

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

по медицинскому применению лекарственного препарата

МИРТАЗАПИН КАНОН

Регистрационный номер: ЛП-002195

Торговое наименование: Миртазапин Канон

Международное непатентованное наименование: миртазапин

Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Состав

Дозировка 15 мг

1 таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит:

действующее вещество: миртазапин 15 мг;

в виде миртазапина гемигидрата* 15,5 мг;

вспомогательные вещества: крахмал кукурузный* 38,78 мг, кремния диоксид коллоидный 0,72 мг, кроскармеллоза натрия 6,5 мг, маннитол 33 мг, магния стеарат 1 мг, повидон К-30 7 мг, целлюлоза микрокристаллическая (тип 101) 37,5 мг;

состав пленочной оболочки: Опадрай П 85F200007 фиолетовый 4 мг, в том числе: поливинилловый спирт 1,6 мг, макрогол (полиэтиленгликоль) 0,808 мг, тальк 0,592 мг, титана диоксид 0,6 мг, краситель индигокармин 0,24 мг, краситель пунцовый [Понсо 4R] 0,16 мг.

Дозировка 30 мг

1 таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит:

действующее вещество: миртазапин 30 мг;

в виде миртазапина гемигидрата* 31 мг;

вспомогательные вещества: крахмал кукурузный* 77,56 мг, кремния диоксид коллоидный 1,44 мг, кроскармеллоза натрия 13 мг, маннитол 66 мг, магния стеарат 2 мг, повидон К-30 14 мг, целлюлоза микрокристаллическая (тип 101) 75 мг;

состав пленочной оболочки: Опадрай П 85F200007 фиолетовый 8 мг, в том числе: поливинилловый спирт 3,2 мг, макрогол (полиэтиленгликоль) 1,616 мг, тальк 1,184 мг, титана диоксид 1,2 мг, краситель индигокармин 0,48 мг, краситель пунцовый [Понсо 4R] 0,32 мг.

Дозировка 45 мг

1 таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит:

действующее вещество: миртазапин 45 мг;

в виде миртазапина гемигидрата* 46,5 мг;

вспомогательные вещества: крахмал кукурузный* 116,34 мг, кремния диоксид коллоидный 2,16 мг, кроскармеллоза натрия 19,5 мг, маннитол 99 мг, магния стеарат 3 мг, повидон К-30 21 мг, целлюлоза микрокристаллическая (тип 101) 112,5 мг;

состав пленочной оболочки: Опадрай П 85F200007 фиолетовый 12 мг, в том числе: поливинилловый спирт 4,8 мг, макрогол (полиэтиленгликоль) 2,424 мг, тальк 1,776 мг, титана диоксид 1,8 мг, краситель индигокармин 0,72 мг, краситель пунцовый [Понсо 4R] 0,48 мг.

*содержание крахмала кукурузного таблетке регулируется в зависимости от содержания основного вещества воды в субстанции миртазапина гемигидрата

Описание

Таблетки круглые двояковыпуклые, покрытые пленочной оболочкой фиолетового цвета. На поперечном разрезе почти белого цвета.

Фармакотерапевтическая группа: антидепрессант

Код АТХ: N06AX11

Фармакологические свойства

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: суицидальных мыслей и суточных колебаний настроения. Антидепрессивный эффект миртазапина обычно наступает через 1-2 недели лечения.

Фармакодинамика

Миртазапин является антагонистом пресинаптических α₂-адренорецепторов в центральной нервной системе 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 α₂-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.

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 «Побочное действие»).

Фармакокинетика

После перорального приема препарата миртазапин быстро всасывается (биодоступность 50%), достигая максимальной концентрации в плазме крови приблизительно через 2 ч. Около 85% миртазапина связывается с белками плазмы. Средний период полувыведения составляет от 20 до 40 ч (редко до 65 ч). Более короткий период полувыведения наблюдается у молодых людей. Равновесная концентрация достигается через 3-4 дня, и в дальнейшем она не меняется. В рекомендуемом диапазоне доз фармакокинетические показатели миртазапина имеют линейную зависимость от введенной дозы препарата. Прием пищи не оказывает влияния на фармакокинетику препарата.

Миртазапин активно метаболизируется и выводится с мочой и калом в течение нескольких дней. Основными путями его метаболизма в организме являются деметилирование и окисление с последующей конъюгацией. 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 активен. Клиренс миртазапина снижается при почечной или печеночной недостаточности.

