

## REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

### 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Mirzaten 15 mg comprimate filmate

Mirzaten 30 mg comprimate filmate

Mirzaten 45 mg comprimate filmate

### 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Mirzaten 15 mg

Fiecare comprimat filmat conține mirtazapină 15 mg sub formă de mirtazapină hemihidrat 15,45 mg.

Excipient cu efect cunoscut: celactoză ( $\alpha$ -lactoză monohidrat 75% și celuloză pulbere 25%) 84,600 mg.

Mirzaten 30 mg

Fiecare comprimat filmat conține mirtazapină 30 mg sub formă de mirtazapină hemihidrat 30,90 mg.

Excipient cu efect cunoscut: celactoză ( $\alpha$ -lactoză monohidrat 75% și celuloză pulbere 25%) 169,200 mg.

Mirzaten 45 mg

Fiecare comprimat filmat conține mirtazapină 45 mg sub formă de mirtazapină hemihidrat 46,14 mg.

Excipient cu efect cunoscut: celactoză ( $\alpha$ -lactoză monohidrat 75% și celuloză pulbere 25%) 253,800 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat.

*Mirzaten 15 mg*

Comprimate filmate de formă ovală, ușor biconvexe, cu o linie mediană pe o față, de culoare galben-maronie.

Linia mediană are numai rolul de a ușura ruperea comprimatului pentru a fi înghițit ușor și nu de divizare în doze egale.

*Mirzaten 30 mg*

Comprimate filmate de formă ovală, biconvexe, cu o linie mediană pe una dintre fețe, de culoare portocaliu-maronie.

Comprimatul poate fi divizat în două părți egale.

*Mirzaten 45 mg:*

Comprimate filmate de formă ovală, biconvexe de, culoare albă.

### 4. DATE CLINICE

#### 4.1 Indicații terapeutice

Mirzaten este indicat la adulți pentru tratamentul episoadelor de depresie majoră.

#### 4.2 Doze și mod de administrare

## Doze

### *Adulți*

Doza zilnică eficace este de obicei cuprinsă între 15 și 45 mg; doza inițială este de 15 sau 30 mg. Mirtazapina începe să-și exercite efectele în general după 1-2 săptămâni de tratament. Tratamentul cu o doză adecvată trebuie să producă un răspuns pozitiv în 2-4 săptămâni. La un răspuns insuficient, doza poate fi crescută până la nivelul dozei maxime. Dacă nu se obține un răspuns după alte 2-4 săptămâni, tratamentul trebuie oprit.

Pacienții cu depresie trebuie tratați pentru o perioadă de cel puțin 6 luni, pentru dispariția completă a simptomelor.

Se recomandă întreruperea treptată a tratamentului pentru a evita simptomele de întrerupere (vezi pct. 4.4).

### *Vârstnici*

Doza recomandată este aceeași ca pentru adulți. La pacienții vârstnici o creștere a dozei trebuie făcută sub o strictă supraveghere pentru a obține un răspuns sigur și satisfăcător.

### *Insuficiență renală*

Clearance-ul mirtazapinei poate fi redus la pacienții cu insuficiență renală moderată până la severă (clearance-ul creatininei <40 ml/min). Acest lucru trebuie luat în considerare atunci când se prescrie Mirzaten la această categorie de pacienți (vezi pct. 4.4).

### *Insuficiență hepatică*

Clearance-ul mirtazapinei poate fi redus la pacienții cu insuficiență hepatică. Acest lucru trebuie luat în considerare atunci când se prescrie Mirzaten la această categorie de pacienți, în special cu insuficiență hepatică severă, deoarece pacienții cu insuficiență hepatică severă nu au fost investigați (vezi pct. 4.4).

### *Copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani*

Mirzaten nu trebuie utilizat la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani, deoarece în două studii clinice de scurtă durată nu a fost demonstrată eficacitatea (vezi pct. 5.1) și din cauza problemelor de siguranță (vezi pct. 4.4, 4.8 și 5.1).

## Mod de administrare

Mirtazapina are un timp de înjumătățire prin eliminare de 20-40 ore și de aceea Mirzaten este adecvat pentru administrare o dată pe zi. Este de preferat să fie administrat într-o singură doză seara la culcare. De asemenea, Mirzaten în două prize egale pe parcursul zilei, (o dată dimineața și o dată seara, doza mai mare trebuie luată seara).

