

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Remeron SolTab 30 mg comprimate orodispersabile

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat orodispersabil Remeron SolTab 30 mg conține mirtazapină 30 mg.

Excipienți cu efect cunoscut

Fiecare comprimat orodispersabil Remeron SolTab 30 mg conține aspartam 9,30 mg și zahăr 56 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat orodispersabil.

Comprimat orodispersabil a 30 mg:

Rotund, alb, cu dungă standard pe margine, marcat cu „TZ/2” pe o parte.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Remeron SolTab 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 de început 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. În cazul unui 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 suficientă de cel puțin 6 luni pentru a se asigura că nu mai prezintă simptome.

Este recomandat să se întrerupă gradat tratamentul cu Remeron SolTab pentru a se 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 scăzut 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 Remeron SolTab la această categorie de pacienți (vezi pct. 4.4).

Insuficiență hepatică

Clearance-ul mirtazapinei poate fi scăzut la pacienții cu insuficiență hepatică. Acest lucru trebuie luat în considerare atunci când se prescrie Remeron SolTab 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

Remeron SolTab nu trebuie utilizat la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani deoarece eficacitatea nu a fost demonstrată în două studii clinice de scurtă durată (vezi pct. 5.1) și ca urmare a problemelor privind siguranța (vezi pct.4.4, 4.8 și 5.1).

Mod de administrare

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

Comprimetele trebuie administrate oral. Comprimetele se dezintegrează rapid și pot fi înghițite fără apă.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.
Utilizarea concomitentă a mirtazapinei cu inhibitori de monoaminoxidază (MAO) (vezi pct. 4.5).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Copii și adolescenți

Remeron SolTab 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 agresivitate, comportament opozițional și furie) au fost observate în studii clinice mai frecvent printre copiii și adolescenții tratați cu antidepresive comparativ cu cei la care s-a administrat placebo. În cazul în care, 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/ideatie suicidară sau agravare a stării clinice

Depresia se asociază cu creșterea riscului de ideatie suicidară, autovătămare 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 ideatie suicidară anterior inițierii tratamentului prezintă un risc mai accentuat de ideatie suicidară sau tentativă de suicid, trebuind să fie monitorizați cu atenție pe parcursul tratamentului. Rezultatele unei metaanalize a studiilor clinice placebo controlate efectuate cu medicamente antidepresive la pacienții adulți au arătat existența unui risc crescut de comportament

suicidar în cazul medicamentelor antidepresive comparativ cu placebo la pacienții cu vârsta sub 25 ani.

Terapia medicamentoasă a pacienților, și mai ales a celor aflați în situație de risc crescut, trebuie să fie însoțită de supraveghere atentă, cu precădere în etapele incipiente ale tratamentului și după modificarea dozelor. Pacienților (și aparținătorilor) trebuie să li se atragă atenția cu privire la necesitatea monitorizării oricărei agravări a stării clinice, a apariției oricărui comportament sau ideă de suicidară precum și la obligația de a solicita sfatul 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 doar cea mai mică cantitate de comprimate Remeron SolTab, însoțită de o bună supraveghere a pacientului, pentru a evita riscul de supradozare.

Deprimarea funcției măduvei osoase

În timpul tratamentului cu Remeron SolTab a fost raportată deprimarea funcției măduvei osoase, manifestată de obicei ca granulocitopenie sau agranulocitoză. Agranulocitoza reversibilă a fost raportată rar în studiile clinice cu Remeron SolTab. În perioada de după punerea pe piață a Remeron SolTab 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 cum sunt 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 organic cerebral: Deși experiența clinică indică faptul că în timpul tratamentului cu mirtazapină convulsiile epileptice apar rar, similar altor antidepresive, tratamentul cu Remeron SolTab trebuie inițiat 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 ml 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 a scăzut 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 fost crescută 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.
- afecțiuni 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 antidepresivele pot afecta controlul glicemiei. Poate fi necesară ajustarea dozelor de insulină și/sau a antidiabeticelor orale și se recomandă o monitorizare atentă.

