

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

по применению лекарственного препарата для медицинского применения

ЛЕРИВОН® / LERIVON®**РЕГИСТРАЦИОННЫЙ НОМЕР:** П N013340/01**ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ:** Леривон®**МЕЖДУНАРОДНОЕ НЕПАТЕНТОВАННОЕ НАЗВАНИЕ:** миансерин**ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА:** таблетки покрытые пленочной оболочкой**СОСТАВ****1 таблетка содержит***Активное вещество:* миансерина гидрохлорид 30 мг.*Вспомогательные вещества:* крахмал картофельный 30 мг, кремния диоксид коллоидный безводный 6 мг, магния стеарат 0,6–3 мг, метилцеллюлоза 3 мг, кальция гидрофосфат до 300 мг.*Состав пленочной оболочки:* гипромеллоза около 2,5 мг, макрогол около 0,5 мг, титана диоксид (Е 171) около 1,0 мг.**ОПИСАНИЕ**

Белые овальные двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой. На одной стороне таблетки два выдавленных кода «СТ» над «7» с разделительной риской между ними.

На противоположной стороне таблетки — надпись «ORGANON».

ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГРУППА: антидепрессант**Код АТХ:** N06AX03**ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА****Фармакодинамика**

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. Фармакоэлектронцефалографические исследования на людях подтвердили антидепрессивное действие препарата Леривон®. Антидепрессивное действие препарата Леривон® было

продemonстрировано 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 быстроты реакций.

Фармакокинетика

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. 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. 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. 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. Основными путями биотрансформации являются деметилирование и окисление с последующим образованием конъюгатов.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Депрессии различной этиологии.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- Мания.

- Тяжелые нарушения функции печени.
- Повышенная чувствительность к миансерину или к любому вспомогательному веществу препарата.
- Применение у детей и подростков в возрасте до 18 лет.
- Применение миансерина одновременно с ингибиторами моноаминоксидазы (МАО).

С ОСТОРОЖНОСТЬЮ

Печеночная или почечная недостаточность, недавно перенесенный острый инфаркт миокарда, стенокардия, аритмии, блокады сердца, закрытоугольная глаукома, гиперплазия предстательной железы, сахарный диабет, эпилепсия и синдром органического поражения мозга, артериальная гипотензия, пожилой возраст, феохромоцитомы.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И В ПЕРИОД ГРУДНОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ

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

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

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

Взрослые

Режим дозирования определяют индивидуально. Рекомендуется начальная доза 30 мг в сутки. Эту дозу можно постепенно увеличивать каждые несколько дней для получения оптимального клинического ответа. Эффективная суточная доза обычно составляет 60-90 мг.

Пожилые

Режим дозирования определяют индивидуально. Начальная доза должна составлять 30 мг. Эту дозу можно постепенно увеличивать каждые несколько дней. Для удовлетворительного клинического ответа может быть достаточно более низкой дозы, чем обычная доза для взрослых.

Дети

Препарат Леривон[®] не следует применять у детей и подростков в возрасте до 18 лет (см. разделы «Противопоказания», «Особые указания»).

- Суточная доза может быть поделена на несколько приемов или, предпочтительно, (с учетом благоприятного эффекта на сон) назначаться в виде однократной дозы для

приема на ночь.

- При лечении соответствующей дозой положительный ответ на лечение должен развиваться через 2–4 недели. В случае недостаточного ответа на лечение доза может быть увеличена. Если после этого спустя еще 2–4 недели не наблюдается ответа на лечение, то лечение препаратом следует прекратить.
- Рекомендуется продолжать антидепрессивную терапию в течение 4–6 месяцев после наступления клинического улучшения.
- Резкое прекращение лечения препаратом Леривон® в очень редких случаях вызывает симптомы отмены.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

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®.

Частота нижеуказанных нежелательных явлений не установлена.

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы

Патологические изменения кровеносной системы, обычно проявляющиеся гранулоцитопенией, агранулоцитозом, тромбоцитопенией или апластической анемией (см. раздел «Особые указания»).

Нарушения со стороны обмена веществ и питания

Увеличение веса.

Нарушения психики

Гипомания.

Нарушения со стороны нервной системы

Седативный эффект, возникающий в начале лечения и уменьшающийся при продолжении лечения (снижение дозы обычно не приводит к снижению седативного эффекта, но существует вероятность снижения антидепрессивной эффективности), судороги, гиперкинез (синдром беспокойных ног), нейролептический злокачественный синдром, 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, желтуха, гепатит, нарушение функций печени.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

Экзантема.

Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани

Артралгии, артрит.

Общие нарушения

Отек.

Нарушения со стороны половых органов и молочной железы

Гинекомастия.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей

Синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона.

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

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Симптомы

Симптомы острой передозировки обычно проявляются увеличением продолжительности седативного эффекта. Аритмии сердца, судороги, тяжелая гипотензия и угнетение дыхания возникают редко. В литературе описаны случаи артериальной гипертензии, синусовой тахикардии, брадикардии, рвоты, головокружения и атаксии, сужения или расширения зрачка и комы I. Также описаны случаи удлинения интервала QT на ЭКГ и развития желудочковой тахикардии по типу «пируэт». В связи с этим необходим мониторинг ЭКГ.

Лечение

Специфического антидота не существует. В случаях передозировки по возможности следует вызвать у пациента рвоту, с последующим введением активированного угля и осмотического слабительного (например, сульфата натрия). При потере сознания сначала необходимо провести интубацию, затем ввести активированный уголь и осмотическое слабительное. Активированный уголь может быть введен несколько раз в связи с кишечнопеченочной циркуляцией миансерина. В отношении жизненно важных функций лечение симптоматическое и поддерживающее. Польза от промывания желудка не установлена.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ

- Препарат Леривон® может усиливать угнетающее действие алкоголя на центральную нервную систему, и пациентам должно быть рекомендовано воздерживаться от

употребления алкоголя во время лечения.

- Миансерин нельзя употреблять одновременно с ингибиторами MAO (такими, как моклобемид, транилципромин и линезолид), а также в течение двух недель после окончания курса лечения этими лекарственными средствами. Также должно пройти около двух недель, прежде чем пациентам, принимавшим ранее миансерин, можно будет назначить ингибиторы MAO (см. раздел «Противопоказания»).
- Препарат Леривон[®] не взаимодействует с бетанидином, клонидином, метилдопой, гуанетидином и пропранололом (как в комбинации с гидралазином, так и без него). Тем не менее, рекомендуется контролировать артериальное давление у пациентов, которые одновременно принимают гипотензивные средства.
- При одновременном применении с противоэпилептическими лекарственными средствами, являющимися индукторами изофермента CYP3A4 (такими как фенитоин и карбамазепин), может наблюдаться снижение концентрации миансерина в плазме. Поэтому следует рассмотреть целесообразность корректировки дозы миансерина во время проведения или прекращения сопутствующего лечения указанными выше лекарственными средствами.
- Как и в случае других антидепрессантов, препарат Леривон[®] может нарушать метаболизм производных кумарина, например, варфарина, что требует соответствующего контроля.
- Риск удлинения интервала QT и/или желудочковых аритмий (например, желудочковой тахикардии по типу «пируэт») возрастает 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.
- Антидепрессанты могут усиливать седативный эффект антипсихотических, снотворных, седативных, противогистаминных средств и анксиолитиков. Следует снизить дозу перечисленных выше лекарственных средств при их одновременном применении с миансерином.
- Пероральные контрацептивы и барбитураты могут индуцировать микросомальные ферменты печени и, соответственно, усиливать метаболизм антидепрессантов.
- Антидепрессанты могут усиливать метаболизм леводопы в кишечнике, предположительно из-за снижения перистальтики.
- При применении антидепрессантов в комбинации с тиреотропными препаратами могут появиться симптомы гипертиреоза. В свою очередь тиреотропные препараты могут

усиливать эффекты антидепрессантов.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Применение у детей и подростков в возрасте до 18 лет

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.

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 улучшения может не произойти, пациенты должны оставаться под непосредственным контролем специалиста 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, получавшими плацебо. Вследствие этого 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. Они наблюдались во всех возрастных группах, но более часто у пожилых пациентов. Если у пациента возникает лихорадка, фарингит, стоматит или другие признаки инфекции, то лечение следует прекратить и сделать развернутый клинический анализ крови.

Препарат Леривон®, как и другие антидепрессанты, у восприимчивых субъектов, страдающих биполярным депрессивным заболеванием, может вызывать гипоманию. В таком случае лечение препаратом Леривон® следует прекратить.

При лечении пациентов с печеночной или почечной недостаточностью, с заболеваниями сердца, с сахарным диабетом следует соблюдать обычные меры предосторожности и контролировать дозы сопутствующей терапии.

