

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування препарату
РЕМЕРОН®
(REMERON®)

Склад:

діюча речовина: міртазапін;

1 таблетка, вкрита оболонкою, містить 30 мг міртазапіну;

допоміжні речовини: крохмаль кукурудзяний, гідроксипропілцелюлоза, магнію стеарат, кремнію діоксид колоїдний безводний, лактоза моногідрат;

склад оболонки: гіпромелоза, поліетиленгліколь 8000, титану діоксид (E 171), заліза оксид жовтий (E 172), заліза оксид червоний (E 172).

Лікарська форма. Таблетки, вкриті 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.

Супутнє застосування міртазапіну з інгібіторами моноаміноксидази (МАО).

Спосіб застосування та дози.

Ремерон® застосовують 1 раз на добу. Бажано застосовувати препарат одноразово на ніч перед сном. Ремерон® можна також ділити на дві дози (один раз уранці та один раз увечері, більшу дозу необхідно приймати на ніч).

Таблетки застосовувати внутрішньо, ковтати не розжовуючи, при необхідності – запивати водою.

Пацієнтів з депресією слід лікувати протягом достатнього часу, щонайменше 6 місяців, до повного зникнення симптомів.

Рекомендується припинити лікування міртазапіном 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 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 в 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 літніх людей здійснюють під суворим наглядом лікаря.

Інструкцію завантажено з сайту www.dovgolit.com

Ниркова недостатність

Кліренс міртазапіну може зменшуватись у пацієнтів із нирковою недостатністю помірного або тяжкого ступеня (кліренс креатиніну < 40 мл/хв). Призначаючи Ремерон® 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 Ремерон® цій категорії пацієнтів, особливо з печінковою недостатністю тяжкого ступеня, оскільки такі пацієнти не досліджувались. Призначають Ремерон®, починаючи з найменшої дози та контролюючи кліренс міртазапіну, особливо у разі підвищення дози.

Побічні реакції.

Клас системи органів

Дуже часті

(≥1/10)

Часті

(≥1/100 до <1/10)

Нечасті

(≥1/1,000 до <1/100)

Рідкі

(≥1/10,000 до <1/1,000)

Частота невідома

ЗагальніЗбільшен-ня маси тіла¹**Системи крові та лімфи**

Пригнічення кісткового мозку (гранулоцитопенія, агранулоцитоз, апластична анемія, тромбоцитопенія)

Еозинофілія

Нервова системаСонли-вість^{1, 4}Седата-ція^{1, 4}Головний біль²Летар-гія¹

Запамо-рочення

Тремор

Паресте-зія²

Втомле-ність ніг

Синкопе

Міо-клонія

Судоми (крововиливи)

Серотоніновий синдром

Парестезія слизової оболонки порожнини рота

Травний тракт

Сухість у роті

Нудота³Діарея²Блюва-ння²

Оральна гіпосте-зія

Набряк слизової оболонки порожнини рота

Шкіра та підшкірна клітковинаЕкзанте-ма²**Кістково-м'язова система**

Артр-алгія

Міаль-гія

Біль у спині¹**Ендокри-нна систе-ма**

Порушення секреції антидіуретичного гормону

Обмін речовинПідвищен-ня апетиту¹

Гіпонатріємія

Васкулярні прояви

Орто-статич-на гіпо-тензія

Арте-ріальна гіпотен-зія²**Загальні прояви та прояви у місцях введення**Перифе-ричні набря-ки¹

Втома

Гепатобі-ліарна система

Підви-щення активно-сті транс-аміназ плазми крові

Психічні прояви

Пору-шення сну

Сплута-ність свідомо-сті

Нespo-кій^{2, 5}Інструкцію завантажено з сайту www.dovgolit.com

Безсон-ня^{3, 5}Нічні кош-мари²

Манія

Ажита-ція²

Галюци-нації

Психо-моторна збудже-ність (у т.ч. акати-зія, гіпер-кінезія)

Суїцидальні настрої⁶Суїцидальна поведінка⁶

¹ Ці побічні реакції виникали з більшою частотою протягом лікування препаратом Ремерон[®], ніж плацебо в клінічних дослідженнях.

