

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування препарату

МІРАЗЕП (MIRAZEP)

Склад:

діюча речовина: 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить 15 мг або 30 мг міртазапіну;

допоміжні речовини: целюлоза мікрокристалічна, натрію кроскармелоза, крохмаль прежелатинізований, тальк, магнію стеарат, гіпромелоза, титану діоксид (Е 171), пропіленгліколь, заліза оксид жовтий (Е 172) (таблетки 15 мг), заліза оксид червоний (Е 172) (таблетки 30 мг).

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Фармакотерапевтична група. Антидепресанти. Код АТС N06A X11.

Клінічні характеристики.

Показання.

Лікування станів глибокої депресії

Протипоказання.

Гіперчутливість до діючої речовини або до будь-якого компонента препарату.

Однчасне застосування міртазапіну з інгібіторами моноаміноксидази (МАО).

Спосіб застосування та дози.

Таблетку слід ковтати цілою, запиваючи невеликою кількістю рідини.

Цей препарат слід застосовувати одноразово ввечері перед сном. Міразеп також можна приймати у менших дозах, рівномірно розподілених протягом доби (вранці та ввечері).

Лікування необхідно продовжувати до повного зникнення симптомів – протягом щонайменше 6 місяців. У подальшому припинення застосування препарату слід проводити поступово, щоб уникнути симптомів відміни.

Дорослі

Ефективна добова доза зазвичай становить від 15 до 45 мг; початкова доза – 15 або 30 мг. Якщо початкова доза становить – 15 мг, а добова 15 або 45 мг, застосовують таблетки відповідного дозування. Міртазапін розпочинає проявляти ефект загалом після 1-2 тижнів лікування. Лікування відповідною дозою має викликати позитивну відповідь протягом 2-4 тижнів. При недостатній відповіді дозу можна збільшити. Якщо протягом наступних 2-4 тижнів ефекту не спостерігається, препарат слід відмінити.

Пацієнти літнього віку

Рекомендована доза така ж сама, як і для дорослих. З метою досягнення задовільного та безпечного результату збільшення дози для пацієнтів літнього віку здійснюють під суворим наглядом лікаря.

Ниркова недостатність

Кліренс міртазапіну може зменшуватися у пацієнтів із нирковою недостатністю помірного або тяжкого ступеня (кліренс креатиніну < 40 мл/хв). Призначаючи Міразеп цій категорії пацієнтів, слід контролювати кліренс креатиніну.

Печінкова недостатність

Кліренс міртазапіну може зменшуватися у пацієнтів з печінковою недостатністю. Цей факт слід брати до уваги, призначаючи Міразеп цій категорії пацієнтів, особливо з печінковою недостатністю тяжкого ступеня. Призначають Міразеп, розпочинаючи з найменшої дози та контролюючи кліренс міртазапіну, особливо у разі підвищення дози.

Побічні реакції.

У пацієнтів, хворих на депресію, було виявлено симптоми, що можуть бути пов'язані із самим захворюванням. Однак інколи важко визначити, які саме симптоми є проявом захворювання, а які – результатом лікування препаратом

Найпоширенішими побічними реакціями є сонливість, седатація, сухість у роті, збільшення маси тіла, підвищення апетиту, запаморочення та підвищена втомлюваність.

Клас системи органів	Дуже часті (>1/10)	Часті (>1/100 до <1/10)	Нечасті (>1/1000 до <1/100)	Рідкі (>1/10000 до <1/1000)	Частота невідома
Порушення з боку системи крові та лімфатичної системи					Пригнічення кісткового мозку (гранулоцитопенія, агранулоцитоз, апластична анемія, тромбоцитопенія), еозинофілія
Метаболізм та порушення харчування	Збільшення маси тіла, підвищення апетиту				Гіпонатріємія
Психічні порушення		Порушення сну, сплутаність свідомості, неспокій, безсоння	Нічні кошмари, манія, ажитація, галюцинації, психомоторна збудженість (у т.ч. акатизія, гіперкінезія)		Суїцидальні настрої, суїцидальна поведінка
Порушення з боку нервової системи	Сонливість, седатація, головний біль	Летаргія, запаморочення, тремор	Парестезії, втомленість ніг, синкопе	Міоклонія	Судоми (крововиливи), серотоніновий синдром, парестезії слизової оболонки порожнини рота
Судинні порушення		Ортостатична гіпотензія	Артеріальна гіпотензія		
Шлунково-кишкові порушення	Сухість у роті	Нудота, діарея, блювання	Гіпестезія слизової оболонки порожнини рота		Набряк слизової оболонки порожнини рота
Порушення з боку гепато-біліарної системи				Підвищення активності трансаміназ у сироватці крові	
Порушення з боку шкіри та підшкірної клітковини		Екзантема			синдром Стівенса-Джонсона; Бульозний дерматит; мультиформна еритема; токсичний епідермальний некроліз

