечались на фоне передозировки или у пациентов с другими факторами риска удлинения интервала QTc, включая одновременный прием двух или нескольких лекарственных препаратов, вызывающих удлинение интервала QT (см. разделы 4.5. и 4.8.). Следует соблюдать осторожность при назначении мirtазапина 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 мirtазапина описаны крайне редкие случаи гипонатриемии. Пациентам из группы риска (пожилым пациентам или пациентам, принимающим препараты, которые могут вызывать гипонатриемию) препарат Миртазапин-Тева следует назначать с осторожностью.
- Серотониновый синдром. При одновременном применении селективных ингибиторов обратного захвата серотонина 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 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 миртазапином и начать симптоматическое лечение. Пострегистрационный опыт применения препарата показывает, что серотониновый синдром у пациентов, которые получают монотерапию миртазапином, возникает очень редко (см. раздел 4.8.).

- Нежелательные реакции со стороны кожи и подкожных тканей. На фоне терапии миртазапином 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 миртазапина у пациента развилась одна из этих реакций, лечение миртазапином возобновлять не следует.
- Применение у пожилых пациентов. Пациенты пожилого возраста обычно более чувствительны, особенно в отношении побочных эффектов антидепрессантов. В клинических исследованиях не отмечалось, что у пациентов пожилого возраста нежелательные реакции возникают чаще, чем в других возрастных группах.
- При лечении миртазапином следует избегать употребления алкоголя.

Дети и подростки до 18 лет

Миртазапин 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.

Вспомогательные вещества

Лактоза

Данный лекарственный препарат не следует принимать пациентам с редко встречающейся наследственной непереносимостью галактозы, лактазной недостаточностью или глюкозо-галактозной мальабсорбцией.

Натрий

Данный лекарственный препарат содержит менее 1 ммоль (23 мг) натрия на 1 таблетку, покрытую пленочной оболочкой, то есть, по сути, «не содержит натрия».

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Фармакодинамическое взаимодействие

- Миртазапин не следует применять в сочетании с ингибиторами МАО и в течение двух недель после прекращения лечения ингибиторами МАО. Лечение ингибиторами МАО следует начинать не ранее чем через две недели после прекращения лечения миртазапином (см. раздел 4.3.).
Одновременный прием с другими серотонинергическими препаратами (L-триптофаном, триптанами, трамadolом, линезолидом, метиленовым синим, селективными ингибиторами обратного захвата серотонина, венлафаксином, препаратами лития и препаратами зверобоя продырявленного (*Hypericum perforatum*) может привести к развитию серотонинового синдрома (см. раздел 4.4.).
- Миртазапин может усиливать седативные свойства бензодиазепинов и других седативных средств (в частности, большинства антипсихотических средств, антагонистов H₁-гистаминовых рецепторов, опиоидов). Следует проявлять осторожность при назначении вышеуказанных лекарственных средств вместе с миртазапином и проводить более тщательный клинический мониторинг.
- Миртазапин может усиливать депрессивное действие алкоголя на центральную нервную систему (ЦНС), поэтому пациенты должны быть предупреждены о необходимости избегать употребления спиртных напитков при приеме миртазапина.
- Миртазапин при применении в дозе 30 мг 1 раз в сутки вызывал небольшое, но статистически достоверное повышение МНО (Международное Нормализованное Соотношение) у пациентов, получавших лечение варфарином. Нельзя исключать более выраженный эффект при более высокой дозе миртазапина. Рекомендуется контролировать МНО в случае лечения варфарином в сочетании с миртазапином.
- При одновременном применении миртазапина с другими лекарственными препаратами, которые могут вызывать удлинение интервала QTc (например, некоторые антипсихотические препараты или антибиотики), а также при передозировке миртазапином повышается риск удлинения интервала QT на ЭКГ и/или возникновения желудочковых аритмий, например тахикардии по типу «пируэт».

Фармакокинетическое взаимодействие

- Карбамазепин и фенитоин (индукторы изофермента CYP3A4) увеличивали клиренс миртазапина приблизительно в 2 раза, что приводило к снижению концентраций миртазапина в плазме 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 (C_{max}) в плазме и площади под кривой зависимости «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 увеличивается более чем на 50 %. Следует проявлять осторожность при применении миртазапина в сочетании с мощными ингибиторами изофермента CYP3A4, ингибиторами протеазы ВИЧ, азольными

противогрибковыми лекарственными препаратами, 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.

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 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 миртазапин беременным женщинам. Если миртазапин 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 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

Миртазапин оказывает умеренное влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами. Миртазапин может снижать концентрацию внимания (особенно на начальном этапе лечения). В процессе лечения антидепрессантами пациентам следует избегать выполнения потенциально опасных видов деятельности, требующих высокой скорости психомоторных реакций, таких, как вождение автомобиля или управление механизмами.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

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 во рту, увеличение массы тела, повышение аппетита, головокружение и усталость.