Показания к применению

Депрессия.

Противопоказания

Повышенная чувствительность к миртазапину или к какому-либо из вспомогательных веществ. Одновременный прием миртазапина с ингибиторами моноаминоксидазы (МАО). Пациентам с такими редкими наследственными проблемами, как непереносимость лактозы, дефицит лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция, миртазапин назначать не следует. Препарат миртазапин для лечения детей до 18 лет противопоказан.

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 т. ч. с ишемическим инсультом в анамнезе);
 - пациенты с артериальной гипотонией и состояниями, предрасполагающими к гипотонии (в т. ч. с дегидратацией и гиповолемией);
 - пациенты, злоупотребляющие лекарственными средствами, имеющие зависимость от лекарственных средств, влияющих на центральную нервную систему, пациенты с маниаками, гипоманиями.
- Как и другие антидепрессанты, миртазапин следует с осторожностью применять в следующих случаях:
- нарушение мочеиспускания, в т. ч. при гиперплазии предстательной железы;
 - острая закрытоугольная глаукома и повышенное внутриглазное давление;
 - сахарный диабет;
 - при одновременном назначении бензодиазепинов.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

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, принимаая 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.

Грудное вскармливание

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.

Способ применения и дозы

Таблетки следует принимать внутрь, при необходимости запивая небольшим количеством воды, и проглатывать, не разжевывая.

Взрослые

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

Пожилые

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

Почечная недостаточность

У пациентов с почечной недостаточностью средней или тяжелой степени (клиренс креатинина < 40 мл/мин) клиренс миртазапина может быть снижен. Это следует учитывать при назначении миртазапина этой группе пациентов (см. раздел «Особые указания»).

Печеночная недостаточность

У пациентов с печеночной недостаточностью клиренс миртазапина может быть снижен. Это следует учитывать при назначении миртазапина этой группе пациентов, особенно пациентам с печеночной недостаточностью тяжелой степени, так как применение миртазапина у данной группы пациентов не изучалось (см. раздел «Особые указания»).

Миртазапин Канон можно принимать один раз в сутки, предпочтительнее в одно и то же время, перед ночным сном. Миртазапин Канон можно также назначать для приема два раза в сутки, поделив суточную дозу на два приема (один раз утром и один раз на ночь, более высокую дозу следует принимать на ночь).

Лечение следует по возможности продолжать в течение 4-6 месяцев до полного исчезновения симптомов у пациента. После этого лечение можно постепенно отменить. Миртазапин начинает оказывать своё действие обычно после 1-2 недель лечения. Лечение адекватной дозой должно привести к положительному ответу через 2-4 недели. При недостаточном ответе на лечение дозу можно увеличивать до максимальной дозы (до 45 мг). В случае отсутствия ответа на лечение ещё через 2-4 недели лечение следует прекратить.

Побочное действие

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

Были оценены данные о нежелательных реакциях по результатам всех рандомизированных плацебо-контролируемых исследований (включая как применение по показанию «глубокое депрессивное расстройство», так и по другим показаниям). Мета-анализ включил 20 исследований с запланованной продолжительностью лечения до 12 недель с участием 1501 пациента (134 пациенто-года), которые получали дозы миртазапина до 60 мг и 850 пациенто-лет (79 пациенто-лет), которые получали плацебо. С целью сохранения сравнимости с применением плацебо продленные фазы этих исследований были исключены из анализа. Ниже приведены данные, отражающие частоту возникновения нежелательных реакций, полученные в ходе клинических исследований. 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 препарата в реальной клинической практике основана на частоте случаев этих нежелательных реакций согласно клиническим исследованиям. Частота связанных с приемом миртазапина нежелательных реакций, которые были описаны в спонтанных пострегистрационных отчетах по безопасности, но не наблюдались в ходе рандомизированных плацебо-контролируемых исследований, указана как «частота неизвестна».

Классификация ВОЗ частоты развития побочных эффектов

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

очень редко - <1/10000

частота неизвестна - по имеющимся данным установить частоту возникновения не представляется возможным

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы

Частота неизвестна - угнетение функции костного мозга (гранулоцитопения, агранулоцитоз, апластическая анемия и тромбоцитопения) (см. также раздел «Особые указания»), эозинофилия.

Нарушения со стороны эндокринной системы

Частота неизвестна - синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона.