Comprimatele trebuie administrate oral, cu lichid, și înghițite fără a fi mestecate.

## **4.3 Contraindicații**

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Administrarea concomitentă de mirtazapină cu inhibitori de monoaminooxidază (MAO) (vezi pct. 4.5).

## **4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

### *Copii și adolescenți*

Mirzaten nu trebuie utilizat în tratamentul copiilor și adolescenților cu vârsta sub 18 ani. Comportamente asociate cu suicidul (tentativă de suicid și ideatie suicidară) și ostilitate (predominant agresivă, comportament opozițional și furie) au fost observate în studiile clinice mai frecvent printre copiii și adolescenții tratați cu antidepresive comparativ cu cei tratați cu placebo. Dacă, bazat pe necesitate clinică, este luată totuși decizia de tratament, pacientul trebuie să fie atent monitorizat pentru apariția simptomelor suicidare. În plus, lipsesc datele de siguranță pe termen lung pentru copii și adolescenți, în ceea ce privește creșterea, maturizarea și dezvoltarea cognitivă și comportamentală.

### *Suicid/Ideație suicidară sau agravare a stării clinice*

Depresia se asociază cu creșterea riscului de ideație suicidară, auto-vătămare și suicid (evenimente legate de suicid). Riscul se menține până la apariția unor semne consistente de remisiune. Dată fiind posibilitatea ca situația să nu se amelioreze în primele săptămâni de tratament, pacienții trebuie monitorizați îndeaproape, până la apariția ameliorării. Experiența clinică generală demonstrează că riscul de suicid se poate accentua în primele faze ale recuperării.

Este cunoscut faptul că pacienții cu antecedente de evenimente legate de suicid sau cei cu manifestări semnificative de ideație suicidară anterior inițierii tratamentului prezintă un risc mai accentuat de ideație suicidară sau tentativă de suicid, trebuind să fie monitorizați cu atenție pe parcursul tratamentului.

Rezultatele unei meta-analize a studiilor clinice controlate placebo efectuate cu medicamente antidepresive la pacienții adulți au arătat existența unui risc accentuat de comportament suicidar în cazul medicamentelor antidepresive comparativ cu placebo la pacienții cu vârsta sub 25 de ani.

Terapia medicamentoasă a pacienților, și mai ales a celor aflați în situație de risc accentuat, trebuie să fie însoțită de supraveghere atentă, cu precădere în etapele incipiente ale tratamentului și după modificarea dozelor. Pacienților (și celor care îi îngrijesc) trebuie să li se atragă atenția cu privire la necesitatea monitorizării oricărei agravări a stării clinice, a apariției oricărui comportament sau ideații cu tentă de suicid precum și la obligația de solicitare a sfatului medicului imediat după apariția unor astfel de simptome.

Cu privire la posibilitatea de suicid, în special la începutul tratamentului, pacientului trebuie să i se pună la dispoziție cea mai mică doză eficace de Mirzaten, conform ghidurilor de bună practică, pentru evitarea riscului supradozării.

### *Deprimarea funcției măduvei osoase*

În timpul tratamentului cu mirtazapină, a fost raportată deprimarea funcției măduvei osoase, manifestată de obicei ca granulocitopenie sau agranulocitoză. Agranulocitoza reversibilă a fost raportată rar în studiile clinice cu mirtazapină. În perioada de după punerea pe piață a mirtazapinei, au fost raportate cazuri foarte rare de agranulocitoză, majoritatea reversibile, dar în unele situații letale. Aproape toate cazurile letale au fost la pacienții cu vârsta de peste 65 ani. Medicul trebuie să fie atent la apariția de simptome precum febră, dureri în gât, stomatită sau alte semne de infecție; când apar asemenea simptome, tratamentul trebuie întrerupt și trebuie efectuată hemoleucograma.

### *Icter*

Tratamentul trebuie întrerupt dacă apare icterul.