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.).

Были оценены данные о нежелательных реакциях 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

Представленные ниже данные по нежелательным реакциям классифицированы по системно-органному классам и частоте возникновения.

Определение частоты нежелательных реакций проводится в соответствии со следующими критериями: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$), редко ($\geq 1/10000$, но $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Системно-органный класс	Частота	Нежелательные реакции
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	Частота неизвестна	Угнетение функции костного мозга (гранулоцитопения, агранулоцитоз, апластическая анемия и тромбоцитопения) (см. также раздел 4.4.), эозинофилия
Эндокринные нарушения	Частота неизвестна	Синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона, гиперпролактинемия (и родственные симптомы, например галакторея и гинекомастия)
Нарушения метаболизма и питания	Очень часто	Увеличение массы тела ¹ , повышенный аппетит ¹
	Частота неизвестна	Гипонатриемия
Психические нарушения	Часто	Необычные сны, спутанность сознания, тревога ^{2,5} , бессонница ^{3,5}
	Нечасто	Ночные кошмары ² , мания, агитация ² , галлюцинации, психомоторное возбуждение (включая акатизию и гиперкинезию)
	Редко	Агрессивность
	Частота неизвестна	Суицидальные идеи ⁶ , суицидальное поведение ⁶ , сомнамбулизм
Нарушения со стороны нервной системы	Очень часто	Сонливость ^{1,4} , седация ^{1,4} , головная боль ²
	Часто	Летаргия ¹ , головокружение, тремор, амнезия ⁸
	Нечасто	Парестезии ² , синдром «беспокойных ног», обморок
	Редко	Миоклонус

Системно-органный класс	Частота	Нежелательные реакции
	Частота неизвестна	Судороги, серотониновый синдром, парестезии слизистой оболочки ротовой полости, расстройство артикуляции
Нарушения со стороны сосудов	Часто	Ортостатическая гипотензия
	Нечасто	Снижение артериального давления ²
Желудочно-кишечные нарушения	Очень часто	Сухость во рту
	Часто	Тошнота ³ , диарея ² , рвота ² , запор ¹
	Нечасто	Снижение чувствительности слизистой оболочки полости рта
	Редко	Панкреатит
	Частота неизвестна	Отек слизистой оболочки полости рта, повышенное слюноотделение
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	Редко	Повышение активности трансаминаз сыворотки
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Часто	Кожная сыпь ²
	Частота неизвестна	Синдром Стивенса-Джонсона, буллезный дерматит, мультиформная эритема, токсический эпидермальный некролиз, лекарственная реакция с эозинофилией и системными симптомами (DRESS-синдром)
Нарушения со стороны мышечной, костной и соединительной ткани	Часто	Артралгия, миалгия, боль в спине ¹
	Частота неизвестна	Рабдомиолиз ⁷
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	Частота неизвестна	Задержка мочи
Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез	Частота неизвестна	Приапизм
Общие нарушения и реакции в месте введения	Часто	Периферические отеки ¹ , утомляемость
	Частота неизвестна	Генерализованный отек, локализованный отек
Лабораторные и инструментальные данные	Частота неизвестна	Увеличение активности креатинкиназы

¹ В ходе клинических исследований данные явления отмечались статистически достоверно чаще на фоне терапии миртазапином, чем при применении плацебо.

² В ходе клинических исследований данные явления отмечались чаще при применении плацебо, чем на фоне терапии миртазапином, однако разница не была статистически достоверной.

³ В ходе клинических исследований данные явления отмечались статистически достоверно чаще при применении плацебо, чем на фоне терапии миртазапином.

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

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

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

Описание некоторых нежелательных реакций

При оценке данных, полученных в ходе клинических исследований, наблюдалось временное повышение активности трансаминаз и гамма-глутамилтранспептидазы (однако не сообщалось о каких-либо нежелательных реакциях, связанных с приемом миртазапина, которые возникали с большей частотой, чем при применении плацебо).

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации 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

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

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://roszdravnadzor.gov.ru>

4.9. Передозировка

Симптомы

Симптомы обычно слабо выражены. Сообщалось об угнетении ЦНС, сопровождавшимся дезориентацией и продолжительным седативным эффектом в сочетании с тахикардией и небольшим повышением или снижением артериального давления. Однако при дозах, намного превышающих терапевтическую дозу, в особенности при передозировках несколькими препаратами, принятыми одновременно, существует вероятность более серьезных последствий (включая летальный исход). В таких случаях также сообщалось об удлинении интервала QT и тахикардии по типу «пируэт» (torsades de pointes).

Лечение

В случае передозировки необходимо проведение симптоматической терапии для поддержания жизненно важных функций организма, а также мониторинг ЭКГ. Следует ввести активированный уголь или выполнить промывание желудка.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: психоаналептики; антидепрессанты; другие антидепрессанты.

