П N016242/01-020819

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

по медицинскому применению лекарственного препарата

РЕМЕРОН®

РЕГИСТРАЦИОННЫЙ НОМЕР: П N016242/01

ТОРГОВОЕ НАИМЕНОВАНИЕ: Ремерон®

МЕЖДУНАРОДНОЕ НЕПАТЕНТОВАННОЕ НАИМЕНОВАНИЕ: миртазапин

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА: таблетки покрытые пленочной оболочкой

СОСТАВ

1 таблетка покрытая пленочной оболочкой содержит:

действующее вещество: миртазапин 30 мг;

вспомогательные вещества: крахмал кукурузный, гипролоза, магния стеарат, кремния диоксид коллоидный безводный, лактозы моногидрат.

Оболочка: Опадрай оранжевый 04F23084 (гипромеллоза, макрогол 8000, титана диоксид (Е171), краситель железа оксид желтый (Е 172), краситель железа оксид красный (Е172)).

ОПИСАНИЕ

Красно-коричневые, овальные, двояковыпуклые, покрытые пленочной оболочкой, таблетки с выдавленным кодом «TZ» над «5» с двух сторон вдоль риски с одной стороны таблетки и «MSD» с противоположной стороны таблетки.

Вид ядра таблетки на поперечном разрезе: ядро таблетки белого цвета с гомогенной прессованной структурой.

ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГРУППА

Антидепрессант

КОД АТХ: N06AX11

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

Фармакодинамика

Механизм действия / фармакодинамические эффекты

Миртазапин является пресинаптическим α2-антагонистом в центральной нервной системе и усиливает центральную норадренергическую и серотонинергическую передачу нервных импульсов. Усиление серотонинергической передачи нервных импульсов специфически реализуется через серотониновые 5-НТ1-рецепторы, поскольку миртазапин блокирует

117910

серотониновые 5-HT_2- и 5-HT_3-рецепторы. Считается, что оба энантиомера миртазапина обладают антидепрессивной активностью, S(+) энантиомер, блокируя α_2-адрено- и 5-HT_2-рецепторы, а R(-) энантиомер, блокируя серотониновые 5-HT_3-рецепторы.

Клиническая эффективность и безопасность

Седативные свойства миртазапина обусловлены его антагонистической активностью по отношению к H_1-гистаминовым рецепторам. Миртазапин практически не обладает м-холиноблокирующей активностью и в терапевтических дозах оказывает ограниченный эффект (например, ортостатическая гипотензия) на сердечно-сосудистую систему.

Влияние препарата Ремерон® (миртазапин) на интервал QTc оценивалось в ходе рандомизированного, плацебо- и моксифлоксацин-контролируемого клинического исследования с участием 54 здоровых добровольцев, получавших обычную дозу 45 мг и сверхтерапевтическую дозу 75 мг. Согласно линейному моделированию e-max предполагалось, что удлинение интервала QTc остается ниже предела клинически значимого удлинения (см. раздел «Особые указания»).

Дети

Были проведены два рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследования у детей в возрасте от 7 до 18 лет с глубоким депрессивным расстройством (n=259), в течение первых 4 недель получавших миртазапин по гибкой схеме дозирования (15-45 мг) и в течение последующих 4 недель получавших фиксированные дозы (15, 30 или 45 мг) миртазапина. Данные исследований не продемонстрировали значимых различий между миртазапином и плацебо в первичной и во всех вторичных конечных точках. В ходе исследований у 48,8% пациентов, получавших Ремерон®, наблюдалось значимое (≥7%) увеличение массы тела по сравнению с группой плацебо (5,7%). Также часто наблюдались крапивница (11,8% у пациентов, получавших Ремерон®, и 6,8% у пациентов, получавших плацебо) и гипертриглицеридемия (2,9% у пациентов, получавших Ремерон®, и 0% у пациентов, получавших плацебо).

Фармакокинетика

Всасывание

После перорального приема препарата Ремерон® действующее вещество миртазапин быстро всасывается (биодоступность около 50%), достигая максимальной концентрации в плазме крови приблизительно через 2 ч. Прием пищи не оказывает влияния на фармакокинетику миртазапина.

Распределение

Связывание миртазапина с белками плазмы составляет около 85%.