### *Situații care necesită supraveghere*

Stabilirea cu prudență a dozelor, precum și monitorizarea atentă și regulată este necesară la pacienții cu:

- epilepsie și sindrom cerebral organic: Deși experiența clinică indică faptul că în timpul tratamentului cu mirtazapină convulsiile epileptice apar rar, similar altor antidepresive, Mirzaten trebuie introdus cu atenție la pacienții cu antecedente de convulsii. Tratamentul trebuie întrerupt la orice pacient la care apar convulsiile, sau dacă există o creștere a frecvenței convulsiilor.
- insuficiență hepatică: După o doză orală unică de 15 ml mirtazapină, clearance-ul mirtazapinei a fost scăzut cu aproximativ 35 % la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată, comparativ cu subiecții sănătoși. Concentrația plasmatică medie a mirtazapinei a fost crescută cu aproximativ 55 %.
- insuficiență renală: După o doză orală unică de 15 ml mirtazapină, clearance-ul mirtazapinei s-a redus cu aproximativ 30 % și respectiv 50 % la pacienții cu insuficiență renală moderată (clearance-ul creatininei < 40 ml/min) și severă (clearance-ul creatininei < 10 ml/min), comparativ cu subiecții sănătoși. Concentrația plasmatică medie a mirtazapinei a crescut cu aproximativ 55 % și respectiv 115 %. Nu au fost observate diferențe semnificative la pacienții cu insuficiență renală ușoară (clearance-ul creatininei < 80 ml/min) comparativ cu grupul de control .
- boli cardiace cum ar fi tulburările de conducere, angina pectorală și infarctul miocardic recent, când trebuie luate măsurile de precauție uzuale și medicamentele concomitente trebuie administrate atent.
- hipotensiune arterială.

- diabet zaharat: La pacienții cu diabet zaharat antidepresivele pot altera controlul glicemiei. Poate fi necesară ajustarea dozelor de insulină și/sau a antidiabeticelor orale și se recomandă o monitorizare atentă.
- În perioada de după punerea pe piață a mirtazapinei, au fost raportate cazuri de prelungire a intervalului QT, torsada vârfurilor, tahicardie ventriculară și moarte subită. Majoritatea rapoartelor au apărut în asociere cu supradozajul sau la pacienți cu alți factori de risc de prelungire a intervalului QT, inclusiv la utilizarea medicamentelor care prelungesc intervalul QT (vezi pct. 4.5 și 4.9). Se recomandă precauție la prescrierea Mirzaten Q-Tab la pacienți cu afecțiuni cardiace cunoscute sau cu istoric familial de prelungire a intervalului QT, precum și la utilizarea concomitentă cu medicamente despre care se apreciază că ar putea prelungi intervalul QTc.

Similar altor antidepresive, trebuie luate în considerare următoarele:

- Agravarea simptomelor psihotice poate apărea când antidepresivele sunt administrate la pacienții cu schizofrenie sau alte tulburări psihotice; pot fi intensificate gândurile paranoide.
- Când este tratată faza depresivă a tulburării bipolare, aceasta poate trece în faza maniacală. Pacienții cu antecedente de manie/hipomanie trebuie atent monitorizați. Mirtazapina trebuie întreruptă la orice pacient care intră în faza maniacală.
- Deși Mirzaten nu determină dependență, experiența după punerea pe piață arată că întreruperea bruscă a tratamentului după administrarea de lungă durată poate conduce uneori la simptome de întrerupere. Majoritatea reacțiilor de întrerupere sunt ușoare și autolimitate. Printre diversele simptome de întrerupere raportate, cele mai frecvent raportate sunt amețeli, agitație, anxietate, cefalee și greață. Deși acestea au fost raportate ca simptome de întrerupere, se poate considera că aceste simptome pot fi legate de boala subiacentă. Așa cum este prezentat la pct. 4.2, se recomandă întreruperea gradată a tratamentului cu mirtazapină
- Trebuie avut grijă la pacienții cu tulburări de micțiune precum hipertrofia de prostată și la pacienții cu glaucom acut cu unghi îngust și presiune intraoculară crescută (deși nu sunt de așteptat probleme deoarece Mirzaten posedă doar o foarte slabă activitate anticolinergică).
- Acatizia/neliniștea psihomotorie: utilizarea antidepresivelor s-a asociat cu apariția acatiziei, caracterizată printr-o stare de neliniște percepută subiectiv ca neplăcută sau care produce suferință și prin nevoia de mișcare însoțită adesea de incapacitatea de a sta liniștit așezat sau în picioare. Aceasta este cel mai probabil să apară în primele săptămâni de tratament. La pacienții care dezvoltă aceste simptome, creșterea dozei poate fi nocivă.