Нарушения со стороны обмена веществ и питания

Очень часто - увеличение массы тела¹, повышенный аппетит¹; *частота неизвестна* - гипонатриемия.

Нарушения психики

Часто - необычные сны, спутанность сознания, тревога^{2,5}, бессонница^{3,5}; *Нечасто* - ночные кошмары⁷, мания, ажитация², галлюцинации, психомоторное возбуждение (включая акатизию и гиперкинезию); *Редко* - агрессивность; *частота неизвестна* - суицидальные идеи⁶, суицидальное поведение⁶.

Нарушения со стороны нервной системы

Очень часто - сонливость^{1,4}, седация^{1,4}, головная боль²; *часто* - летаргия¹, головокружение, тремор; *нечасто* - парестезии², синдром «бепокойных ног», обморок; *редко* - миоклоус; *частота неизвестна* - судороги, серотониновый синдром, парестезии слизистой оболочки ротовой полости, расстройств артикуляции.

Нарушения со стороны сосудов

Часто - ортостатическая гипотензия; *нечасто* - снижение артериального давления².

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта

Очень часто - сухость во рту; *часто* - тошнота¹, диарея², рвота², запор¹; *Нечасто* - снижение чувствительности слизистой оболочки полости рта; *Редко* - панкреатит; *Частота неизвестна* - отёк 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 сыпь²;

Частота неизвестна - синдром Стивенса-Джонсона, буллезный дерматит, мультиформная эритема, токсический эпидермальный некролиз.

Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани

Часто - артралгия, миалгия, боль в спине²;

Частота неизвестна - рабдомиолиз⁷.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей

Частота неизвестна - задержка мочи.

Общие расстройства и нарушения в месте введения

Часто - периферические отеки¹, утомляемость;

Частота неизвестна - сомнамбулизм, 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 мirtазапином или вскоре после прекращения терапии (см. раздел «Особые указания»).

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

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 мirtазапина, которые возникали с большей частотой, чем при применении плацебо).

Передозировка

Имеющиеся данные относительно передозировки только мirtазапином указывают на то, что симптомы обычно бывают слабыми. Сообщалось об угнетении центральной нервной системы, 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 тахикардии по типу «пируэт» (torsades de pointes).

В случае передозировки должна проводиться симптоматическая терапия для поддержания жизненно важных функций организма, а также мониторинг ЭКГ (электрокардиограммы). Следует ввести активированный уголь или выполнить промывание желудка.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Фармакодинамическое взаимодействие

Мirtазапин не следует применять в сочетании с ингибиторами MAO и в течение двух недель после прекращения лечения ингибиторами MAO. Лечение ингибиторами MAO следует начинать не ранее чем через две недели после прекращения лечения мirtазапином.

Одновременный прием с другими серотонинергическими препаратами (L-триптофаном, триптанами, трамадолом, линезолидом, метиленовым синим, селективными ингибиторами обратного захвата серотонина, венлафаксимом, препаратами лития и препаратами зверобоя продырявленного (*Hypericum perforatum*)) может привести к развитию серотонинового синдрома (см. раздел «Особые указания»).

Мirtазапин 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 мirtазапином и проводить более тщательный клинический мониторинг.

Мirtазапин может усиливать депрессивное действие алкоголя на ЦНС, поэтому пациенты должны быть предупреждены о необходимости избегать употребления спиртных напитков при приеме мirtазапина.

Мirtазапин при применении в дозе 30 мг один раз в сутки вызывал небольшое, но статистически достоверное повышение международного нормализованного отношения (MHO) у пациентов, получавших лечение варфарином. Нельзя исключать более выраженный эффект при более высокой дозе мirtазапина. Рекомендуется контролировать MHO в случае лечения варфарином в сочетании с мirtазапином.

При одновременном применении мirtазапина с другими лекарственными препаратами, которые могут вызывать удлинение интервала QTc (например, некоторые антипсихотические препараты или антибиотики), а также при передозировке мirtазапином 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 мirtазапина приблизительно в два раза, что приводило к снижению концентраций мirtазапина в плазме на 60% и 45% соответственно. При добавлении карбамазепина или другого индуктора печеночного метаболизма (например, рифампицина) к терапии мirtазапином при необходимости следует увеличить дозу мirtазапина. При прекращении приема индукторов печеночного метаболизма может возникнуть необходимость снижения дозы мirtазапина.