Метаболизм

Основными путями метаболизма метаболизма являются деметилирование и окисление с последующей конъюгацией. Данные in vitro исследований микросом печени человека показывают, что ферменты цитохрома P450 CYP2D6 и CYP1A2 участвуют в образовании 8-гидроксиметаболита миртазапина, в то время как CYP3A4, предположительно, определяет образование N-деметилированных и N-окисленных метаболитов. Диметилметаболит обладает фармакологической активностью и имеет такой же фармакокинетический профиль, как и основное вещество.

Выведение

Миртазапин активно метаболизируется и выводится с мочой и калом в течение нескольких дней. Средний период полувыведения составляет от 20 до 40 ч; реже был зарегистрирован более длительный период полувыведения до 65 ч; и более короткий период полувыведения наблюдался у молодых людей. Период полувыведения обосновывает применение препарата один раз в сутки. Равновесная концентрация достигается через 3-4 дня, после чего дальнейшая аккумуляция отсутствует.

Линейность / нелинейность

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

Особые группы пациентов

Клиренс миртазапина может снизиться при почечной или печеночной недостаточности.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Препарат Ремерон® показан для лечения эпизодов депрессии тяжелой степени у взрослых пациентов.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- Повышенная чувствительность к миртазапину или к какому-либо из вспомогательных веществ (см. раздел «Состав»).
- Одновременный прием миртазапина с ингибиторами моноаминооксидазы (МАО) (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами»).
- Пациентам с такими редкими наследственными проблемами, как непереносимость лактозы, дефицит лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция, препарат Ремерон® назначать не следует.
- Применять препарат Ремерон® для лечения детей и подростков в возрасте до 18 лет не рекомендуется, поскольку эффективность не была продемонстрирована в двух краткосрочных клинических исследованиях (см. подраздел «Фармакодинамика»

117910

раздела «Фармакологические свойства»), а также на основании данных по безопасности препарата (см. разделы «Особые указания», «Побочное действие», и подраздел «Фармакодинамика» раздела «Фармакологические свойства»).

С ОСТОРОЖНОСТЬЮ

Коррекция режима дозирования и регулярный врачебный контроль рекомендуется для пациентов со следующими заболеваниями/факторами риска (подробная информация приведена в разделе «Особые указания»):

- эпилепсия и органические поражения головного мозга (на фоне терапии препаратом Ремерон® в редких случаях возможно развитие судорог);
- печеночная или почечная недостаточность;
- заболевания сердца (нарушение проводимости, стенокардия или недавно перенесенный инфаркт миокарда);
- цереброваскулярные заболевания (в т. ч. с ишемический инсульт в анамнезе);
- артериальная гипотония и состояния, предрасполагающие к гипотонии (в т. ч. дегидратация и гиповолемия);
- сахарный диабет;
- злоупотребление лекарственными средствами; зависимость от лекарственных средств, влияющих на центральную нервную систему; мании и гипомании.

Как и другие антидепрессанты, препарат Ремерон® следует с осторожностью применять при наличии у пациентов следующих заболеваний/факторов риска:

- нарушение мочеиспускания, в т. ч. при гиперплазии предстательной железы;
- острая закрытоугольная глаукома и повышенное внутриглазное давление;
- при одновременном назначении бензодиазепинов с препаратом Ремерон®.

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

клинических исследований, подтверждающих взаимосвязь между применением миртазапина и развитием ПЛГН, этот потенциальный риск нельзя исключать, принимая во внимание механизм действия миртазапина (повышение концентрации серотонина).

Следует с осторожностью назначать препарат Ремерон® беременным женщинам. Если препарат Ремерон® применялся непосредственно перед родами или незадолго до родов, то в послеродовом периоде следует контролировать состояние новорожденного на предмет возможных проявлений синдрома «отмены».

Период грудного вскармливания

Результаты исследований у животных и ограниченные данные в отношении человека указывают на то, что с материнским молоком миртазапин выводится в очень малых количествах. При принятии решения продолжить/отменить грудное вскармливание или продолжить/отменить лечение препаратом Ремерон® следует учитывать пользу грудного вскармливания детей и пользу лечения женщины препаратом Ремерон®.

Фертильность

Исследования репродуктивной токсичности у животных не продемонстрировали какого-либо влияния на фертильность.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Дозы

Взрослые

Эффективная суточная доза обычно составляет от 15 мг до 45 мг; начальная доза составляет 15 мг или 30 мг.

Миртазапин обычно начинает оказывать своё действие после 1-2 недель лечения. Лечение адекватной дозой должно привести к положительному ответу через 2-4 недели. При недостаточном ответе на лечение дозу можно увеличить до максимальной дозы. В случае отсутствия ответа на лечение в течение следующих 2-4 недель лечение следует прекратить.