#### *Hiponatremia*

Hiponatremia, probabil datorită unei secreții inadecvate a hormonului antidiuretic (SIADH), a fost raportată foarte rar în asociere cu utilizarea de mirtazapină. Este necesară prudență la pacienții cu risc, cum ar fi pacienții vârstnici sau pacienți tratați concomitent cu medicamente cunoscute că determină hiponatremie.

#### *Sindrom serotoninergic*

Interacțiunea cu substanțele cu acțiune serotoninergică: sindromul serotoninergic poate apărea când inhibitorii selectivi ai recaptării serotoninei (ISRS) sunt utilizați concomitent cu alte substanțe cu acțiune serotoninergică (vezi pct. 4.5). Simptome ale sindromului serotoninergic pot fi hipertermie, rigiditate, mioclonii, instabilitate vegetativă cu posibile fluctuații rapide ale parametrilor vitali, schimbări ale statusului mintal care includ confuzie, iritabilitate și agitație extremă progresând către delir și comă. Se recomandă prudență și o monitorizare clinică atentă atunci când aceste substanțe active sunt asociate cu mirtazapină. Tratamentul cu mirtazapină trebuie întrerupt dacă apar astfel de evenimente și trebuie inițiat tratament simptomatic de susținere. Din experiența după punerea pe piață se pare că sindromul serotoninergic apare foarte rar la pacienții tratați cu Mirzaten în monoterapie (vezi pct. 4.8) .

#### *Vârstnici*

Pacienții vârstnici sunt adesea mai sensibili, în special în ceea ce privește reacțiile adverse ale antidepresivelor. În timpul cercetării clinice cu Mirzaten, reacțiile adverse nu au fost raportate mai frecvent la pacienții vârstnici decât la celelalte grupe de vârstă.

#### *Lactoză*

Acest medicament conține lactoză. Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit de lactază (Lapp) sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

#### 4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

##### *Interacțiuni farmacodinamice*

- Mirtazapina nu trebuie administrată concomitent cu inhibitori MAO sau timp de două săptămâni după întreruperea terapiei cu inhibitori MAO. Invers, trebuie să treacă aproximativ două săptămâni înainte ca pacienții tratați cu mirtazapină să poată începe tratamentul cu inhibitori de MAO (vezi pct. 4.3).
- În plus, asemănător cu ISRS, administrarea concomitentă cu alte substanțe serotoninergice (L- triptofan, triptani, tramadol, linezolid, albastru de metilen, ISRS, venlafaxina, litiu și preparate care conțin sunătoare – *Hypericum perforatum*) poate conduce la apariția de efecte asociate serotoninei (sindromul serotoninergic: vezi pct. 4.4) . Se recomandă prudență și este necesară o monitorizare clinică mai atentă când aceste substanțe sunt prescrise împreună cu mirtazapina
- Mirtazapina poate amplifica proprietățile sedative ale benzodiazepinelor și ale altor sedative (în special majoritatea antipsihoticelor, antagoniști antihistaminici H1, opiacee). Trebuie avută o atenție sporită când sunt prescrise astfel de medicamente împreună cu mirtazapina.
- Mirtazapina poate amplifica efectul alcoolului etilic de deprimare a SNC. Prin urmare, pacienții trebuie sfătuiți să evite băuturile alcoolice în timpul tratamentului cu mirtazapină.
- Mirtazapina la doze de 30 mg o dată pe zi determină creșteri mici dar semnificative statistic ale raportului normalizat internațional (INR) la subiecții tratați cu warfarină. Deoarece la doze mai mari de mirtazapină nu poate fi exclus un efect mai pronunțat, este recomandată monitorizarea INR-ului în cazul tratamentului concomitent al warfarinei cu mirtazapină.
- Riscul de prelungire a intervalului QT și/sau aritmii ventriculare (de exemplu, torsada vârfurilor) poate crește în cazul administrării în asociere cu medicamente care prelungesc intervalul QTc (de exemplu, unele antipsihotice și antibiotice).