-Применение в сочетании с мощным ингибитором изофермента CYP3A4 кетоконазолом приводило к повышению максимальной концентрации в плазме и AUC (площадь под кривой зависимости концентрации от времени) мirtазапина приблизительно на 40% и 50% соответственно.

-При применении в сочетании с диметидином (слабым ингибитором изоферментов CYP1A2, CYP2D6 и CYP3A4) средняя концентрация мirtазапина в плазме увеличивается более чем на 50%. Следует проявлять осторожность при применении мirtазапина в сочетании с мощными ингибиторами изофермента CYP3A4, ингибиторами протеазы ВИЧ, азольными противогрибковыми лекарственными препаратами, эритромицином или нефазодоном. При необходимости следует уменьшить дозу мirtазапина.

В исследованиях по изучению взаимодействий мirtазапин не оказывал влияния на фармакокинетику пароксетина, амитриптилина, рисперидона или препаратов лития.

Особые указания

Пациенты детского возраста

Мirtазапин 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.

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 наступить 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,

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 (клиренс креатинина 10-40 мл/мин) или тяжелой степени (клиренс креатинина 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 (клиренс креатинина 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 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. Мirtазапин 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 «Способ применения и дозы»).

- Мirtазапин необходимо с осторожностью назначать пациентам с нарушением мочеиспускания, в т. ч. 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 оксифлоксацин контролируемом клиническом исследовании, включавшем 54 здоровых добровольцев, 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 ЭКГ, желудочковая тахикардия (в т. ч. 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 «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами» и «Побочное действие»). 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 Мirtазапин Канон следует назначать с осторожностью.

- Серотониновый синдром. При одновременном применении селективных ингибиторов обратного захвата серотонина и других серотонинергических препаратов может возникнуть серотониновый синдром (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами»). 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 расстройстве сознания и кому. Следует соблюдать осторожность и осуществлять тщательный клинический контроль при одновременном приеме этих препаратов с мirtазапином. При появлении подобных симптомов следует прекратить лечение мirtазапином и начать симптоматическое лечение. Пострегистрационный опыт применения препарата показывает, что серотониновый синдром у пациентов, которые получают монотерапию мirtазапином, возникает очень редко (см. раздел «Побочное действие»).

- 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 мirtазапином следует избегать употребления алкоголя.

Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами

Препарат Мirtазапин Канон может снижать концентрацию внимания. Во время лечения следует избегать выполнения потенциально опасных видов деятельности, требующих высокой скорости психомоторных реакций, таких как управление автотранспорта или другими механизмами.

Форма выпуска

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

Для таблеток дозировкой 15 мг и 30 мг: по 10 или 30 таблеток в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой печатной лакированной.

По 1, 2, 3, 6 контурных ячейковых упаковок по 10 таблеток или по 1, 2 контурных ячейковых упаковки по 30 таблеток вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона.

Для таблеток дозировкой 45 мг: по 10 или 15 таблеток в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой печатной лакированной.

По 1, 2, 3, 6 контурных ячейковых упаковок по 10 таблеток или по 2, 4 контурных ячейковых упаковки по 15 таблеток вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона.

Условия хранения

При температуре не выше 25 °С во вторичной упаковке (пачке картонной).

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности 2 года.

Не применять по истечении срока годности.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Владелец регистрационного удостоверения/Организация, принимающая претензии потребителей

ЗАО «Канонфарма продакшн», Россия
141100, Московская обл., Щелковский район, г. Щелково, ул. Заречная, д. 105.
Тел.: (495) 797-99-54, факс: (495) 797-96-63.

Электронный адрес: safety@canonpharma.ru

Получить дополнительные данные о препарате, направить претензию на его качество, безопасность, сообщить о нежелательных лекарственных реакциях можно по телефону: 8 (800) 700-59-99 (бесплатная линия 24 часа) или на сайте www.canonpharma.ru в разделе «Политика в области качества» - «Безопасность препаратов».

Производитель

ЗАО «Канонфарма продакшн», Россия
Московская обл., г.о. Щёлково, г. Щёлково, ул. Заречная, д. 105.
Московская обл., г.о. Щёлково, г. Щёлково, ул. Заречная, стр. 105Б, к. 11.

Тел.: (495) 797-99-54, факс: (495) 797-96-63.

www.canonpharma.ru