

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Mirtazapin Arena 15 mg comprimate filmate

Mirtazapin Arena 30 mg comprimate filmate

Mirtazapin Arena 45 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat filmat Mirtazapin Arena 15 mg conține mirtazapină 15 mg.

Fiecare comprimat filmat Mirtazapin Arena 30 mg conține mirtazapină 30 mg.

Fiecare comprimat filmat Mirtazapin Arena 45 mg conține mirtazapină 45 mg.

Excipienți:

Fiecare comprimat filmat Mirtazapin Arena 15 mg conține 111 mg lactoză (sub formă de monohidrat).

Fiecare comprimat filmat Mirtazapin Arena 30 mg conține 222 mg lactoză (sub formă de monohidrat).

Fiecare comprimat filmat Mirtazapin Arena 45 mg conține 333 mg lactoză (sub formă de monohidrat).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat

Comprimat filmat a 15 mg:

Comprimate filmate, alungite, biconvexe, de culoare galbenă, prevăzute cu linie mediană pe una din fețe.

Comprimarul poate fi divizat în doze egale.

Comprimat filmat a 30 mg:

Comprimate filmate, alungite, biconvexe, de culoare roz, prevăzute cu linie mediană pe una din fețe.

Comprimarul poate fi divizat în doze egale.

Comprimat filmat a 45 mg:

Comprimate filmate, alungite, biconvexe, de culoare albă, prevăzute cu linie mediană pe una din fețe.

Comprimarul poate fi divizat în doze egale.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Tratamentul episoadelor de depresie majoră la adulți.

4.2 Doze și mod de administrare

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.

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.

Copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani

Mirtazapin Arena nu trebuie utilizat la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani (vezi pct. 4.4).

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 Mirtazapin Arena 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 Mirtazapin Arena 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).

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

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

Pacienții cu depresie trebuie tratați o perioadă suficientă de timp, de cel puțin 6 luni, pentru a fi sigur că nu mai prezintă simptome.

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

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.

Administrarea concomitentă de mirtazapină cu inhibitori de monoaminoxidază (IMAO) (vezi pct. 4.5).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Utilizarea la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani

Mirtazapin Arena nu trebuie utilizat în tratamentul copiilor și adolescenților cu vârsta sub 18 ani. Comportamente asociate cu suicidul (tentativă de suicid și ideație suicidară) și ostilitate (predominant agresivitate, comportament opozițional și furie) au fost observate în studiile clinice mai frecvent printre copiii și adolescenții tratați cu antidepressiv 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 ideeație suicidară, auto-vătămare și suicid (evenimente legate de suicid). Riscul se menține până la apariția unor semne consistente de remisiune. Dacă 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 ideeație suicidară anterior inițierii tratamentului prezintă un risc mai accentuat de ideeație 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 antidepressiv la pacienții adulți au arătat existența unui risc accentuat de comportament suicidar în cazul medicamentelor antidepressiv 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 ideeații 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 numai un număr redus de comprimate filmate Mirtazapin Arena.

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 antidepressiv, Mirtazapin Arena trebuie introdus cu atenție la pacienții cu antecedente de convulsii. Tratamentul trebuie întrerupt la orice pacient la care apar convulsii, sau dacă există o creștere a frecvenței convulsiilor.
- insuficiență hepatică: După o doză orală unică de 15 mg mirtazapină, clearance-ul mirtazapinei a fost scăzut cu aproximativ 35 % la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată, comparat cu subiecții sănătoși. Concentrația plasmatică medie a mirtazapinei a fost crescută cu aproximativ 55 %.
- insuficiență renală: După o doză orală unică de 15 mg 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.
- tensiune arterială scăzută
- diabet zaharat: La pacienții cu diabet zaharat antidepressiv pot altera controlul glicemiei. Poate fi necesară ajustarea dozelor de insulină și/sau a antidiabeticelor orale și se recomandă o monitorizare atentă.

Similar altor antidepressiv, trebuie luate în considerare următoarele:

- agravarea simptomelor psihotice poate apărea când antidepressiv 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 mirtazapina 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 Mirtazapin Arena 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. Din experiența după punerea pe piață se pare că sindromul serotoninergic apare foarte rar la pacienții tratați cu Mirtazapin Arena în monoterapie (vezi pct. 4.8).

Pacienți vârstnici

Pacienții vârstnici sunt adesea mai sensibili, în special în ceea ce privește reacțiile adverse ale antidepresivelor. În timpul cercetării clinice cu mirtazapina, 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, 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.

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 plasmatiche 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, eritromicina, 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.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

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

Datele epidemiologice arată că utilizarea ISRS în timpul sarcinii, în special în ultimul trimestru poate crește riscul apariției unei hipertensiuni pulmonare persistente la nou-născut, posibil datorită creșterii concentrației plasmatiche a serotoninei.

