

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

MIRTEL®
(MIRTEL®)

Склад:

діюча речовина: міртазапін

1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить 30 мг міртазапіну

допоміжні речовини: лактози моногідрат, крохмаль кукурудзяний, гідроксипропілцелюлоза, кремнію діоксид колоїдний безводний, магнію стеарат, спирт полівініловий, лецитин, титану діоксид (Е 171), макрогол 3350, тальк; заліза оксид червоний (Е 172), заліза оксид жовтий (Е 172), заліза оксид чорний (Е 172).

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою

Основні фізико-хімічні властивості: бежевого кольору, круглі, двоопуклі, вкриті плівковою оболонкою таблетки з насічкою.

Фармакотерапевтична група.

Антидепресанти. Код АТХ N06A X11.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Міртел® – антидепресивний препарат. Міртазапін найбільш ефективний при появі у клінічній картині таких симптомів як ангедонія, гальмування психомоторних функцій, порушення сну (раннє пробудження), зменшення маси тіла, а також інших симптомів депресії, наприклад втрата інтересу до життя, думки про самогубство та зміни настрою (ввечері кращий, ніж зранку). Антидепресивний ефект препарату проявляється через 1-2 тижні лікування.

Міртазапін є антагоністом пресинаптичних α_2 -рецепторів у центральній нервовій системі і посилює центральну норадренергічну та серотонінергічну передачу нервових імпульсів. Посилення серотонінергічної передачі відбувається винятково через 5-HT₁-рецептори, оскільки міртазапін блокує 5-HT₂ - та 5-HT₃-рецептори. Обидва просторові енантіомери міртазапіну мають антидепресивну активність, причому енантіомер S(+) блокує α_2 - та 5-HT₂-рецептори, а енантіомер R(-) блокує 5-HT₃-рецептори. Крім того, міртазапін блокує H₁-рецептори, що зумовлює його седативні властивості. У терапевтичних дозах міртазапін практично не має антихолінергічної активності і не впливає на серцево-судинну систему, тому препарат, як правило, добре переноситься хворими.

Фармакокінетика.

Після перорального прийому препарату активний компонент міртазапін швидко всмоктується (біологічна доступність становить приблизно 50 %), досягаючи максимальної концентрації у плазмі крові приблизно через 2 години. Близько 85 % міртазапіну зв'язується з білками плазми крові. Середній період напіввиведення становить 20-40 годин; зареєстровані випадки, коли період напіввиведення становив до 65 годин. Зазвичай у молодих людей спостерігається коротший період напіввиведення, ніж у людей літнього віку. Тривалий період напіввиведення дозволяє приймати препарат 1 раз на добу. Стабільна концентрація речовини у плазмі досягається через 3-4 дні, у подальшому вона не змінюється. У межах рекомендованої дози фармакокінетичні показники міртазапіну мають лінійну залежність від введеної дози препарату. Міртазапін активно метаболізується та виводиться з організму із сечею та калом протягом кількох днів. Основними шляхами його метаболізму в організмі є диметилування та окислення з подальшою кон'югацією. Диметилміртазапін також фармакологічно активний і, напевно, проявляє таку саму фармакологічну дію, як і вихідна речовина. Кліренс міртазапіну може зменшуватися при нирковій або печінковій недостатності.

Клінічні характеристики.

Показання. Лікування станів глибокої депресії.

Протипоказання.

Підвищена чутливість до міртазапіну або до будь-якого компонента препарату.
Супутнє застосування міртазапіну з інгібіторами моноаміноксидази (МАО).

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Фармакодинамічні взаємодії

- Міртазапін не слід приймати одночасно з інгібіторами МАО або протягом 2 тижнів після закінчення терапії. І навпаки, приблизно 2 тижні має пройти перед тим, як пацієнти, які лікуються міртазапіном, будуть застосовувати інгібітори МАО.
- 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 звиробом (Nuregicum 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 підсилювати седативні властивості бензодіазепінів та інших седативних препаратів (зокрема більшість антипсихотиків, антигістамінних антагоністів H1, опіоїдів). Необхідно бути обережним, призначаючи ці медичні препарати разом з міртазапіном;
- Міртел® може посилювати депресивну дію алкоголю на центральну нервову систему, тому пацієнтам необхідно порадити не вживати алкоголь 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 в два 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 треба збільшити. Якщо лікування таким лікарським препаратом припиняється, може виникнути необхідність у зменшенні дози міртазапіну;
- супутнє застосування потужного інгібітора CYP3A4 кетоконазолу підвищувало пікові рівні у плазмі крові та AUC (площі під кривою «концентрація/час») міртазапіну приблизно на 40 % та 50 % відповідно;
- коли циметидин (слабкий інгібітор CYP1A2, CYP2D6 та CYP3A4) вводиться з міртазапіном, середні плазмові концентрації міртазапіну можуть підвищитись більш ніж на 50 %. Треба вживати застережних заходів та зменшувати дозу, коли міртазапін вводиться з потужними інгібіторами CYP3A4, інгібіторами ВІЛ-протеази, азольними протигрибковими засобами, еритроміцином, циметидином або нефазодоном;
- дослідження взаємодії не виявили будь-яких релевантних фармакокінетичних ефектів на одночасне лікування міртазапіном з пароксетином, амітриптиліном, рисперидоном або літієм.