Порушення з боку кістково-м'язової та сполучної тканини Порушення з боку ендокринної системи		Артралгія, міалгія, біль у спині			Порушення секреції антидіуретичного гормону
Загальні порушення		Периферичні набряки, підвищена втомлюванність			

Зниження дози зазвичай не призводить до зменшення сонливості/седатації, але може загрожувати ефективності антидепресанта.

Збудження та безсоння (які можуть бути симптомами депресії) можуть розвинути або погіршитися внаслідок лікування антидепресантами. При лікуванні міртазапіном були повідомлення про розвиток або погіршення збудження та безсоння.

Були повідомлення про випадки суїцидального мислення та суїцидальної поведінки протягом терапії міртазапіном або одразу після припинення лікування. Спостерігалось тимчасове збільшення рівня трансамінази та γ -глутамілтрансферази.

Передозування.

Спостерігалися симптоми зазвичай легкого ступеня тяжкості. Повідомлялося про пригнічення центральної нервової системи з дезорієнтацією та тривалою седатацією, що супроводжувалося тахікардією та незначною артеріальною гіпотензією/гіпертензією. Однак є можливість серйозніших наслідків (включаючи летальні) при застосуванні дози, набагато більшої від терапевтичної, особливо при змішаних передозуваннях.

У випадках передозування пацієнти мають отримувати відповідну симптоматичну терапію та підтримку життєвих функцій. Можна застосовувати активоване вугілля або зробити промивання шлунка.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Обмежені дані щодо застосування міртазапіну вагітним жінкам не вказують на збільшений ризик розвитку вроджених вад.

Необхідно з особливою обережністю, враховуючи співвідношення користь/потенціальний ризик для плода, призначати препарат вагітним жінкам. Якщо Міразеп застосовують до народження дитини або безпосередньо перед пологами, рекомендується проводити постнатальне спостереження новонародженого, щоб врахувати можливі ефекти відміни.

Міртазапін екскретується у грудне молоко у дуже малій кількості. Рішення щодо того, продовжувати /припинити годування груддю або продовжувати/припинити терапію препаратом Міразеп приймають з урахуванням переваг від терапії препаратом Міразеп для жінки та потенційного ризику для дитини.

Діти.

Міразеп не застосовують дітям. Поведінка, пов'язана з суїцидом (спроби самогубства та суїцидальні думки), та ворожість (переважно агресія, опозиційна поведінка та гнів) найчастіше спостерігалися серед дітей, яких лікували антидепресантами, порівняно з дітьми, яких лікували плацебо. Дані з довготривалої безпеки у дітей щодо росту, дозрівання, когнітивного та поведінкового розвитку відсутні.

Особливості застосування.

Суїцид/суїцидальні думки або клінічне погіршення.

Депресія, пов'язана з підвищеним ризиком суїцидальних думок, завдання собі шкоди та суїциду (випадки, пов'язані з суїцидом). Цей ризик триває до виникнення вираженої ремісії. Оскільки покращення може не настати протягом перших кількох тижнів лікування або більше, пацієнти мають перебувати під ретельним спостереженням до настання такого покращення. Ризик суїциду може підвищуватися на ранніх стадіях одужання.

Відомо, що пацієнти з суїцидальними випадками в анамнезі, або пацієнти, які проявляють виражений ступінь суїцидального мислення ще до початку лікування, мають вищий ризик виникнення суїцидальних думок або спроб самогубства та мають перебувати під ретельним контролем протягом усього лікування. Ретельне спостереження за пацієнтами, особливо з високим ризиком до суїцидальної поведінки, має супроводжуватися терапією антидепресантами, особливо при початковій терапії та після зміни дозування. Пацієнтів (та доглядачів пацієнтів) необхідно попереджати про необхідність звертати увагу на будь-які клінічні прояви, суїцидальну поведінку або думки та незвичайні зміни у поведінці, та звертатися по медичні рекомендації негайно, якщо такі симптоми присутні. Беручи до уваги можливість самогубства, особливо на початку лікування, пацієнту необхідно давати мінімально необхідну кількість таблеток Міразеп.