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 Mirtazapin Arena trebuie să fie luată ținând cont de beneficiile alăptării la sân pentru copil și de beneficiile terapiei cu Mirtazapin Arena pentru femeie.

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

Mirtazapin Arena are influență mică sau moderată asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Mirtazapin Arena 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 mirtazapină.

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

Aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente (≥1/10)	Frecvente (≥1/100 și <1/10)	Mai puțin frecvente (≥1/1000 și <1/100)	Rare (≥1/10000 și <1/1000)	Cu frecvență necunoscută
<i>Investigații diagnostice</i>	Greutate crescută ¹				
<i>Tulburări hematologice și limfatic</i>					Deprimarea funcției măduvei osoase (granulocitopenie, agranulocitoză, anemie aplastică, trombocitopenie) Eozinofilie
<i>Tulburări ale sistemului nervos</i>	Somnolență ^{1,4} Sedare ^{1,4} Cefalee ²	Letargie ¹ Amețeli Tremor	Parestezie ² Picioare neliniștite Sincopă	Mioclonie	Convulsii Sindrom serotoninergic Parestezie orală
<i>Tulburări gastro-intestinale</i>	Xerostomie	Greață ³ Diaree ² Vărsături ²	Hipoestezie orală		Edeme la nivelul gurii
<i>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</i>		Exantem ²			
<i>Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv</i>		Artralgie Mialgie Dorsalgie ¹			
<i>Tulburări metabolice și de nutriție</i>	Creșterea apetitului alimentar ¹				Hiponatremie
<i>Tulburări vasculare</i>		Hipotensiune arterială ortostatică	Hipotensiune arterială ²		

Tulburări generale și la nivelul locului de administrare		Edem periferic ¹ Astenie			
Tulburări hepatobiliare				Creșterea activității transaminazelor serice	
Tulburări psihice		Vise neobișnuite Confuzie Anxietate ^{2,5} Insomnie ^{3,5}	Coșmaruri ² Manie Agitație ² Halucinații Neliniște psihomototie (inclusiv acatizie, hiperchinezie)		Ideație suicidară ⁶ Comportament suicidar ⁶
Tulburări endocrine					Secreție inadecvată de hormon antidiuretic

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

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

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

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

⁵ 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.

⁶ 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).

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

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.

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

Mirtazapina este un antagonist- α_2 presinaptic cu acțiune centrală, care mărește neurotransmisia serotoninergică și noradrenergică centrală. Creșterea neurotransmisiei serotoninergice este mediată specific prin receptorii 5-HT1, deoarece receptorii 5-HT2 și 5-HT3 sunt blocați de mirtazapină. Se presupune că ambii enantiomeri ai mirtazapinei contribuie la activitatea antidepresivă, enantiomerul S(+) prin blocarea receptorilor α_2 și 5-HT2 și enantiomerul R(-) prin blocarea receptorilor 5-HT3.

Activitatea antagonistă a mirtazapinei față de receptorii histaminici H1 este asociată cu proprietățile sedative. Practic nu are activitate anticolinergică și la doze terapeutice nu are practic efect asupra aparatului cardiovascular.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

După administrarea orală, substanța activă mirtazapina este rapid și bine absorbită (biodisponibilitatea \approx 50 %) atingând concentrația plasmatică maximă după aproximativ două ore. Legarea mirtazapinei de proteinele plasmatică este de aproximativ 85 %. Timpul mediu 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. Timpul 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. Mirtazapina prezintă o farmacocinetică liniară în limita dozelor recomandate. Ingestia de alimente nu are efect asupra farmacocineticii mirtazapinei.

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 metabolitelor N-dimetil și N-oxid. Metabolitul dimetil este activ farmacologic și pare a avea același profil farmacocinetic cu compusul de bază.

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, carcinogenitatea sau genotoxicitatea.

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 greutatei 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 neoplasmle hepatocelulare observat 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:

Lactoză monohidrat
Amidon de porumb pregelatinizat
Stearat de magneziu

Film:

Hipromeloză

Dioxid de titan (E171)

Macrogol 8000

Oxid galben de fer (E172)

(numai la comprimatele filmate de 15 și 30mg)

Oxid roșu de fer (E 172)

(numai la comprimatele filmate de 30 mg)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

5 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Nu sunt necesare condiții speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

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

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Fără cerințe speciale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Arena Group S.A.

Str. Ștefan Mihăileanu nr. 31, sector 2, București, cod 024022, România

8. NUMĂRUL (ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

11992/2019/01

11993/2019/01

11994/2019/01

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data ultimei reînnoiri a autorizației: Iunie 2019

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Iunie 2019

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale <http://www.anm.ro>