Особливості застосування.

Пригнічення діяльності кісткового мозку.

При застосуванні більшості антидепресантів спостерігається пригнічення функції кісткового мозку у вигляді гранулоцитопенії або агранулоцитозу. Це трапляється у більшості випадків через 4-6 тижнів лікування і зазвичай повністю зникає після завершення прийому препарату. В окремих випадках спостерігався оборотний агранулоцитоз. Особливу увагу потрібно звертати на такі симптоми як підвищення температури, біль у горлі, стоматит або інші ознаки інфекції; при появі таких симптомів лікування слід припинити та призначити клінічний аналіз крові.

Ретельний добір дози та регулярний лікарський контроль необхідні для хворих:

- на епілепсію та з органічними ураженнями головного мозку; на тлі терапії препаратом в окремих випадках можливий розвиток судомних станів;
- з нирковою та печінковою недостатністю;

- із серцевими захворюваннями, що супроводжуються порушенням провідності, для хворих на стенокардію та гострий інфаркт міокарда – у таких випадках слід дотримуватися звичайних застережних заходів і ретельно дотримувати режиму супутньої терапії;

- на артеріальну гіпотензію.

Як при використанні інших антидепресантів, Міртел® слід з обережністю застосовувати:

- при розладах сечовиведення, наприклад при гіпертрофії простати (хоча будь-які проблеми при лікуванні препаратом Міртел® малоймовірні, оскільки препарат має дуже слабку антихолінергічну дію);

- при гострій закритокутовій глаукомі та збільшенні внутрішньоочного тиску (у таких випадках проблеми також малоймовірні через дуже слабку антихолінергічну активність міртазапіну);

- при цукровому діабеті.

Лікування слід припинити у випадку виникнення жовтяниці.

Крім того, при лікуванні міртазапіном, як і при застосуванні інших антидепресантів, необхідно брати до уваги таке:

- у хворих на шизофренію або з іншими психічними розладами можуть загострюватися психотичні симптоми;

- у випадку депресивної фази маніакально-депресивного психозу може статися інверсія афекту з розвитком манії;

- враховуючи можливість самогубства, пацієнту слід видавати невелику кількість таблеток препарату, особливо на початку лікування;

- хоча звикання до антидепресантів не виникає, раптове припинення прийому Міртел® після тривалого застосування може призвести до появи нудоти, головного болю та загального погіршення самопочуття;

- люди літнього віку часто більш чутливі до антидепресантів, здебільшого це стосується побічних ефектів.

Суїцид/суїцидальні думки або клінічне погіршення: депресія пов'язана з підвищеним ризиком появи суїцидальних думок, нанесення шкоди самому собі та суїцидом (явища, пов'язані з суїцидом). Цей ризик триває до появи значної ремісії. Оскільки покращення може не з'явитися протягом перших кількох тижнів лікування чи довше, за пацієнтами слід встановити ретельний нагляд, поки не наступить таке покращення. Загальний клінічний досвід вказує на те, що ризик суїциду може збільшитись на ранніх стадіях одужання. Відомо, що пацієнти з наявністю в анамнезі явищ, що мають відношення до суїциду або ті, які мають значний ступінь наявності суїцидальних думок перед початком лікування, мають підвищений ризик суїцидальних думок та суїцидальних спроб, які слід ретельно контролювати протягом лікування. Ретельний нагляд за пацієнтами та особливо за тими, хто має підвищений ризик, слід встановити протягом терапії антидепресантами, особливо на ранніх стадіях лікування та з наступною зміною дозування. Пацієнти (та особи, які наглядають за пацієнтами) повинні бути попереджені про необхідність перевірки будь-якого клінічного погіршення, суїцидальної поведінки чи думок та незвичайних змін поведінки, та негайно звернутись за медичною порадою у разі появи таких симптомів.

Траплялися випадки агранулоцитозу з летальним результатом. Летальні випадки більшою мірою спостерігались у пацієнтів віком від 65 років.