##### *Interacțiuni farmacocinetice*

- Carbamazepina și fenitoina, inductori ai CYP3A4, cresc clearance-ul mirtazapinei de aproape două ori, ceea ce conduce la o scădere de 60 % și respectiv 45 % a concentrațiilor medii plasmatice ale mirtazapinei. Când este adăugată la terapia cu mirtazapină carbamazepina sau alt inductor al metabolizării hepatice (cum ar fi rifampicina), poate fi necesară creșterea dozei de mirtazapină. Dacă este întrerupt tratamentul cu astfel de medicamente, poate fi necesară reducerea dozei de mirtazapină.
- Administrarea concomitentă a ketoconazolului, inhibitor puternic al CYP3A4, crește concentrația plasmatică maximă și ASC de mirtazapină cu aproximativ 40 % și respectiv 50 %.
- Când se administrează cimetidină (inhibitor slab al CYP1A2, CYP2D6 și CYP3A4 ) împreună cu mirtazapina, concentrația plasmatică medie de mirtazapină poate crește cu mai mult de 50 %. Este necesară prudență și doza poate necesita reducere când se administrează concomitent mirtazapină cu inhibitori puternici de CYP3A4, inhibitori de protează HIV, antifungice azolice, eritromicină, cimetidină sau nafazodonă.
- Studiile de interacțiune nu au arătat nici un efect farmacocinetic relevant în tratamentul concomitent cu mirtazapină și paroxetină, amitriptilină, risperidonă sau litiu.

##### *Copii și adolescenți*

Studiile de interacțiune medicamentoasă au fost efectuate numai la adulți.

#### 4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Datele limitate ale utilizării mirtazapinei la femeile gravide nu au indicat un risc crescut pentru malformații congenitale. Studiile la animale nu au arătat nici un efect teratogen cu relevanță clinică, totuși s-a observat toxicitate asupra dezvoltării (vezi pct. 5.3)

Date epidemiologice au sugerat faptul că utilizarea inhibitorilor selectivi ai recaptării serotoninei (ISRS) în sarcină, în special în ultima parte a acesteia, poate crește riscul de apariție al hipertensiunii arteriale pulmonare persistente la nou-născut (HAPPN). Deși nu există studii care să fi investigat asocierea între hipertensiunea arterială pulmonară persistentă la nou-născut și tratamentul cu

mirtazapină, acest risc potențial nu poate fi exclus, luându-se în considerare mecanismul de acțiune înrudit (creșterea concentrației de serotonină).

Medicamentul nu va fi prescris decât cu prudență la femeia gravidă. Dacă se utilizează Mirzaten până, sau cu scurt timp înaintea nașterii, se recomandă monitorizarea postnatală a nou-născutului pentru a detecta efectele posibile ale întreruperii.

#### Alăptarea

Studiile la animale și datele limitate disponibile la om au arătat că mirtazapina se excretă în laptele matern în cantități foarte mici. Decizia de a continua/întrerupe alăptarea sau de a continua/întrerupe terapia cu Mirzaten trebuie să fie luată ținând cont de beneficiile alăptării la sân pentru copil și de beneficiile terapiei cu Mirzaten pentru femeie.

#### Fertilitatea

Studiile non-clinice de toxicitate asupra reproducerii la animale nu au evidențiat nici un efect asupra fertilității.

### 4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Mirzaten are influență mică sau moderată asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Mirzaten poate afecta concentrarea și atenția (în special în faza inițială a tratamentului). Pacienții trebuie să evite activitățile potențial periculoase, care necesită atenție și o bună concentrare, cum ar fi conducerea vehiculelor sau folosirea de utilaje, oricând sunt afectați.

### 4.8 Reacții adverse

Pacienții depresivi prezintă o serie de simptome care sunt asociate cu boala însăși. De aceea, uneori este dificil de spus care dintre simptome sunt rezultatul bolii și care sunt datorită tratamentului cu Mirzaten.

Reacțiile adverse cel mai frecvent raportate, care apar la mai mult de 5 % dintre pacienții tratați cu mirtazapină în studii clinice randomizate controlate placebo (vezi mai jos) sunt somnolență, sedare, xerostomie, creșterea greutății, creșterea apetitului alimentar, amețeli și astenie.

Toate studiile clinice randomizate controlat placebo la pacienți (incluzând și alte indicații decât tulburarea depresivă majoră), au fost evaluate pentru reacțiile adverse ale mirtazapinei. Meta-analiza a evaluat 20 de studii, cu o durată planificată a tratamentului de până la 12 săptămâni, cu 1501 de pacienți (134 de persoane ani) primind doze de mirtazapină de până la 60 mg și 850 de pacienți (79 persoane ani) primind placebo.