Пригнічення діяльності кісткового мозку.

Протягом лікування препаратом Міразеп повідомлялося про пригнічення діяльності кісткового мозку, що зазвичай проявляється гранулоцитопенією або агранулоцитозом. Про оборотний агранулоцитоз повідомлялось як про випадок, що трапляється рідко.

Повідомлялося про поодинокі випадки агранулоцитозу, у більшості випадків оборотні, але у деяких випадках з летальним наслідком. Летальні наслідки переважно спостерігалися у пацієнтів старше 65 років. Лікар має звертати увагу на такі симптоми, як гарячка, біль у горлі, стоматит або інші ознаки інфекції. Коли виникають такі симптоми, лікування слід припинити та зробити аналіз крові.

Жовтяниця.

Лікування слід припинити, якщо виникне жовтяниця.

Стани, що потребують нагляду лікаря. Обережне дозування, а також регулярне та ретельне спостереження необхідні пацієнтам з наступними станами:

- епілепсія та органічні ураження головного мозку: хоча клінічний досвід показує, що епілептичні напади виникають рідко при лікуванні міртазапіном, як і при лікуванні іншими антидепресантами Міразеп слід застосовувати з особливою обережністю пацієнтам з епілептичними нападами в анамнезі. Лікування слід припинити пацієнтам, у яких розвиваються епілептичні напади, або коли спостерігається збільшення частоти епілептичних нападів;
- печінкова недостатність: після застосування перорально 15 мг міртазапіну кліренс міртазапіну зменшився приблизно на 35 % у хворих з печінковою недостатністю легкого або помірного ступеня тяжкості порівняно з пацієнтами з нормальною функцією печінки. Середня плазмова концентрація міртазапіну збільшилася приблизно на 55 %. Призначаючи 30 мг міртазапіну, слід враховувати співвідношення користь /потенціальний ризик для пацієнта;
- ниркова недостатність: після одноразового перорального застосування 15 мг міртазапіну пацієнтам з нирковою недостатністю помірного ступеня тяжкості ($10 \text{ мл/хв} < \text{кліренс креатиніну} < 40 \text{ мл/хв}$) або тяжкого ступеня ($\text{кліренс креатиніну} < 10 \text{ мл/хв}$) кліренс міртазапіну знизився приблизно на 30 % та 50 % відповідно порівняно зі здоровими пацієнтами. Середня концентрація міртазапіну у плазмі крові підвищилася на 55 % та 115 % відповідно. Не було жодних значних випадків відмінностей у пацієнтів з нирковою недостатністю легкого ступеня тяжкості ($40 \text{ мл/хв} < \text{кліренс креатиніну} < 80 \text{ мл/хв}$). Призначаючи 30 мг міртазапіну, слід враховувати співвідношення користь/потенціальний ризик для пацієнта та контролювати кліренс креатиніну;
- захворювання серця, такі як порушення провідності, стенокардія та нещодавно перенесений інфаркт міокарда. Такі випадки потребують звичайних застережних заходів та призначення супутньої терапії з обережністю;
- артеріальна гіпотензія;
- цукровий діабет: у пацієнтів, хворих на цукровий діабет, антидепресанти можуть впливати на рівень глюкози у крові. Може виникнути необхідність корекції дози інсуліну та/або дози пероральних гіпоглікемічних препаратів та рекомендується ретельне спостереження. При застосуванні інших антидепресантів, необхідно взяти до уваги наступне:
 - при застосуванні антидепресантів пацієнтам, хворим на шизофренію або інші психічні розлади, можуть загострюватися психотичні симптоми; можуть стати інтенсивнішими параноїдальні думки;
 - при лікуванні депресивної фази біполярного розладу, вона може перейти у маніакальну фазу. Необхідно ретельно спостерігати за пацієнтами з маніакальними або гіпоманіакальними проявами в анамнезі. Застосування міртазапіну слід припинити, якщо пацієнт входить у маніакальну фазу;
 - раптове припинення лікування після тривалого застосування може інколи призводити до симптомів відміни. Більшість реакцій відміни проявляються незначними клінічними симптомами та проходять самі по собі. Серед різноманітних симптомів відміни найчастішими були запаморочення, збудження, неспокій, головний біль та нудота. Хоча про них повідомлялося як про симптоми відміни, необхідно розуміти, що ці симптоми можуть бути пов'язані з перебігом основного захворювання. Рекомендується поступово припиняти лікування міртазапіном;