- Лікування слід припинити у будь-якого пацієнта, у якого з'явилися судоми або коли відбувається зростання частоти прояви судом;

- печінкова недостатність: після однократного перорального прийому 15 мг дози міртазапіну, кліренс міртазапіну зменшився приблизно на 35 % у пацієнтів з легким та помірним ступенем порушення функції печінки порівнянно з пацієнтами з нормальною функцією печінки. Середня концентрація міртазапіну у плазмі крові збільшилася приблизно на 55 %;
- ниркова недостатність: після однократного перорального прийому 15 мг дози міртазапіну, у пацієнтів з помірним (кліренс креатиніну < 40 мл/хв) та важким (кліренс креатиніну < 10 мл/хв) ступенем порушення функції нирок кліренс міртазапіну зменшився приблизно на 30 % та 50 % відповідно порівняно зі здоровими особами. Середня концентрація міртазапіну у плазмі крові збільшується відповідно приблизно на 55 % та 115 %. Жодної значної різниці не було виявлено у пацієнтів з легким порушенням функції нирок (кліренс креатиніну < 80 мл/хв).

Цукровий діабет.

У пацієнтів з цукровим діабетом антидепресанти можуть вплинути на глікемічний контроль. Може існувати необхідність у коригуванні дозування інсуліну та/або пероральних гіпоглікемічних препаратів, та рекомендується встановити ретельний нагляд.

При застосуванні антидепресантів пацієнтів з шизофренією або іншими психічними розладами можуть посилюватись маревні ідеї.

За пацієнтами з наявністю в анамнезі манії/гіпоманії слід ретельно спостерігати. Прийом міртазапіну слід припинити у будь-якого пацієнта, в якого розпочалася маніакальна фаза.

Серед різноманітних повідомлених симптомів відмови найчастішими є запаморочення, збудження, страх, головний біль та нудота. Навіть хоча про них і було повідомлено як про симптоми відмови, слід розуміти, що ці симптоми можуть відноситись до основного захворювання. Як вказано у розділі «Спосіб застосування та дози», рекомендується припинити лікування міртазапіном поступово.

Акатизія психомоторна збудженість застосування антидепресантів було пов'язане з розвитком акатизії, яка характеризувалась суб'єктивно неприємною або тривожною збудженістю та необхідністю рухатись, що часто супроводжувалась нездатністю сидіти або стояти. Це, імовірно, виникає протягом перших кількох тижнів лікування. Збільшення дози пацієнтам з такими симптомами може завдати шкоди.

Гіпонатріємія.

При застосуванні міртазапіну дуже рідко повідомлялось про гіпонатріємію, можливо, через невідповідну секрецію антидіуретичного гормону (SIADH). Слід бути обережним пацієнтам з підвищеним ризиком, наприклад пацієнтам літнього віку або пацієнтам, які одночасно приймають препарати, про які відомо, що вони спричиняють гіпонатріємію.

Серотоніновий синдром.

Взаємодія з серотонергічними активними речовинами: серотонінів синдром може виникати, коли селективні інгібітори зворотного захоплення серотонінів синдром приймаються разом з іншими серотонергічними активними речовинами (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими препаратами та інші форми взаємодії»). Симптомами серотонінового синдрому можуть бути гіпертермія, ригідність, міоклонус, розлад вегетативної нервової системи з можливими швидкими коливаннями показників життєдіяльності, зміни психічного стану, що включають сплутаність свідомості, дратівливість та надмірне збудження, що прогресує до делірію та коми. Слід з обережністю та з особливим контролем застосовувати комбінацію серотонергічних активних речовин з міртазапіном. При виникненні таких явищ лікування міртазапіном слід припинити та запровадити підтримуюче симптоматичне лікування. У пацієнтів, які лікуються тільки міртазапіном, серотоніновий синдром з'являється дуже рідко (див. розділ «Побічні реакції»).

Пацієнти літнього віку

Пацієнти літнього віку зазвичай більш чутливі до появи побічних ефектів антидепресантів.

Препарат містить лактозу. Пацієнтам з рідкими спадковими захворюваннями непереносимості галактози, дефіцитом Lapp-лактози або глюкозогалактозної мальабсорбції не слід приймати цей препарат.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Слід з обережністю призначити препарат вагітним. Якщо препарат необхідно застосувати до або безпосередньо перед народженням, рекомендується постнатальний нагляд за новонародженим з метою фіксації можливих побічних ефектів припинення прийому.

Застосування селективних інгібіторів зворотного захоплення серотоніну у період вагітності, зокрема на останніх строках вагітності, може підвищити ризик стійкої легеневої гіпертензії у новонароджених. Хоча і не проводилось жодного дослідження зв'язку стійкої легеневої гіпертензії у новонароджених з лікуванням міртазапіном, такий потенційний ризик не можна виключати, враховуючи відповідний механізм дії (підвищення концентрацій серотоніну).