Лечение пациентов с депрессией следует проводить в течение достаточного периода времени, как минимум в течение 4-6 месяцев, до полного исчезновения симптомов у пациента.

Для избежание синдрома «отмены» рекомендуется отменять лечение миртазапином постепенно (см. раздел «Особые указания»).

Пожилые пациенты

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 препарата Ремерон® этой группе пациентов (см. раздел «Особые указания»).

Печеночная недостаточность

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

Дети

Препарат Ремерон® не следует применять для лечения детей и подростков в возрасте до 18 лет, поскольку его эффективность не была продемонстрирована в двух краткосрочных клинических исследованиях (см. подраздел «Фармакодинамика» раздела «Фармакологические свойства»), а также на основании данных по безопасности препарата (см. разделы «Особые указания», «Побочное действие», и подраздел «Фармакодинамика» раздела «Фармакологические свойства»).

Способ применения

Период полувыведения миртазапина составляет 20-40 ч, и поэтому препарат Ремерон® подходит для применения один раз в сутки, предпочтительнее в однократной дозе перед ночным сном. Препарат Ремерон® можно также применять, поделив суточную дозу на два приема (один раз утром и один раз на ночь, более высокую дозу следует принимать на ночь).

Таблетки следует принимать внутрь, запивая жидкостью, и проглатывать, не разжёвывая.

Таблетка может быть поделена пополам.

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 Ремерон®.

В рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях наиболее частыми нежелательными реакциями, встречавшимися более чем у 5% пациентов, получавших препарат Ремерон®, были сонливость, седативный эффект, сухость во рту, увеличение

массы тела, повышение аппетита, головокружение и усталость.

Были оценены данные о нежелательных реакциях на препарат Ремерон® по результатам всех рандомизированных плацебо-контролируемых исследований у пациентов (включая как применение по показанию «депрессия тяжелой степени», так и по другим показаниям). Мета-анализ включил 20 исследований с запланированной продолжительностью лечения до 12 недель с участием 1501 пациента (134 пациенто-года), которые получали дозы миртазапина до 60 мг, и 850 пациентов (79 пациенто-лет), которые получали плацебо. С целью сохранения сравнимости с применением плацебо продленные фазы этих исследований были исключены из анализа.

В Таблице 1 приведены данные, отражающие частоту возникновения нежелательных реакций, полученные в ходе клинических исследований. С учетом данных о нежелательных реакциях, полученных из спонтанных пострегистрационных отчетов, частота указанных нежелательных реакций была статистически достоверно выше при применении препарата Ремерон®, чем при применении плацебо. Указанная частота нежелательных реакций по данным спонтанных сообщений основана на частоте этих нежелательных реакций согласно клиническим исследованиям. Частота нежелательных реакций, которые были описаны в спонтанных сообщениях, но не наблюдались в ходе рандомизированных плацебо-контролируемых исследований, указана как «частота неизвестна».

Таблица 1. Нежелательные реакции препарата Ремерон®

Системно-органный класс	**Очень часто (≥1/10)**	**Часто (≥1/100 и <1/10)**	**Нечасто (≥1/1000 и <1/100)**	**Редко (≥1/10000 и <1/1000)**	**Частота неизвестна (не может быть оценена на основании имеющихся данных)**
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы					угнетение функции костного мозга (гранулоцитопения, агранулоцитоз, апластическая анемия и тромбоцитопения), эозинофилия
Нарушения со стороны эндокринной системы					синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона

117910

Нарушения со стороны обмена веществ и питания	увеличение массы тела[1], повышенный аппетит[1]				гипонатриемия
Нарушения психики		необычные сны, спутанность сознания, тревога[2,5], бессонница[3,5]	ночные кошмары[2], мания, ажитация[2], галлюцинации, психомоторное возбуждение (включая акатизию и гиперкинезию)	агрессивность	суицидальные мысли[6], суицидальное поведение[6]
Нарушения со стороны нервной системы	сонливость[1,4], седация[1,4], головная боль[2]	летаргия[1], головокружение, тремор	парестезии[2], синдром «беспокойных ног», обморок	миоклонус	судороги, серотониновый синдром, парестезии слизистой оболочки ротовой полости, расстройство артикуляции
Нарушения со стороны сосудов		ортостатическая гипотензия	снижение артериального давления[2]		
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	сухость во рту	тошнота[3], диарея[2], рвота[2], запор[1]	снижение чувствительности слизистой оболочки полости рта	панкреатит	отёк слизистой оболочки полости рта, повышенное слюноотделение
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей				повышение активности трансаминаз сыворотки	
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей		кожная сыпь[2]			синдром Стивенса-Джонсона, буллезный дерматит, мультиформная эритема, токсический эпидермальный некролиз
Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани		артралгия, миалгия, боль в спине[1]			рабдомиолиз[7]