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 Remeron SolTab 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 anticipate probleme deoarece Remeron SolTab posedă doar o foarte slabă activitate anticolinergică).
- Acatizia/agitația 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 frecvent 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.
- Cazuri de prelungire a intervalului QT, Torsada Vârfurilor, tahicardie ventriculară și moarte subită, au fost raportate în timpul utilizării după punerea pe piață a mirtazapinei. Majoritatea raportărilor au apărut în asociere cu supradozaj sau la pacienți cu alți factori de risc pentru prelungirea intervalului QT, inclusiv utilizarea concomitentă a medicamentelor care prelungesc QT (vezi pct. 4.5 și pct 4.9). Este necesară prudență atunci când se prescrie Remeron la pacienții cunoscuți cu boli cardiovasculare sau cu antecedente familiale de prelungire a intervalului QT, precum și la utilizarea concomitentă a altor medicamente care se crede că prelungesc intervalul QTc.

Reacții adverse cutanate severe

În asociere cu tratamentul cu Remeron SolTab au fost raportate reacții adverse cutanate severe (RACS), printre care sindrom Stevens-Johnson (SSJ), necroliză epidermică toxică (NET), reacție la medicament cu eozinofilie și simptome sistemice (sindrom DRESS), dermatită buloasă și eritem polimorf, care pot pune viața în pericol sau pot fi letale.

Dacă apar semne și simptome care sugerează aceste reacții, Remeron SolTab trebuie retras imediat.

Dacă pacientul dezvoltă una dintre aceste reacții în asociere cu Remeron SolTab, tratamentul cu Remeron SolTab nu trebuie reluat în nicio circumstanță la acest pacient.

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 semnelor vitale, modificări ale statusului mintal care includ confuzie, iritabilitate și agitație extremă cu evoluție spre delir și comă. Se recomandă prudență și o monitorizare clinică atentă atunci când aceste substanțe active sunt combinate cu Remeron SolTab. Tratamentul cu Remeron SolTab trebuie întrerupt dacă apar astfel de evenimente și inițiat tratament de susținere simptomatic. Din experiența după punerea pe piață se pare că sindromul serotoninergic apare foarte rar la pacienții tratați cu Remeron SolTab 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 studiilor clinice cu Remeron SolTab, reacțiile adverse nu au fost raportate mai frecvent la pacienții vârstnici decât la celelalte grupe de vârstă.

Zahăr

Remeron SolTab conține sfere de zahăr, conținând zahăr. Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la fructoză, sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză sau insuficiență a zaharazei-izomaltazei nu trebuie să utilizeze acest medicament.

Aspartam

Acest medicament conține aspartam, o sursă de fenilalanină. Fiecare comprimat orodispersabil 30 mg conține 9,3 mg aspartam. Poate fi dăunător pentru persoanele cu fenilcetonurie.

Sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per comprimat orodispersabil, adică practic „nu conține sodiu”.

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 MAO (vezi pct. 4.3).
- În plus, similar ISRS, administrarea concomitentă cu alte substanțe serotoninergice (Ltriptofan, triptani, tramadol, linezolid, albastru de metilen, ISRS, venlafaxină, litiu și preparate pe bază de plante care conțin sunătoare – *Hypericum perforatum*) poate determina apariția de efecte asociate serotoninei (sindrom serotoninergic: vezi pct. 4.4) . Se recomandă prudență și este necesară 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). Este necesară precauție când aceste medicamente sunt prescrise în asociere cu mirtazapina.
- Mirtazapina poate amplifica efectul de deprimare a SNC al alcoolului etilic. Prin urmare, pacienții trebuie sfătuiți să evite băuturile alcoolice în timpul tratamentului cu mirtazapină.
- Mirtazapina administrată în doze de 30 mg o dată pe zi a determinat creșteri mici, dar semnificative statistic ale raportului normalizat internațional (INR) la pacienții 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 cu warfarină și mirtazapină.
- Riscul de prelungire a intervalului QT și/sau aritmii ventriculare (de exemplu Torsada Vârfurilor) poate fi crescut prin utilizarea concomitentă de 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 determină o scădere de 60% și, respectiv 45% a concentrațiilor plasmatice medii de mirtazapină. Când la terapia cu mirtazapină este adăugată carbamazepina sau alt inductor al metabolizării hepatice (cum este rifampicina), poate fi necesară creșterea dozei de mirtazapină. Dacă este întrerupt tratamentul cu astfel de medicamente, poate fi necesară scăderea dozei de mirtazapină.
- Administrarea concomitentă a ketoconazolului, inhibitor puternic al CYP3A4, crește concentrația plasmatică maximă și ASC pentru 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 poate fi necesară scăderea dozei 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 niciun efect farmacocinetic relevant în tratamentul concomitent cu mirtazapină și paroxetină, amitriptilină, risperidonă sau litiu.