Рішення про продовження припинення годування груддю або продовження припинення терапії препарату слід приймати, враховуючи користь годування груддю для дитини та користь прийому для матері.

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

Міртел® може впливати на концентрацію уваги. Тому пацієнти, які лікуються антидепресантами, повинні уникати потенційно небезпечних дій, які потребують особливої концентрації уваги, як, наприклад, керування автотранспортом і робота зі складними механізмами.

Спосіб застосування та дози.

Таблетки слід приймати перорально, ковтати не розжовуючи, запивати рідиною.

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, застосовувати таблетки відповідної сили дії – 15 або 45 мг. Міртазапін починає проявляти ефект загалом після 1-2 тижнів лікування. Лікування адекватною 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 необхідно відмінити. При необхідності застосовувати препарат у дозі 15 мг та 45 мг слід застосовувати іншу лікарську форму із відповідним дозуванням.

Люди 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 зменшуватись у пацієнтів із нирковою недостатністю помірного або тяжкого ступеня (кліренс креатиніну $\leq$ 40 мл/хв). Призначати препарат цій категорії пацієнтів, слід контролювати кліренс креатиніну.

Печінкова недостатність.

Кліренс міртазапіну може зменшуватись у пацієнтів з печінковою недостатністю. Цей факт слід брати до уваги, призначаючи препарат цій категорії пацієнтів, особливо з печінковою недостатністю тяжкого ступеня, оскільки такі пацієнти не досліджувались. Призначати препарат, починаючи з найменшої дози та контролюючи кліренс міртазапіну, особливо у разі підвищення дози.

Діти. Безпека та ефективність міртазапіну для дітей не встановлені, тому призначати дітям препарат не рекомендується.

Передозування.

У випадках передозування міртазапіну повідомлялося про пригнічення центральної нервової системи із дезорієнтацією та тривалою седацією, що супроводжувалося тахікардією та слабкою гіпо- або гіпертензією.

Лікування. У разі передозування хворому можна застосовувати активоване вугілля або провести промивання шлунка та відповідне симптоматичне лікування для підтримки функцій життєво важливих органів і систем.

Існує можливість більш серйозних наслідків (включаючи летальний результат) у дозах, що набагато вищі за терапевтичну дозу, особливо при змішаному передозуванні.

Побічні реакції.

Посилення апетиту та збільшення маси тіла; сонливість/загальмованість, які зазвичай мають місце протягом перших тижнів лікування (примітка: зменшення дози, як правило, не знижує гальмівного ефекту, проте може послабити антидепресивну активність); набряки і супутнє збільшення маси тіла; запаморочення; головний біль, сухість у роті, невідповідна секреція антидіуретичного гормону, гіпонатріємія, сплутаність свідомості, неспокій безсоння¹, манія, збудження, галюцинації, психомоторна напруженість, включаючи акатизію та гіперкінезію, агресія, суїцидальні думки та суїцидальна поведінка². У поодиноких випадках можуть мати місце такі побічні ефекти: (ортостатична) гіпотензія, запаморочення, тремор, міоклонус; гостре пригнічення кровотворної функції кісткового мозку (еозинофілія, гранулоцитопенія, агранулоцитоз, апластична анемія і тромбоцитопенія); підвищення активності трансаміназ плазми крові; реакції з боку шкіри; парестезія; важкість у ногах; артралгія/міалгія; втомлюваність; кошмарні або яскраві сни.

¹ Після лікування антидепресантами, зазвичай можуть розвинутиись або погіршитись страх та безсоння (що може бути симптомами депресії). Протягом прийому міртазапіну повідомлялося про розвиток або погіршення неспокою та безсоння.

² У період терапії міртазапіном повідомлялося про випадки суїцидальних думок та суїцидальної поведінки,

чи одразу ж після припинення лікування (див. розділ «особливості застосування»). Седативний стан, головний біль, летаргічний стан, запаморочення, тремор, парестезія, синдром неспокійних ніг, втрата свідомості, міоклонус, судоми (інсульт), серотиніновий синдром, пероральна парестезія, дизартрія, ортостатична гіпотензія, гіпотезія, нудота, діарея, блювання, пероральна гіпестезія, набряк ротової порожнини, підвищене слиновиділення, екзантема, синдром Стівенса-Джонсона, бульозний дерматит, мультиформна еритема, токсичний епідермальний некроліз, біль у спині, периферичний набряк, сомнамбулізм.

Термін придатності. 5 років.

Умови зберігання. Зберігати у недоступному для дітей місці при температурі не вище 25°C.

Упаковка. По 30 таблеток в упаковці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

Г.Л. Фарма ГмбХ, Австрія.

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

Шлоссплац 1, 8502, Ланах, Австрія.