Fazele de extensie ale acestor studii au fost excluse pentru a menține compatibilitatea cu tratamentul placebo.

Tabelul 1 arată incidența pe categorii a reacțiilor adverse care au apărut în studiile clinice semnificativ statistic mai frecvent în timpul tratamentului cu mirtazapină față de tratamentul cu placebo, la care s-au adăugat reacțiile adverse raportate spontan. Frecvențele reacțiilor adverse raportate spontan se bazează pe rata de raportare a respectivelor evenimente în studiile clinice. Frecvențele reacțiilor adverse raportate spontan fără corespondent în studiile clinice randomizate controlate placebo la pacienți au fost clasificate ca având „frecvență necunoscută”.

**Tabel 1. Reacții adverse ale mirtazapinei**

<b>Aparate, sisteme și organe</b>	<b>Foarte frecvente (≥1/10)</b>	<b>Frecvente (≥1/100 până la &lt;1/10)</b>	<b>Mai puțin frecvente (≥1/1000 până la &lt;1/100)</b>	<b>Rare (≥1/10000 până la &lt;1/1000)</b>	<b>Cu frecvență necunoscută</b>
<i>Investigații diagnostice</i>	Greutate crescută <sup>1</sup>				

<b><i>Tulburări hematologice și limfatice</i></b>					Deprimarea funcției măduvei osoase (granulocitopenie, agranulocitoză, anemie aplastică, trombocitopenie) Eozinofilie
<b><i>Tulburări ale sistemului nervos</i></b>	Somnolență <sup>1,4</sup> Sedare <sup>1,4</sup> Cefalee <sup>2</sup>	Letargie <sup>1</sup> Amețeli Tremor	Parestezie <sup>2</sup> Picioare neliniștite Sincope	Mioclonie	Convulsii, sindrom serotoninergic, parestezie orală, disartrie
<b><i>Tulburări gastro-intestinale</i></b>	Xerostomie	Greață <sup>3</sup> Diaree <sup>2</sup> Vărsături <sup>2</sup> Constipație <sup>1</sup>	Hipoestezie orală	Pancreatită	Edeme la nivelul gurii Hipersecreție salivară
<b><i>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</i></b>		Exantem <sup>2</sup>			Sindrom Stevens-Johnson, dermatită buloasă, eritem polimorf, necroliză epidermică toxică
<b><i>Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv</i></b>		Artralgie Mialgie Dorsalgie <sup>1</sup>			Rabdomioliză
<b><i>Tulburări renale și ale căilor urinare</i></b>					Retenție urinară
<b><i>Tulburări metabolice și de nutriție</i></b>	Creșterea apetitului alimentar <sup>1</sup>				Hiponatremie
<b><i>Tulburări vasculare</i></b>		Hipotensiune arterială ortostatică	Hipotensiune arterială <sup>2</sup>		
<b><i>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</i></b>		Edem periferic <sup>1</sup> Astenie			Somnambulism
<b><i>Investigații diagnostice</i></b>					Creșterea creatin-kinazemiei
<b><i>Tulburări hepatobiliare</i></b>				Creșterea activității transaminazelor serice	

<b><i>Tulburări psihice</i></b>		Vise neobișnuite Confuzie Anxietate <sup>2,5</sup> Insomnie <sup>3,5</sup>	Coșmaruri <sup>2</sup> Manie Agitație <sup>2</sup> Halucinații Neliniște psihomototie, (inclusiv acatizie, hiperchinezie)	Agresivitate	Ideație suicidară <sup>6</sup> Comportament suicidar <sup>6</sup>
<b><i>Tulburări endocrine</i></b>					Secreție inadecvată de hormon antidiuretic

<sup>1</sup> În studiile clinice aceste evenimente au apărut statistic semnificativ mai frecvent în timpul tratamentului cu mirtazapină, față de placebo.

<sup>2</sup> În studiile clinice aceste evenimente au apărut mai frecvent în timpul tratamentului cu placebo față de mirtazapină, totuși, fără a avea semnificație statistică.