² Ці побічні реакції виникали з більшою частотою протягом лікування плацебо, ніж препаратом Ремерон[®] у клінічних дослідженнях, але статистично це не було значимо.

³ Ці побічні реакції виникали з більшою частотою протягом лікування плацебо, ніж препаратом Ремерон[®] у клінічних дослідженнях.

⁴N.B. Зниження дози зазвичай не призводить до зменшення сонливості/седатації, але може загрожувати ефективності антидепресанта.

⁵ Збудження та безсоння (які можуть бути симптомами депресії) можуть розвинути або погіршитись внаслідок лікування антидепресантами. При лікуванні міртазапіном були повідомлення про розвиток або погіршення збудження та безсоння.

⁶ Були повідомлення про випадки суїцидального мислення та суїцидальної поведінки протягом терапії міртазапіном або одразу після припинення лікування.

За оцінкою даних, які були отримані протягом клінічних досліджень, спостерігалось тимчасове збільшення рівня трансамінази та гама-глутамілтрансферази (однак не повідомлялось про побічні реакції, пов'язані з препаратом Ремерон[®], які виникали з більшою частотою протягом лікування препаратом Ремерон[®], ніж плацебо).

Передозування.

Найвний досвід стосовно передозування одного тільки препарату Ремерон[®] свідчить, що спостерігались симптоми зазвичай легкого ступеня тяжкості. Повідомлялось про пригнічення центральної нервової системи з дезорієнтацією та тривалою седатацією, що супроводжувалось тахікардією та незначною гіпо- або 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 в плані застосування міртазапіну вагітними жіноами не вказують на збільшений ризик розвитку вроджених вад. Дослідження у тварин не показали будь-яких тератогенних ефектів, що проявлялися клінічними симптомами, однак спостерігався несприятливий вплив на внутрішньоутробний розвиток. Необхідно з особливою обережністю, враховуючи співвідношення користь/потенціальний ризик для плода, призначати препарат вагітним жінкам. Якщо Ремерон[®] застосовується до народження дитини або безпосередньо перед пологами, рекомендується проводити постнатальне спостереження новонародженого, щоб врахувати можливі ефекти відміни.

Дослідження на тваринах та наявні обмежені дані досліджень на людині показали виділення міртазапіну в грудне молоко в дуже малій кількості. Рішення щодо того, продовжувати/припинити годування груддю або продовжувати/припинити терапію препаратом Ремерон[®] приймається з урахуванням переваг для дитини та переваги терапії препаратом Ремерон[®] для жінки.

Діти.

Ремерон[®] не застосовують для лікування дітей та підлітків до 18 років. Поведінка, пов'язана з суїцидом (спроби самогубства та суїцидальні думки), та ворожість (переважно агресія, опозиційна поведінка та гнів) найчастіше спостерігались у клінічних дослідженнях серед дітей та підлітків, яких лікували антидепресантами, у порівнянні з дітьми та підлітками, яких лікували плацебо. Якщо, ґрунтуючись на клінічній необхідності, вирішили лікувати все ж таки, за пацієнтом необхідно ретельно спостерігати щодо виникнення суїцидальних симптомів. Окрім того, дані з довготривалої безпеки у дітей та підлітків стосовно 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 покращання може не настати протягом перших кількох тижнів лікування або більше, пацієнти мають перебувати під ретельним спостереженням до настання такого покращання. Згідно з загальним клінічним досвідом, ризик суїциду може підвищуватись 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. Мета-аналіз плацебо-контрольованих клінічних досліджень антидепресантів, що застосовуються у дорослих із психічними розладами, показав підвищений ризик розвитку суїцидальної поведінки при прийомі антидепресантів у порівнянні з пацієнтами віком до 25 років, які отримували плацебо.

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 в 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 Ремерон[®].

Пригнічення діяльності кісткового мозку.

Протягом лікування препаратом Ремерон[®] повідомлялось про пригнічення діяльності кісткового мозку, що зазвичай проявляється гранулоцитопенією або агранулоцитозом. Про оборотний агранулоцитоз повідомлялось як про випадок, що рідко трапляється у клінічних дослідженнях препарату Ремерон[®].