117910

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей					задержка мочи
Общие расстройства и нарушения в месте введения		периферические отеки[1], утомляемость			сомнамбулизм, генерализованный отек, локализованный отек
Лабораторные и инструментальные данные					увеличение активности креатинкиназы

[1] В клинических исследованиях эти явления отмечались статистически значимо чаще на фоне терапии препаратом Ремерон®, чем при применении плацебо.

[2] В клинических исследованиях эти явления отмечались чаще при применении плацебо, чем на фоне терапии препаратом Ремерон®, однако разница не была статистически значимой.

[3] В клинических исследованиях эти явления отмечались статистически значимо чаще при применении плацебо, чем на фоне терапии препаратом Ремерон®.

[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 в целом 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 мыслей и суицидального поведения на фоне терапии миртазапином 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 миртазапина 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 препарата Ремерон®, которые возникали с большей частотой, чем при применении плацебо).

Дети

Следующие нежелательные реакции были отмечены у детей в ходе клинических исследований: увеличение массы тела, крапивница и гипертриглицеридемия (см. раздел «Фармакологические свойства»).

Сообщения о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях в пострегистрационный период. Это позволяет постоянно контролировать отношение польза/риск лекарственного препарата. Специалистов здравоохранения просят сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях через национальную систему сообщений.

117910

ЛП-N016242/01-020819

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Имеющиеся данные относительно передозировки только препаратом Ремерон® 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 соответствующая симптоматическая терапия для поддержания жизненно важных функций организма, а также мониторинг электрокардиограммы (ЭКГ). Следует рассмотреть применение активированного угля или промывание желудка.

Дети

В случае передозировки у детей проводят те же соответствующие лечебные мероприятия, что и для взрослых.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ ПРЕПАРАТАМИ

Фармакодинамическое взаимодействие

- Миртазапин не следует применять в сочетании с ингибиторами МАО и в течение двух недель после прекращения лечения ингибиторами МАО. Лечение ингибиторами МАО следует начинать не ранее чем через две недели после прекращения лечения миртазапином (см. раздел «Противопоказания»).

  Также, как и в случае с селективными ингибиторами обратного захвата серотонина, одновременный прием с другими серотонинергическими препаратами (L-триптофаном, триптанами, трамадолом, линезолидом, метиленовым синим, селективными ингибиторами обратного захвата серотонина, венлафаксином, препаратами лития и препаратами зверобоя продырявленного (*Hypericum perforatum*)) может привести к развитию серотонинового синдрома (см. раздел «Особые указания»).
- Миртазапин может усиливать седативные свойства бензодиазепинов и других седативных средств (в частности, большинства антипсихотических средств, антагонистов H_1-гистаминовых рецепторов, опиоидов). Следует проявлять осторожность при назначении вышеуказанных лекарственных средств вместе с

117910

миртазапином.

- Миртазапин может усиливать депрессивное действие алкоголя на ЦНС, поэтому пациенты должны быть предупреждены о необходимости избегать употребления спиртных напитков при приеме миртазапина.
- Миртазапин при применении в дозе 30 мг один раз в сутки вызывал небольшое, но статистически значимое повышение международного нормализованного отношения (МНО) у пациентов, получавших лечение варфарином. Так как нельзя исключать более выраженный эффект при более высокой дозе миртазапина, рекомендуется контролировать МНО в случае лечения варфарином в сочетании с миртазапином.
- При одновременном применении миртазапина с другими лекарственными препаратами, которые могут вызывать удлинение интервала QTc (например, некоторые антипсихотические препараты или антибиотики), возможно повышение риска удлинения интервала QT и/или возникновения желудочковых аритмий (например, тахикардии по типу «пируэт»).