<sup>3</sup> În studiile clinice aceste evenimente au apărut statistic semnificativ mai frecvent în timpul tratamentului cu placebo față de mirtazapină.

<sup>4</sup>N.B. reducerea dozei în general nu conduce la reducerea somnolenței/sedării dar poate compromite eficacitatea antidepressivă.

<sup>5</sup> În timpul tratamentului cu antidepressive în general, pot să apară sau să se agraveze anxietatea și insomnia (care pot fi simptome ale depresiei). A fost raportată apariția sau agravarea anxietății și insomniei în timpul tratamentului cu mirtazapină.

<sup>6</sup> Au fost raportate cazuri de ideație suicidară și comportament suicidar în timpul terapiei cu mirtazapină sau imediat după întreruperea tratamentului (vezi pct. 4.4).

În investigațiile diagnostice din studiile clinice a fost observată o creștere temporară a transaminazelor și gamaglutamiltransferazelor (totuși reacțiile adverse asociate nu au fost raportate statistic semnificativ mai frecvent decât cu placebo).

#### *Copii și adolescenți*

Următoarele evenimente adverse au fost observate frecvent în studiile clinice la copii: creștere în greutate, urticarie și hipertrigliceridemie (vezi, de asemenea, pct. 5.1).

#### Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, ale cărui detalii sunt publicate pe web-site-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale <http://www.anm.ro>.

## **4.9 Supradozaj**

### Simptome

Experiența de până acum în ceea ce privește supradozajul cu mirtazapină în monoterapie indică faptul că simptomele sunt de obicei ușoare. Deprimarea sistemului nervos central cu dezorientare și sedare prelungită a fost raportată, împreună cu tahicardie și hiper- sau hipotensiune arterială ușoară. Totuși există posibilitatea unor evoluții mai grave (inclusiv decese) la doze mult mai mari decât doza terapeutică, în special în cazul unui supradozaj cu mai multe substanțe.

### Tratament

Cazurile de supradozaj trebuie să primească tratament adecvat simptomatic și terapie de susținere a funcțiilor vitale. Cărbunele activat sau lavajul gastric trebuie de asemenea luate în considerație.

## **5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE**



## 5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: alte antidepresive, codul ATC: N06AX11.

### Mecanism de acțiune și efecte farmacodinamice

Mirtazapina este un antagonist- $\alpha_2$  presinaptic cu acțiune centrală, care mărește neurotransmisia serotoninergică și noradrenergică centrală. Creșterea neurotransmisiei serotoninergice este mediată specific prin receptorii 5-HT<sub>1</sub>, deoarece receptorii 5-HT<sub>2</sub> și 5-HT<sub>3</sub> sunt blocați de mirtazapină. Se presupune că ambii enantiomeri ai mirtazapinei contribuie la activitatea antidepresivă, enantiomerul S(+) prin blocarea receptorilor  $\alpha_2$  și 5-HT<sub>2</sub> și enantiomerul R(-) prin blocarea receptorilor 5-HT<sub>3</sub>.

### Eficacitate și siguranță clinică

Activitatea antagonistă a mirtazapinei față de receptorii histaminici H<sub>1</sub> este asociată cu proprietățile sedative. Practic nu are activitate anticolinergică și la doze terapeutice nu are practic efect asupra aparatului cardiovascular.

### Copii și adolescenți

Două studii clinice randomizate, dublu-orb, placebo-controlate la copii cu vârsta cuprinsă între 7 și 18 ani cu tulburare depresivă majoră (N = 259), la care s-au administrat doze flexibile în primele 4 săptămâni de tratament (15-45 mg mirtazapină), urmate de o doză fixă (15, 30 sau 45 mg mirtazapină), timp de încă 4 săptămâni, nu au reușit să demonstreze diferențe semnificative între mirtazapină și placebo, atât la obiectivele primare cât și la toate cele secundare. La 48,8% dintre subiecții tratați cu mirtazapină a fost observată o creștere semnificativă în greutate ( $\geq 7\%$ ), comparativ cu 5,7% în grupul tratat cu placebo. Urticaria (11,8% versus 6,8%) și hipertrigliceridemia (2,9% versus 0%) au fost, de asemenea, frecvent observate.

## 5.2 Proprietăți farmacocinetice

### Absorbție

După administrarea orală de Mirzaten, substanța activă mirtazapina este rapid și bine absorbită (biodisponibilitatea  $\approx 50\%$ ) atingând concentrația plasmatică maximă după aproximativ două ore.