У постмаркетинговий період повідомлялось про поодинокі випадки агранулоцитозу, в більшості випадків оборотні, але в деяких випадках із 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 необхідно припинити та зробити аналіз крові.

Жовтяниця.

Лікування необхідно припинити, якщо виникне жовтяниця.

Стани, які потребують лікарського нагляду.

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, Ремерон[®] необхідно застосовувати з особливою обережністю пацієнтам з епілептичними нападами в анамнезі. Лікування необхідно 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 плазматична концентрація міртазапіну збільшилась приблизно на 55 %. Призначаючи 30 мг міртазапіну, слід враховувати співвідношення користь/потенціальний ризик для пацієнта;
 - ниркова недостатність: після одноразового перорального застосування 15 мг міртазапіну у пацієнтів з нирковою недостатністю помірного ступеня тяжкості ($10 \text{ мл/хв} \leq \text{кліренс креатиніну} < 40 \text{ мл/хв}$) або важкого ступеня ($\text{кліренс креатиніну} < 10 \text{ мл/хв}$) кліренс міртазапіну знизився приблизно на 30 % та 50 % відповідно порівняно зі здоровими людьми. Середня концентрація міртазапіну в плазмі крові підвищилась на 55 % та 115 % відповідно. Не було жодних значних випадків відмінностей у пацієнтів з нирковою недостатністю легкого ступеня важкості ($40 \text{ мл/хв} \leq \text{кліренс креатиніну} < 80 \text{ мл/хв}$) порівняно з контрольною групою. 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 діабет, антидепресанти можуть впливати на рівень глюкози в крові. Може виникнути необхідність корекції дози інсуліну та/або дози пероральних гіпоглікемічних препаратів та рекомендується ретельне спостереження.
- Як при застосуванні інших антидепресантів, необхідно взяти до уваги наступне:
- при застосуванні антидепресантів пацієнтами, хворими на шизофренію або інші психічні розлади, можуть загострюватися психотичні симптоми; можуть стати інтенсивнішими параноїдальні думки;
 - при лікуванні депресивної фази біполярного розладу, вона може перейти в маніакальну фазу. Необхідно ретельно спостерігати за пацієнтами з маніакальними або гіпоманіакальними проявами в анамнезі. Застосування міртазапіну необхідно припинити, якщо пацієнт входить у маніакальну фазу;
 - хоча звикання до препарату Ремерон[®] не виникає, постмаркетинговий досвід застосування показує, що 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, про які повідомлялося, найчастішими були запаморочення, збудження, неспокій, головний біль та нудота. Хоча про них повідомлялось як про симптоми відміни, необхідно розуміти, що ці симптоми можуть бути пов'язані з перебігом основного захворювання. Рекомендується поступово припинити лікування міртазапіном;
 - необхідно бути обережними при лікуванні пацієнтів з розладами сечовиділення, в т.ч. як наслідок гіпертрофії передміхурової залози, пацієнтів з гострою закритокутовою глаукомою та підвищеним внутрішньоочним тиском (однак вплив препарату Ремерон[®] 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, що 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 застосовуються супутньо з іншими серотонінергічними активними речовинами. Симптомами серотонінового синдрому можуть бути гіпертермія, ригідність м'язів, міоклонія, автономна нестабільність із можливими швидкими коливаннями життєво важливих показників. Зміни психічного стану включають сплутаність свідомості, роздратованість та крайнє збудження, що прогресує до деліріуму та коми. З постмаркетингового досвіду відомо, що серотоніновий синдром виникає дуже рідко у пацієнтів, яких лікують тільки препаратом Ремерон®.

Пацієнти літнього віку.

Призначаючи Ремерон® пацієнтам літнього віку, необхідно брати до уваги небажані ефекти від вживання антидепресантів. Під час клінічних досліджень препарату Ремерон® виникнення побічних реакцій у літніх людей спостерігалось не частіше, ніж у пацієнтів інших вікових категорій.

Лактоза.

Препарат містить лактозу. Пацієнтам з рідкісними спадковими захворюваннями непереносимості галактози, Ларр-лактазною недостатністю або порушенням всмоктування глюкози-галактози не можна приймати цей лікарський засіб.