Copii și adolescenți

Au fost efectuate studii privind interacțiunile numai la adulți.

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 niciun efect teratogen cu relevanță clinică, totuși s-a observat toxicitate asupra dezvoltării (vezi pct. 5.3).

Datele epidemiologice au sugerat faptul că utilizarea ISRS în timpul sarcinii, în special în ultimul trimestru de sarcină, poate crește riscul de apariție a hipertensiunii pulmonare persistente la nou-născuți (HTPPNN). Deși nu au fost efectuate studii care să investigheze asocierea HTPPNN cu administrarea mirtazapinei, acest risc potențial nu poate fi exclus având în vedere mecanismul de acțiune asemănător (creșterea concentrației de serotonină).

Se impune prudență atunci când se prescrie la gravide. Dacă se utilizează Remeron SolTab 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 Remeron SolTab trebuie să fie luată ținând cont de beneficiile alăptării la sân pentru copil și de beneficiile terapiei cu Remeron SolTab pentru femeie.

Fertilitatea

Studiile non-clinice de toxicitate asupra reproducerii la animale nu au indicat niciun efect asupra fertilității.

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

Remeron SolTab are influență mică sau moderată asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Remeron SolTab poate influența concentrarea și vigilența (în special în faza inițială a tratamentului).

Pacienții trebuie să evite activitățile potențial periculoase, care necesită vigilență și o bună concentrare, cum sunt conducerea vehiculelor sau folosirea utilajelor, oricând sunt afectați.

4.8 Reacții adverse

Pacienții cu depresie prezintă o serie de simptome care sunt asociate cu afecțiunea în sine. Prin urmare, uneori este dificil de precizat care dintre simptome sunt rezultatul bolii și care apar ca urmare a tratamentului cu Remeron SolTab.

Rezumatul profilului de siguranță

Reacțiile adverse cel mai frecvent raportate, care apar la mai mult de 5% dintre pacienții tratați cu Remeron SolTab în studii clinice randomizate placebo controlate (vezi mai jos) sunt somnolență, sedare, xerostomie, creștere ponderală, creșterea apetitului alimentar, amețeală și fatigabilitate. În asociere cu tratamentul cu Remeron SolTab au fost raportate reacții adverse cutanate severe (RACS), printre care sindrom Stevens-Johnson (SSJ), necroliză epidermică toxică (NET), reacție la medicament cu eozinofilie și simptome sistemice (sindrom DRESS), dermatită buloasă și eritem polimorf (vezi pct. 4.4).

Lista tabelară a reacțiilor adverse

Toate studiile clinice randomizate placebo controlate la pacienți (incluzând și alte indicații decât tulburarea depresivă majoră), au fost evaluate pentru reacții adverse ale Remeron SolTab. Metaanaliza a evaluat 20 de studii, cu o durată planificată a tratamentului de până la 12 săptămâni, cu 1501 pacienți (134 de persoane-ani) la care s-au administrat doze de mirtazapină de până la 60 mg și 850 de pacienți (79 persoane-ani) la care s-a administrat placebo. Fazele de extensie ale acestor studii au fost excluse pentru a menține compatibilitatea cu placebo.