### Distribuție

Legarea mirtazapinei de proteinele plasmatică este de aproximativ 85%.

### Metabolizare

Timpi medii de înjumătățire plasmatică prin eliminare este de 20-40 de ore; timpi de înjumătățire mai mari de până la 65 de ore au fost înregistrați ocazional, iar timpi de înjumătățire mai mici au fost observați la bărbații tineri. Timpi de înjumătățire plasmatică prin eliminare este suficient pentru a justifica administrarea dozei o dată pe zi. Starea de echilibru este atinsă în 3-4 zile, după care nu mai există acumulare.

### Eliminare

Mirtazapina este metabolizată extensiv și eliminată pe cale urinară și prin fecale în câteva zile. Căile principale de biotransformare sunt demetilarea și oxidarea, urmate de conjugare. Datele *in vitro* utilizând microzomi hepatici umani indică faptul că enzimele CYP2D6 și CYP1A2 ale citocromului P450 sunt implicate în formarea metabolitului 8-hidroxi al mirtazapinei, în timp ce CYP3A4 este considerată a fi responsabilă pentru formarea metabolizilor N-dimetil și N-oxid. Metabolitul dimetil este activ farmacologic și pare a avea același profil farmacocinetic cu compusul de bază.

### Liniaritate/non-liniaritate

Mirtazapina prezintă o farmacocinetică liniară în limita dozelor recomandate. Ingestia de alimente nu are efect asupra farmacocineticii mirtazapinei.

### Grupe speciale de populație

Clearance-ul mirtazapinei poate scădea ca rezultat al insuficienței renale sau hepatice.

### 5.3 Date preclinice de siguranță

Datele non-clinice nu au evidențiat nici un risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, toxicitatea după doze repetate, genotoxicitatea, potențialul carcinogen, toxicitatea asupra funcției de reproducere și dezvoltare.

În studiile privind toxicitatea asupra funcției de reproducere la șobolan și iepure nu s-au observat efecte teratogene. La o expunere sistemică de două ori mai mare decât expunerea umană terapeutică maximă, a existat o creștere a pierderii post-implantare, scăderea greutateii la naștere a puilor și reducerea supraviețuirii puilor în primele trei zile de lactație la șobolan.

Mirtazapina nu a avut efecte genotoxice într-o serie de teste pentru mutații genetice, pentru distrugerii ADN și cromozomiale. Tumorile glandei tiroide observate în studiile de carcinogenitate la șobolan și neoplasmale hepatocelulare observate în studiile de carcinogenitate la șoarece, sunt considerate a fi răspunsuri specifice speciei, non-genotoxice, asociate cu tratamentul de lungă durată cu doze mari de inductori enzimatici hepatici.

## 6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

### 6.1 Lista excipienților

#### *Nucleu*

##### *Celactoză*

*α-lactoză monohidrat 75%*

*celuloză pulbere 25%*

Amidonglicolat de sodiu

Amidon de porumb pregelatinizat

Dioxid de siliciu coloidal anhidru

Stearat de magneziu

#### *Film*

##### ***Mirzaten 15 mg:***

Hipromeloză

Dioxid de titan (E171)

Oxid galben de fer (E172)

Talc

Macrogol 6000

##### ***Mirzaten 30 mg:***

Hipromeloză

Dioxid de titan (E171)

Oxid galben de fer (E172)

Oxid roșu de fer (E172)

Talc

Macrogol 6000

##### ***Mirzaten 45 mg:***

Hipromeloză

Dioxid de titan (E171)

Talc

Macrogol 6000

### 6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

5 ani.

### **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

### **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Cutie cu 3 blistere din PVC-PVDC/Al a câte 10 comprimate filmate.

Cutie cu 6 blistere din PVC-PVDC/Al a câte 10 comprimate filmate.

Cutie cu 9 blistere din PVC-PVDC/Al a câte 10 comprimate filmate.

### **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor**

Fără cerințe speciale.

## **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto,  
Slovenia

## **8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

11666/2019/01-02-03

11667/2019/01-02-03

11668/2019/01-02-03

## **9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data ultimei reînnoiri a autorizației: Aprilie 2019

## **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Aprilie 2019