Во время пострегистрационного наблюдения миансерина были зарегистрированы удлинение интервала QT и желудочковые аритмии (включая желудочковую тахикардию по типу «пируэт») (см. раздел «Побочное действие»). Препарат Леривон® следует с осторожностью применять у пациентов с факторами риска увеличения интервала QT/желудочковой тахикардии по типу «пируэт», включая врожденный синдром удлинения интервала QT, возраст старше 65 лет, женский пол, структурные заболевания сердца/дисфункцию левого желудочка, заболевания почек или печени, одновременное применение лекарственных средств, которые ингибируют метаболизм препарата Леривон®, и одновременное применение других лекарственных средств, удлиняющих интервал QTс (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»). До начала лечения следует скорректировать гипокалиемию и гипомагниемию. Следует рассмотреть вопрос об отмене препарата Леривон® или снижении его дозы, если интервал QTс составляет >500 мс или увеличивается более чем на 60 мс.

Пациенты с закрытоугольной глаукомой или с симптомами гиперплазии предстательной железы должны находиться под наблюдением из-за непредсказуемости антихолинергических нежелательных явлений при лечении препаратом Леривон®.

В случае возникновения желтухи лечение препаратом следует прекратить.

В случае возникновения судорог лечение препаратом следует прекратить.

Применение у пожилых пациентов

Основываясь на ограниченных данных клинических исследований, пожилые пациенты

были менее подвержены неблагоприятным реакциям, таким как агитация, спутанность сознания, постуральная гипотония при применении миансерина, чем при применении трициклических или тетрациклических антидепрессантов, но любая терапия данными препаратами должна применяться с осторожностью у этой группы пациентов.

Гипомания

Препарат Леривон[®], как и другие антидепрессанты, может вызывать гипоманию у восприимчивых субъектов, страдающих биполярным депрессивным заболеванием. В таком случае лечение препаратом Леривон[®] следует прекратить.

Хирургические вмешательства

Если необходимо провести хирургическое вмешательство во время терапии миансерином, анестезиолог должен быть проинформирован о проводимом лечении.

Феохромоцитома

Необходимо соблюдать осторожность при лечении больных с феохромоцитомой.

Эпилепсия

Необходимо регулярное и тщательное наблюдение, а также соблюдение режима дозирования у пациентов с эпилепсией и синдромом органического поражения мозга.

Клинический опыт показывает, что эпилептические припадки встречаются редко во время лечения антидепрессантами. Препарат Леривон[®] необходимо применять с осторожностью у пациентов с судорогами в анамнезе. Лечение должно быть прекращено в случае развития судорожных припадков или при увеличении частоты приступов.

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.

ФОРМА ВЫПУСКА

Таблетки покрытые пленочной оболочкой 30 мг.

По 10 таблеток в контурной ячейковой упаковке из ПВХ/Al, 2 контурные упаковки с инструкцией по применению в пачку из картона.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ

При температуре 2–30 °С в сухом и защищенном от света месте.

Хранить в недоступном для детей месте.

СРОК ГОДНОСТИ

5 лет. Не использовать после истечения срока годности.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА

Отпускают по рецепту.

**ЮРИДИЧЕСКОЕ ЛИЦО, НА ИМЯ КОТОРОГО ВЫДАНО РЕГИСТРАЦИОННОЕ
УДОСТОВЕРЕНИЕ**

Н.В. Органон, Нидерланды

ПРОИЗВОДИТЕЛЬ**Произведено/Выпускающий контроль качества:**

Н.В. Органон, Нидерланды / N.V. Organon, the Netherlands

Kloosterstraat 6, 5349 AB Oss, the Netherlands

ПРЕТЕНЗИИ ПОТРЕБИТЕЛЕЙ НАПРАВЛЯТЬ ПО АДРЕСУ:

ООО «МСД Фармасьютикалс»

ул. Павловская. д. 7, стр. 1

г. Москва, Россия 115093

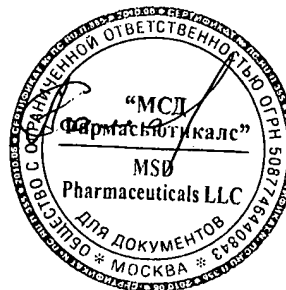
тел.: (495) 916-71-00

факс: (495) 916-70-94

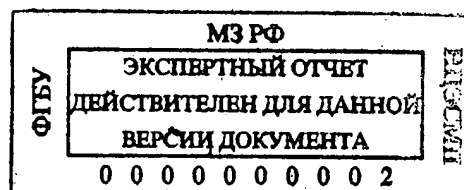
Ведущий специалист отдела по работе

с регуляторными органами

ООО «МСД Фармасьютикалс»



А.Г. Самолук



9 4 3 0 4