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

Tabel 1. Reacții adverse ale Remeron SolTab

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 (care nu poate fi estimată din datele disponibile)
<i>Tulburări hematologice și limfatice</i>					- Deprimarea funcției măduvei osoase (granulocitopenie, agranulocitoză, anemie aplastică, trombocitopenie) - Eozinofilie
<i>Tulburări endocrine</i>					- Secreție inadecvată de hormon antidiuretic - Hiperprolactinemie (și simptomele asociate galactoreea și ginecomastia) - Hiponatremie
<i>Tulburări metabolice și de nutriție</i>	- Creșterea apetitului alimentar ¹ - Creștere ponderală ¹				
<i>Tulburări psihice</i>		- Vise anormale - Confuzie - Anxietate ^{2,5} - Insomnie ^{3,5}	- Coșmaruri ² - Manie - Agitație ² - Halucinații - Agitație psihomotorie (inclusiv acatizie, hiperkinezie)	- Agresivitate	- Ideatie suicidară ⁶ - Comportament suicidar ⁶ - Somnambulism
<i>Tulburări ale sistemului nervos</i>	- Somnolență ^{1,4} - Sedare ^{1,4} - Cefalee ²	- Letargie ¹ - Amețeli - Tremor - Amnezie ⁷	- Parestezie ² - Sindromul picioarelor neliniștite - Sincopă	- Mioclonie	- Convulsii (leziuni) - Sindrom serotoninergic - Parestezie orală - Dizartrie
<i>Tulburări vasculare</i>		- Hipotensiune arterială ortostatică	- Hipotensiune arterială ²		
<i>Tulburări gastro-intestinale</i>	- Xerostomie	- Greață ³ - Diaree ² - Vărsături ² - Constipație ¹	- Hipoestezie orală	- Pancreatită	- Edeme la nivelul gurii - Hipersalivație
<i>Tulburări hepatobiliare</i>				- Creșteri ale activității transaminazelor serice	
<i>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</i>		- Exantem ²			- Sindrom Steven-Johnson - Dermatită buloasă - Eritem multiform

					- Necroză cutanată toxică - Reacție medicamentoasă cu eozinofilie și simptome sistemice (sindrom DRESS)
<i>Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv</i>		- Artralgie - Mialgie - Dorsalgie ¹			- Rabdmioliză
<i>Tulburări renale și ale căilor urinare</i>					- Retenție urinară
<i>Tulburări ale sistemului de reproducere și ale sânului</i>					- Priapism
<i>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</i>		- Edeme periferice ¹ - Fatigabilitate			- Edem generalizat - Edem localizat
<i>Investigații diagnostice</i>					- Creșterea valorilor creatinkinazei

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

² În studiile clinice aceste evenimente au apărut mai frecvent în timpul tratamentului cu placebo față de Remeron SolTab, 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 Remeron SolTab.

⁴ N.B. reducerea dozei nu determină, în general, 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 ideeație suicidară și comportament suicidar în timpul terapiei cu mirtazapină sau imediat după întreruperea tratamentului (vezi pct. 4.4).

⁷ În majoritatea cazurilor pacienții s-au recuperat după întreruperea administrării medicamentului.

În investigațiile diagnostice din studiile clinice a fost observată o creștere temporară a transaminazelor și gama-glutamilttransferazelor (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 studii clinice la copii și adolescenți: creștere ponderală, 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 la Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România
Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO

e-mail: adr@anm.ro

Website: www.anm.ro

4.9 Supradozaj

Experiența de până acum în ceea ce privește supradozajul cu Remeron SolTab 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. De asemenea, în aceste cazuri au fost raportate prelungirea QT și Torasada Vârfurilor.

Cazurile de supradozaj trebuie tratate prin administrarea tratamentului simptomatic și de susținere a funcțiilor vitale adecvate. Trebuie efectuată monitorizare ECG. Cărbunele activat sau lavajul gastric trebuie, de asemenea, luate în considerație.

Copii și adolescenți

În cazul unei supradoze la copii și adolescenți trebuie luate măsuri corespunzătoare așa cum sunt descrise pentru adulți.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Antidepresive, alte antidepresive, codul ATC: N06AX11

Mecanism de acțiune/efecte farmacodinamice

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.

Eficacitate și siguranță clinică

Activitatea antagonistă a mirtazapinei față de receptorii histaminici H₁ este asociată cu proprietățile sedative. Practic nu are activitate anticolinergică și la doze terapeutice are doar efecte limitate asupra aparatului cardiovascular (de ex. hipotensiune ortostatică).

Efectul Remeron (mirtazapină) asupra intervalului QTc a fost evaluat într-un studiu clinic randomizat, controlat, cu placebo și moxifloxacin, care a implicat 54 de voluntari sănătoși utilizând o doză obișnuită de 45 mg și o doză supra-terapeutică de 75 mg. Modelarea lineară e-max a sugerat că prelungirea intervalelor QTc a rămas sub pragul de prelungire semnificativă clinic (vezi pct. 4.4).