Фармакокинетическое взаимодействие

- Карбамазепин и фенитоин (индукторы изофермента CYP3A4) увеличивали клиренс миртазапина приблизительно в два раза, что приводило к снижению концентраций миртазапина в плазме на 60% и 45% соответственно. При добавлении карбамазепина или другого индуктора печёночного метаболизма (например, рифампицина) к терапии миртазапином при необходимости следует увеличить дозу миртазапина. При прекращении приема индукторов печёночного метаболизма может возникнуть необходимость снижения дозы миртазапина.
- Применение в сочетании с сильным ингибитором изофермента CYP3A4 кетоконазолом приводило к повышению максимальной концентрации в плазме и AUC миртазапина приблизительно на 40% и 50% соответственно.
- При применении в сочетании с циметидином (слабым ингибитором изоферментов CYP1A2, CYP2D6 и CYP3A4) средняя концентрация миртазапина в плазме увеличивается более чем на 50%. Следует проявлять осторожность и может потребоваться снижение дозы миртазапина при его применении в сочетании с сильными ингибиторами изофермента CYP3A4, ингибиторами протеазы ВИЧ, азольными противогрибковыми лекарственными препаратами, эритромицином, циметидином или нефазодоном.
- Исследования по изучению взаимодействий не выявили никаких связанных фармакокинетических эффектов при совместной терапии миртазапином с пароксетином, амитриптилином, рисперидоном или препаратами лития.

Дети

Исследования по изучению взаимодействий были проведены только у взрослых.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Дети

Препарат Ремерон® не следует применять у детей и подростков до 18 лет. Суицидальное поведение (попытки суицида и суицидальные мысли) и враждебность (преимущественно агрессия, оппозиционное поведение и гнев) в ходе клинических исследований наблюдались более часто 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, причинение себя вреда и суицида (суицидального поведения). Этот риск сохраняется до тех пор, пока не будет достигнута значимая ремиссия. Поскольку улучшение может не наступать в течение первых нескольких недель терапии (или дольше), состояние пациентов должно тщательно контролироваться 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 мысли, 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

117910

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 препарата Ремерон® таблеток, покрытых пленочной оболочкой, с целью снижения риска передозировки.

Угнетение функций костного мозга

При применении препарата Ремерон® отмечались случаи угнетения функций костного мозга, обычно проявляющегося в виде гранулоцитопении или агранулоцитоза. В ходе клинических исследований препарата Ремерон® в редких случаях отмечался обратимый агранулоцитоз. В ходе постмаркетингового наблюдения препарата Ремерон® 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 к таким симптомам, как повышение температуры тела, боли в горле, стоматит и другим признакам инфекции; 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 дозу препарата 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 миртазапином, так и при лечении другими антидепрессантами, препарат Ремерон® 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 миртазапина в дозе 15 мг клиренс миртазапина уменьшался приблизительно на 35% у пациентов с печеночной недостаточностью легкой или средней степени тяжести по сравнению с пациентами с нормальной функцией печени. Средняя концентрация миртазапина в плазме крови увеличивалась приблизительно на 55%.
- Почечная недостаточность. При пероральном приеме миртазапина в дозе 15 мг у пациентов с почечной недостаточностью средней (клиренс креатинина < 40 мл/мин) или тяжелой степени (клиренс креатинина < 10 мл/мин) клиренс миртазапина

уменьшался приблизительно на 30% и 50% соответственно, по сравнению со здоровыми добровольцами. Средняя концентрация миртазапина в плазме крови увеличивалась на 55% и 115% соответственно. У пациентов с почечной недостаточностью легкой степени тяжести (клиренс креатинина < 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 препарата Ремерон® 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 препарата Ремерон® следует учитывать 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/гипоманией в анамнезе должны находиться под пристальным наблюдением. Миртазапин следует отменить, если у пациента отмечен переход в маниакальную фазу.
- Хотя препарат Ремерон® 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 миртазапином рекомендуется прекращать постепенно (см. раздел «Способ применения и дозы»).
- Препарат Ремерон® 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 препарата Ремерон® маловероятно в связи с тем, что антихолинергическая активность препарата очень слабо выражена).

ЛП-N016242/01-020819

- Акатизия/психомоторное возбуждение: применение антидепрессантов связано с развитием акатизии, которая характеризуется субъективно неприятным или тревожным возбуждением с необходимостью двигаться, часто сопровождаемое невозможностью сидеть или стоять. Наиболее вероятно появление таких симптомов в течение первых нескольких недель лечения. Увеличение дозы в данном случае может оказать негативное влияние на состояние здоровья пациента.
- В ходе постмаркетингового применения миртазапина были зарегистрированы случаи удлинения интервала QT, тахикардия по типу «пируэт», желудочковая тахикардия и внезапная смерть. Однако в большинстве случаев эти симптомы отмечались на фоне передозировки или у пациентов с другими факторами риска удлинения интервала QT, включая совместное применение двух или нескольких лекарственных препаратов, вызывающих удлинение интервала QTc (см. разделы «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами» и «Побочное действие»). Следует соблюдать осторожность при назначении препарата Ремерон® пациентам с сердечно-сосудистыми заболеваниями, а также при наличии в семейном анамнезе удлиненного интервала QT или при совместном применении с другими препаратами, которые могут вызывать удлинение интервала QTc.

