II N016242/01-290120

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

по медицинскому применению лекарственного препарата

РЕМЕРОН®

торговое наименование лекарственного препарата

миртазапин

международное непатентованное или группировочное наименование

таблетки покрытые пленочной оболочкой, 30 мг

лекарственная форма, дозировка

Н.В. Органон, Нидерланды

наименование производителя, страна

Изменение № 1

Дата внесения Изменения «____» 290120 20___ г.

Старая редакция	Новая редакция
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 серотониновые 5-$НТ_2$- и 5-$НТ_3$-рецепторы. Считается, что оба энантиомера миртазапина обладают антидепрессивной активностью, S(+) энантиомер, блокируя α_2-адрено- и 5-$НТ_2$-рецепторы, а R(-) энантиомер, блокируя серотониновые 5-$НТ_3$-рецепторы. *Клиническая эффективность и безопасность* Седативные свойства миртазапина обусловлены	**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 серотониновые 5-$НТ_2$- и 5-$НТ_3$-рецепторы. Считается, что оба энантиомера миртазапина обладают антидепрессивной активностью, S(+) энантиомер, блокируя α_2-адрено- и 5-$НТ_2$-рецепторы, а R(-) энантиомер, блокируя серотониновые 5-$НТ_3$-рецепторы. *Клиническая эффективность и безопасность* Седативные свойства миртазапина обусловлены

123929

Старая редакция	Новая редакция
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.	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»).	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 дозу, превышающую терапевтическую, 75 мг. Согласно линейному моделированию e-max, предполагалось, что удлинение интервала QTc остается ниже предела клинически значимого удлинения (см. раздел «Особые указания»).
Дети	*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	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

123929

Старая редакция	Новая редакция
плацебо) и гипертриглицеридемия (2,9% у пациентов, получавших Ремерон®, и 0% у пациентов, получавших плацебо).	плацебо) и гипертриглицеридемия (2,9% у пациентов, получавших Ремерон®, и 0% у пациентов, получавших плацебо).
Фармакокинетика	**Фармакокинетика**
Всасывание	*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.	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	*Распределение*
Связывание миртазапина с белками плазмы составляет около 85%.	Связывание миртазапина с белками плазмы составляет около 85%.
Метаболизм	*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.	Основными путями метаболизма являются деметилирование и окисление с последующей конъюгацией. Данные *in vitro* исследований микросомальных ферментов 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	*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	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

123929

Старая редакция	Новая редакция
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.	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.
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®	**С ОСТОРОЖНОСТЬЮ** Коррекция режима дозирования и регулярный врачебный контроль рекомендуются 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. 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®

Старая редакция	Новая редакция
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®.	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®.
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	**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

Старая редакция	Новая редакция
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».	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
Нарушения со стороны обмена веществ и питания	увеличение массы тела[1], повышенный				гипонатриемия

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, гиперпролактинемия (и родственные симптомы, напри-

123929

Старая редакция					
	аппетит[1]				
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]
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей					задержка мочи
Общие расстройс-		периферические			сомнамбулизм,

Новая редакция					
					мер, галактorея и гинекомастия)
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], сомнамбулизм
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		артралгия, миалгия, боль в спине[1]			рабдомиолиз[7]

123929

Старая редакция					
тва и нарушения в месте введения		отеки[1], утомляемость			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

Новая редакция					
ткани					
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей					задержка мочи
Общие расстройства и нарушения в месте введения		периферические отеки[1], утомляемость			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

Старая редакция	Новая редакция
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.	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.

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

123929

МЗ РФ
ЭКСПЕРТНЫЙ ОТЧЕТ
ДЕЙСТВИТЕЛЕН ДЛЯ ДАННОЙ
ВЕРСИИ ДОКУМЕНТА
0 0 0 0 0 0 0 0 0 3
ФГБУ НЦЭСМП