Copii și adolescenți

Două studii clinice dublu orb randomizate, placebo controlate la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 7 și 18 ani cu tulburare depresivă majoră (n=259) în care au fost utilizate doze flexibile în primele 4 săptămâni (15-45 mg mirtazapină) urmate de doze fixe (15, 30 sau 45 mg mirtazapină) timp de alte 4 săptămâni nu au demonstrat diferențe semnificative între mirtazapină și placebo în ceea ce privește criteriile de evaluare primar și toate cele secundare. O creștere ponderală semnificativă ($\geq 7\%$) a fost observată la 48,8% dintre subiecții tratați cu Remeron SolTab comparativ cu 5,7% în brațul placebo. Au fost, de asemenea, observate frecvent urticarie (11,8% față de 6,8%) și hipertrigliceridemie (2,9% față de 0%) au fost de asemenea observate.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

După administrarea orală de Remeron SolTab, substanța activă mirtazapina este rapid și bine absorbită (biodisponibilitatea $\approx 50\%$) atingând concentrația plasmatică maximă după aproximativ două ore. Aportul alimentar nu are nicio influență asupra farmacocineticii mirtazapinei.

Distribuire

Legarea mirtazapinei de proteinele plasmatică este de aproximativ 85%.

Metabolizare

Căile de metabolizare principale sunt demetilarea și oxidarea, urmate de conjugare. Datele *in vitro* utilizând microzomi hepatici umani indică faptul că izoenzimele CYP2D6 și CYP1A2 ale citocromului P450 sunt implicate în formarea metabolitului 8-hidroxi al mirtazapinei, în timp ce CYP3A4 este considerată a fi responsabilă de formarea metabolizilor N-dimetil și N-oxid. Metabolitul dimetil este activ farmacologic și pare a avea același profil farmacocinetic ca substanța de bază.

Eliminare

Mirtazapina este metabolizată în proporție mare și eliminată pe cale urinară și prin materiile fecale după câteva zile. Timpul mediu de înjumătățire plasmatică prin eliminare este de 20-40 de ore; timpi de înjumătățire mai mari de până la 65 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 după 3-4 zile, după care nu mai există acumulare.

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

Linearitate/Non-linearitate

Remeron SolTab prezintă o rată farmacocinetică lineară în intervalul dozelor recomandate.

Populații speciale

Eliminarea Remeron SolTab poate fi scăzută ca rezultat al afectării funcției hepatice sau renale.

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, toxicitatea după doze repetate, genotoxicitatea, potențial carcinogenic, toxicitate asupra funcției de reproducere și a dezvoltării. 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 terapeutică maximă la om, a existat o creștere a pierderii postimplantare, 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 leziuni cromozomiale și ale ADN. 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

Sfere de zahăr
Hipromeloză
Povidonă K30
Stearat de magneziu
Copolimer butilmetacrilat bazic/Aspartam (E 951)
Acid citric anhidru
Cros-povidonă (tip A)
Manitol (E 421)
Celuloză microcristalină
Aromă de portocală naturală și artificială (Nr. SN027512)
Hidrogenocarbonat de sodiu

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra în ambalajul original, pentru a fi protejat de lumină și umiditate

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Blister perforat pentru eliberarea unei cantități dozate, rigid, ușor de desfăcut, securizat pentru copii, format din folie de aluminiu laminat și folie de plastic (PVC, PA, poliester) sudate la o folie de hârtie aluminiu laminat acoperită cu un lac pentru sigilare la cald.

Folia de plastic conține: PVC (clorură de polivinil), poliamidă și poliester.

Fiecare blister conține 6 comprimate orodispersabile. Următoarele mărimi de ambalaj sunt disponibile pentru fiecare concentrație: 6 (1x6), 18 (3x6), 30 (5x6), 48 (8x6) și 96 (16x6) comprimate orodispersabile.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Fără cerințe speciale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

ORGANON BIOSCIENCES S.R.L.

Strada Av. Popișteanu, Nr. 54A, Expo Business Park,
Clădirea 2, Birou 306 și Birou 307, Etaj 3, Sectorul 1,
București, România

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

5746/2013/01-02-03-04-05

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Reînnoirea autorizației - August 2013

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Februarie 2023