- необхідно бути обережними при лікуванні пацієнтів з розладами сечовиділення, у т.ч. як наслідок гіпертрофії передміхурової залози, пацієнтів з гострою закритокутовою глаукомою та підвищеним внутрішньоочним тиском (однак вплив препарату Міразеп малоімовірний внаслідок його дуже низької антихолінергічної активності);

- акатизія/психомоторне збудження: застосування антидепресантів пов'язане з розвитком акатизії, що характеризувалася суб'єктивно неприємним або тривожним збудженням та необхідністю часто рухатися разом з неможливістю спокійно сидіти або стояти. Найбільш імовірно, що ці симптоми можуть виникнути протягом перших кількох тижнів лікування, тому збільшення дози може бути шкідливим для здоров'я.

Гіпонатріємія.

Дуже рідко були повідомлення про гіпонатріємію, що пов'язано з неадекватною секрецією антидіуретичного гормону (АДГ), при застосуванні міртазапіну. Пацієнти літнього віку або пацієнти, які застосовують супутню терапію, що може спричинити гіпонатріємію, потребують застосування застережних заходів.

Серотоніновий синдром.

Взаємодія з серотонінергічними активними речовинами: серотоніновий синдром може виникнути, коли селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну застосовують одночасно з іншими серотонінергічними активними речовинами. Симптомами серотонінового синдрому можуть бути гіпертермія, ригідність м'язів, міоклонія, автономна нестабільність з можливими швидкими коливаннями життєво важливих показників. Зміни психічного стану включають сплутаність свідомості, роздратованість та крайнє збудження, що прогресує до деліріуму та коми. Серотоніновий синдром виникає дуже рідко у пацієнтів, яких лікують тільки препаратом Міразеп.

Пацієнти літнього віку.

Призначаючи Міразеп пацієнтам літнього віку, слід враховувати можливість розвитку небажаних ефектів від застосування антидепресантів. Виникнення побічних реакцій у пацієнтів літнього спостерігалось не частіше, ніж у пацієнтів інших вікових категорій.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами.

Міразеп може погіршувати концентрацію та увагу (особливо у початковій стадії лікування). Пацієнтам, які застосовують Міразеп слід уникати виконання потенційно небезпечних видів діяльності, які вимагають уваги і концентрації, таких як керування автотранспортом або робота з іншими механізмами.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Фармакодинамічні взаємодії

- Міртазапін не слід приймати одночасно з інгібіторами MAO або протягом 2-х тижнів після закінчення терапії. І навпаки, приблизно 2 тижні має пройти перед тим, як пацієнти, які лікуються міртазапіном, будуть застосовувати інгібітори MAO.

Окрім того, як і з селективними інгібіторами зворотного захоплення серотоніну, супутній прийом з іншими серотонінергічними активними речовинами (L-триптофан, триптан, трамадол, лінезолід, селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну, венлафаксин, літій та препарати зі звіробоею (*Hypericum perforatum*)) може призвести до виникнення ефектів, зумовлених серотоніном. При комбінованому застосуванні цих активних речовин з міртазапіном рекомендується бути обережними та перебувати під ретельним клінічним спостереженням;

- міртазапін може посилювати седативні властивості бензодіазепінів та інших седативних препаратів (зокрема більшість антипсихотиків, антигістамінних антагоністів H₁, опіоїдів). Слід бути обережним, призначаючи ці лікарські засоби разом з міртазапіном;

- Міразеп може посилювати депресивну дію алкоголю на центральну нервову систему, тому пацієнтам слід утриматися від вживання алкоголю при лікуванні міртазапіном;

- міртазапін у дозі 30 мг 1 раз на день спричиняв невелике, але статистично значуще збільшення МНІ (міжнародний нормалізований індекс, INR) у пацієнтів, яких лікували варфарином. Рекомендується контролювати МНІ у разі супутнього лікування варфарином з міртазапіном через можливість збільшення МНІ.