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

Ремерон® має незначний або помірний вплив на здатність керувати автомобілем та іншими механізмами. Ремерон® може погіршувати концентрацію та увагу (особливо в початковій стадії лікування). Пацієнти, які застосовують Ремерон®, мають уникати виконання потенційно небезпечних видів діяльності, які вимагають уваги і доброї концентрації, таких як керування автотранспортом або іншими механізмами.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Фармакодинамічні взаємодії

– Міртазапін не слід приймати одночасно з інгібіторами MAO або протягом двох тижнів після закінчення терапії. І навпаки, приблизно два 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 звіробоем (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;

– Ремерон® може посилювати депресивну дію алкоголю на центральну нервову систему, тому пацієнтам необхідно порадити не вживати алкоголь при лікуванні міртазапіном;

– міртазапін у дозі 30 мг один раз на день спричиняв невелике, але статистично значиме 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 СYP3A4 збільшують кліренс міртазапіну приблизно в два рази і, як наслідок, середня концентрація міртазапіну в 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 СYP3A4 кетоконазолу підвищувало пікові рівні в плазмі та AUC (площі під кривою «концентрація/час») міртазапіну приблизно на 40 % та 50 % відповідно;
- коли циметидин (слабкий інгібітор СYP1A2, СYP2D6 та СYP3A4) вводиться з міртазапіном, середні плазмові концентрації міртазапіну можуть підвищитись більше ніж на 50 %. Треба вживати застережних заходів та зменшувати дозу, коли міртазапін вводиться з потужними інгібіторами СYP3A4, інгібіторами ВІЛ-протеази, азольними противітковими засобами, еритроміцином, 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_2 -рецепторів, що посилює центральну норадренергічну та серотонінергічну передачу нервових імпульсів. Посилення серотонінергічної передачі відбувається виключно 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 Н₁-рецептори, що зумовлює його седативні властивості. У терапевтичних дозах міртазапін практично не має антихолінергічної активності і не впливає на серцево-судинну систему.

Фармакокінетика.

Після внутрішнього застосування Ремерон[®] швидко і добре всмоктується (біологічна доступність становить приблизно 50 %), досягаючи максимальної концентрації в плазмі крові приблизно через дві години. Майже 85 % міртазапіну зв'язується з білками плазми. Середній період напіввиведення – 20-40 годин; зареєстровані випадки, коли період напіввиведення становив 65 годин, і коротший період напіввиведення зазвичай спостерігається у молодих людей. Тривалий період напіввиведення дозволяє приймати препарат один 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 введеної дози препарату. Прийом їжі не впливає на фармакокінетику міртазапіну.

Міртазапін активно метаболізується та виводиться з організму із сечею та калом протягом кількох днів. Основними шляхами біотрансформації є диметилування та окислення з подальшою кон'югацією. Дані *in vitro* з мікросом печінки людини вказують, що ферменти СYP2D6 та СYP1A2 цитохрому P₄₅₀ залучені до формування 8-гідрокси метаболіту міртазапіну, де СYP3A4 вважається відповідальним за формування N-диметил та N-оксид метаболітів. Диметил метаболіт фармакологічно активний і, напевно, виявляє таку ж саму фармакологічну дію, як і вихідна речовина.

Кліренс міртазапіну може зменшуватись при нирковій або печінковій недостатності.

Фармацевтичні характеристики.**Основні фізико-хімічні властивості:**

овальні двоопуклі таблетки, вкриті оболонкою червоно-коричневого кольору, з написом «TZ/5» з одного боку та «Organon» – з другого боку.

Термін придатності. 3 роки.

Умови зберігання.

Зберігати в захищеному від світла та вологі місці при температурі від + 2°C до +30°C.

Зберігати у недоступному для дітей

Упаковка.

По 10 таблеток у блістері з захистом від дітей, по 1 або 3 блістери в картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробники. Н.В.Органон.

Місцезнаходження.

5349 АВ Осс, Клоостерштраат 6, Нідерланди; Kloosterstraat 6, 5349 АВ Oss, the Netherlands

Дистриб'ютор.

Шерінг-Плау Сентрал Іст АГ, Люцерн, Швейцарія.