Код АТХ: N06AX11

Механизм действия, фармакодинамические эффекты

Миртазапин является тетрациклическим антидепрессантом с преимущественно седативным действием. Препарат эффективен при депрессивных состояниях с наличием в клинической картине таких симптомов, как неспособность испытывать удовольствие и радость, потеря интереса (ангедония), психомоторная заторможенность, нарушения сна (особенно в виде ранних пробуждений) и потеря веса, а также других симптомов: суицидальные мысли и суточные колебания настроения.

Антидепрессивный эффект препарата обычно наступает через 1 – 2 недели лечения.

Миртазапин является антагонистом пресинаптических альфа-2-адренорецепторов в ЦНС и усиливает центральную норадренергическую и серотонинергическую передачу нервных импульсов. При этом усиление серотонинергической передачи реализуется только через серотониновые 5-HT₁-рецепторы, поскольку миртазапин блокирует серотониновые 5-HT₂-и 5-HT₃-рецепторы.

Считается, что оба энантиомера миртазапина обладают антидепрессивной активностью: S(+) энантиомер – блокируя альфа-2-адрено- и серотониновые 5-HT₂-рецепторы, а R(-) энантиомер – блокируя серотониновые 5-HT₃-рецепторы.

Седативные свойства миртазапина обусловлены его антагонистической активностью по отношению к H₁-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.).

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

После перорального приема препарата миртазапин быстро всасывается (биодоступность 50 %), достигая C_{max} в плазме крови приблизительно через 2 часа.

Прием пищи не оказывает влияния на фармакокинетику препарата.

Распределение

Около 85 % миртазапина связывается с белками плазмы. Равновесная концентрация достигается через 3 – 4 дня, и в дальнейшем она не меняется.

Биотрансформация

Основными путями его метаболизма в организме являются деметилирование и окисление с последующей конъюгацией. Изоферменты 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 неактивен.

Элиминация

Миртазапин активно метаболизируется и выводится почками и через кишечник в течение нескольких дней. Средний период полувыведения (T_{1/2}) составляет от 20 до 40 часов (редко до 65 часов). Более короткий T_{1/2} наблюдается у молодых людей.

Линейность (нелинейность)

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

Особые группы пациентов

Почечная недостаточность

Клиренс мirtазапина снижается при почечной недостаточности.

Печеночная недостаточность

Клиренс мirtазапина снижается при печеночной недостаточности.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Миртазапин-Тева, 15 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Лактозы моногидрат

Крахмал кукурузный прежелатинизированный (крахмал 1500)

Кремния диоксид коллоидный безводный

Кроскармеллоза натрия

Магния стеарат

Пленочная оболочка – Опадрай 03F22322 желтый:

Гипромеллоза 6 сР

Титана диоксид

Макрогол/ПЭГ 8000

Краситель железа оксид желтый

Краситель железа оксид красный

Миртазапин-Тева, 30 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Лактозы моногидрат

Крахмал кукурузный прежелатинизированный (крахмал 1500)

Кремния диоксид коллоидный безводный

Кроскармеллоза натрия

Магния стеарат

Пленочная оболочка – Опадрай 03F23252 оранжевый:

Гипромеллоза 6 сР

Титана диоксид

Макрогол/ПЭГ 8000

Краситель железа оксид желтый

Краситель железа оксид красный

Миртазапин-Тева, 45 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Лактозы моногидрат

Крахмал кукурузный прежелатинизированный (крахмал 1500)

Кремния диоксид коллоидный безводный

Кроскармеллоза натрия

Магния стеарат

Пленочная оболочка – Опадрай 03F28635 белый:

Гипромеллоза 6 сР

Титана диоксид

Макрогол/ПЭГ 8000

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 30 °С.

6.5. Характер и содержание упаковки

По 10 таблеток помещают в ПВХ/алюминиевые блистеры.

По 3 блистера вместе с инструкцией по медицинскому применению помещают в пачку картонную с контролем первого вскрытия.

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

Особые требования отсутствуют.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Исландия

Актавис Групп ПТС ехф.

Дальшраун 1, 220 Хафнарфьердур

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «Тева»

115054, г. Москва, ул. Валовая, 35

Тел.: +7 (495) 644 22 34

Адрес электронной почты: info@teva.ru

8. НОМЕР (НОМЕРА) РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. КАТЕГОРИЯ ОТПУСКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Лекарственный препарат Миртазапин-Тева относится к категории отпуска по рецепту.

Общая характеристика лекарственного препарата Миртазапин-Тева доступна в едином реестре зарегистрированных лекарственных средств Евразийского экономического союза и на официальном сайте уполномоченного органа (экспертной организации) https://lk.regmed.ru/Register/EAEU_SmPC.