Фармакокінетичні взаємодії

- Карбамазепін та фенітоїн, індуктори CYP3A4 збільшують кліренс міртазапіну приблизно у 2 рази і, як наслідок, середня концентрація міртазапіну у плазмі крові зменшується на 60 % та 45 % відповідно. Коли карбамазепін або будь-який інший індуктор печінкового метаболізму (такий як рифампіцин) додається до терапії міртазапіном, дозу міртазапіну слід збільшити. Якщо лікування таким лікарським засобом припиняється, може виникнути необхідність у зменшенні дози міртазапіну;

- супутнє застосування потужного інгібітора СYP3A4 кетоконазолу підвищувало пікові рівні у плазмі та AUC (площі під кривою «концентрація/час») міртазапіну приблизно на 40 % та 50 % відповідно;
- коли циметидин (слабкий інгібітор СYP1A2, СYP2D6 та СYP3A4) застосовують з міртазапіном, середні плазмові концентрації міртазапіну можуть підвищитися більш ніж на 50 %. Слід вжити застережних заходів та зменшити дозу, коли міртазапін застосовують з потужними інгібіторами СYP3A4, інгібіторами ВІЛ-протеази, азольними протигрибковими засобами, еритромицином, циметидином або нефазодоном;
- дослідження взаємодії не виявили будь-яких релевантних фармакокінетичних ефектів на одночасне лікування міртазапіном з пароксетином, амітриптиліном, рисперидоном або літієм.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка

Міртазапін є антагоністом пресинаптичних α -рецепторів, що посилює центральну норадренергічну та серотонінергічну передачу нервових імпульсів. Посилення серотонінергічної передачі відбувається лише через 5-HT₁-рецептори, оскільки міртазапін блокує 5-HT₂ та 5-HT₃-рецептори. Обидва енантіомери міртазапіну мають антидепресивну активність, причому енантіомер S(+) блокує α_2 - та 5-HT₂-рецептори, а енантіомер R(-) блокує 5-HT₃-рецептори. Міртазапін блокує H₁-рецептори, що зумовлює його седативні властивості. У терапевтичних дозах міртазапін практично не має антихолінергічних активностей і не впливає на серцево-судинну систему.

Фармакокінетика

Після застосування внутрішньо Міртазеп швидко і добре всмоктується (біологічна доступність становить приблизно 50 %), досягаючи максимальної концентрації у плазмі крові приблизно через 2 години. Майже 85 % міртазапіну зв'язується з білками плазми крові. Середній період напіввиведення 20-40 годин; зареєстровані випадки, коли період напіввиведення становив 65 годин. Коротший період напіввиведення зазвичай спостерігається у молодих пацієнтів. Тривалий період напіввиведення дозволяє приймати препарат 1 раз на добу. Стабільна концентрація досягається через 3-4 дні, після чого акумуляція зникає. У межах рекомендованої дози фармакокінетичні показники міртазапіну мають лінійну залежність від застосованої дози препарату. Прийом їжі не впливає на фармакокінетику міртазапіну. Міртазапін активно метаболізується та виводиться з організму з сечею та фекаліями протягом кількох днів. Основними шляхами біотрансформації є диметилування та окислення з подальшою кон'югацією. Диметил метаболіт фармакологічно активний і, напевно, виявляє таку ж саму фармакологічну дію, як і вихідна речовина.

Кліренс міртазапіну може зменшуватися при нирковій або печінковій недостатності.

Фармацевтичні характеристики.

Основні фізико-хімічні властивості: *таблетки по 15 мг* – круглі, двоопуклі, жовтого кольору, вкриті плівковою оболонкою;
таблетки по 30 мг – круглі, двоопуклі, світло-коричневого кольору, вкриті плівковою оболонкою.

Термін придатності. 3 роки.

Умови зберігання.

Зберігати при температурі не вище 25 °C у сухому, недоступному для дітей місці.

Упаковка.

По 10 таблеток у блістері; по 3 блістери в картонній пачці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

Мікро Лабс Лімітед.

Місцезнаходження.

92, Сіпкот, Хосур – 635 126, Індія.