Гипонатриемия

При применении миртазапина описаны крайне редкие случаи гипонатриемии. Пациентам из группы риска (пожилым пациентам или пациентам, принимающим совместно препараты, которые могут вызывать гипонатриемию) миртазапин следует назначать с осторожностью.

Серотониновый синдром

Взаимодействие с серотонинергическими действующими веществами: при одновременном применении селективных ингибиторов обратного захвата серотонина и других серотонинергических действующих веществ 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 расстройство сознания и кому. Следует соблюдать осторожность и осуществлять тщательный клинический контроль при одновременном приеме этих действующих веществ с миртазапином. При появлении подобных симптомов следует прекратить лечение препаратом Ремерон® и начать поддерживающее

117910

симптоматическое лечение. Пострегистрационный опыт применения препарата показывает, что серотониновый синдром у пациентов, которые получают монотерапию препаратом Ремерон®, возникает очень редко (см. раздел «Побочное действие»).

Пожилые пациенты

Пациенты пожилого возраста обычно более чувствительны, особенно в отношении побочных эффектов антидепрессантов. В клинических исследованиях препарата Ремерон® не отмечалось, что у пациентов пожилого возраста нежелательные реакции возникают чаще, чем в других возрастных группах.

Лактоза

Данный лекарственный препарат содержит лактозу. Пациентам с такими редкими наследственными проблемами, как непереносимость лактозы, дефицит лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция, препарат Ремерон® применять не следует.

ВЛИЯНИЕ НА СПОСОБНОСТЬ УПРАВЛЯТЬ ТРАНСПОРТНЫМИ СРЕДСТВАМИ И РАБОТАТЬ С МЕХАНИЗМАМИ

Препарат Ремерон® оказывает незначительное или умеренное влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами. Препарат Ремерон® может снижать концентрацию внимания и бдительность (особенно в начале терапии). В процессе лечения пациентам следует избегать выполнения потенциально опасных видов деятельности, требующих бдительности и повышенной концентрации, таких, как управление транспортными средствами или работа с механизмами.

ФОРМА ВЫПУСКА

Таблетки покрытые пленочной оболочкой 30 мг.

По 10 таблеток в блистер из ПВХ, покрытый алюминиевой фольгой. По 3 блистера помещают в картонную пачку вместе с инструкцией по применению.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ

В защищенном от света и влаги месте при температуре не выше 30 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

СРОК ГОДНОСТИ

3 года.

Не применять после истечения срока годности, указанного на упаковке.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА

Отпускают по рецепту.

ЮРИДИЧЕСКОЕ ЛИЦО, НА ИМЯ КОТОРОГО ВЫДАНО РЕГИСТРАЦИОННОЕ УДОСТОВЕРЕНИЕ

Н.В. Органон, Нидерланды

ПРОИЗВОДИТЕЛЬ

Произведено / Выпускающий контроль качества:

Мерк Шарп и Доум Лтд., Соединенное Королевство

Merck Sharp & Dohme Ltd., Shotton Lane, Cramlington, Northumberland, NE23 3JU, United Kingdom

ПРЕТЕНЗИИ ПОТРЕБИТЕЛЕЙ НАПРАВЛЯТЬ ПО АДРЕСУ

ООО «МСД Фармасьютикалс»

ул. Тимура Фрунзе, д. 11, стр. 1

г. Москва, Россия, 119021

тел.: (495) 916-71-00

факс: (495) 916-70-94

Специалист отдела
по работе с регуляторными органами
ООО «МСД Фармасьютикалс» Трофимова О. Б.

"МСД Фармасьютикалс" MSD Pharmaceuticals LLC

МЗ РФ ЭКСПЕРТНЫЙ ОТЧЕТ ДЕЙСТВИТЕЛЕН ДЛЯ ДАННОЙ ВЕРСИИ ДОКУМЕНТА 0000000001 ФГБУ НЦЭСМП