

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Pharmataz 30 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat filmat conține mirtazapină 30 mg.

Excipient cu efect cunoscut : Fiecare comprimat filmat conține lactoză 203,6 mg (sub formă de monohidrat).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimate filmate, ovale, biconvexe, de culoare brună, cu câte o linie de divizare pe ambele fețe și marcate cu „I” pe una din fețe.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Tratamentul episoadelor depresive majore.

4.2 Doze și mod de administrare

Adulți

Doza zilnică eficientă este de obicei cuprinsă între 15 și 45 mg; doza inițială este de 15 sau 30 mg. Efectele mirtazapinei apar în general după 1-2 săptămâni de tratament. Tratamentul cu o doză adecvată trebuie să determine un răspuns terapeutic pozitiv în interval de 2-4 săptămâni. În cazul unui răspuns insuficient, doza poate fi crescută până la doza maximă. 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 supraveghere atentă pentru obținerea unui răspuns sigur și satisfăcător.

Copii și adolescenți cu vârsta mai mică de 18 ani

Pharmataz nu trebuie utilizat la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani deoarece eficacitatea nu a fost demonstrată în două studii clinice pe termen scurt (vezi pct. 5.1) și datorită obiecțiilor privind siguranța (vezi pct. 4.4, 4.8 și 5.1).

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 Pharmataz 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 Pharmataz 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 prin urmare este adecvată administrarea mirtazapinei o dată pe zi. Este de preferat administrarea într-o singură doză, seara la culcare. De asemenea, mirtazapina poate fi administrată în două prize (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.

Pacienții cu depresie trebuie tratați pentru o perioadă suficientă de timp, de cel puțin 6 luni, până la remiterea totală a simptomelor.

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

4.3 Contraindicații

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

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

Pharmataz nu trebuie utilizat în tratamentul copiilor și adolescenților cu vârsta sub 18 ani. Comportamente asociate cu suicidul (tentativă de suicid și ideea suicidară) și ostilitate (predominant agresiune, comportament opozițional și furie) au fost observate mai frecvent în studiile clinice la copiii și adolescenții tratați cu antidepresive comparativ cu cei tratați cu placebo. Dacă, pe baza necesității clinice, este luată totuși decizia de tratament, pacientul trebuie atent monitorizat pentru apariția simptomelor de suicid. În plus, lipsesc datele de siguranță pe termen lung la 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 ideea 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 ideea suicidară anterior inițierii tratamentului prezintă un risc mai accentuat de ideea suicidară sau tentativă de suicid, trebuind să fie monitorizați cu atenție pe parcursul tratamentului. Rezultatele unei meta-analize a anumitor studii clinice controlate cu 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 ideea 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 de Pharmataz.

Deprimarea funcției măduvei osoase

La pacienții în tratament cu mirtazapină, a fost raportată deprimarea funcției măduvei hematogene, manifestată de obicei prin 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 curant trebuie să fie atent la apariția de simptome precum febră, dureri în gât, stomatită sau alte semne de infecție; când apar astfel de simptome, tratamentul trebuie întrerupt și trebuie efectuată hemoleucograma.

Icter

Dacă apare icter, tratamentul trebuie întrerupt.

Situații care necesită supraveghere

Stabilirea cu prudență a dozelor, precum și monitorizarea atentă 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, tratamentul cu Pharmataz 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 mg mirtazapină, clearance-ul mirtazapinei a scăzut cu aproximativ 35 % la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată, comparativ cu subiecții cu funcție hepatică normală. Concentrația plasmatică medie a mirtazapinei a crescut cu aproximativ 55 %.
- insuficiență renală: după o doză orală unică de 15 mg mirtazapină, la pacienții cu insuficiență renală moderată (clearance-ul creatininei < 40 ml/min) și severă (clearance-ul creatininei ≤ 10 ml/min) clearance-ul mirtazapinei a scăzut cu aproximativ 30 %, respectiv cu 50 %, comparativ cu subiecții sănătoși. Concentrația plasmatică medie a mirtazapinei a crescut cu aproximativ 55 %, respectiv cu 115 %. La pacienții cu insuficiență renală ușoară (clearance-ul creatininei < 80 ml/min) nu au fost observate diferențe semnificative comparativ cu grupul de control.
- afecțiuni cardiace cum ar fi tulburările de conducere, angina pectorală și infarctul miocardic recent, când trebuie luate măsuri de precauție uzuale și trebuie administrate cu atenție medicamentele concomitente.
- hipotensiune arterială
- diabet zaharat: la pacienții cu diabet zaharat antidepresivele pot influența controlul glicemiei. Poate fi necesară ajustarea dozelor de insulină și/sau a antidiabeticelor orale și se recomandă o monitorizare strictă a glicemiei.

Similar altor antidepresive, trebuie luate în considerare următoarele:

- agravarea simptomelor psihotice poate să apară în cazul administrării antidepresivelor la pacienții cu schizofrenie sau alte tulburări psihotice; pot fi intensificate gândurile paranoide.
- când este tratată faza depresivă a tulburării afective 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 determina uneori apariția simptomelor sindromului de întrerupere. Majoritatea reacțiilor de întrerupere sunt ușoare și autolimitative. Printre diversele simptome de întrerupere, cel 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 treptată a tratamentului cu mirtazapină.
- se recomandă prudență la pacienții cu tulburări de micțiune precum hipertrofia de prostată și la pacienții cu glaucom acut cu unghi închis și presiune intraoculară crescută (deși nu sunt de așteptat probleme deoarece Pharmataz 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 pacienții 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, schimbări ale statusului mental care includ confuzie, iritabilitate și agitație extremă cu evoluție către delir și comă. Din experiența după punerea pe piață se pare că sindromul serotoninergic apare foarte rar la pacienții tratați cu mirtazapină în monoterapie (vezi pct. 4.8).

Pacienți vârstnici

Pacienții vârstnici sunt deseori mai sensibili, în special în ceea ce privește reacțiile adverse ale antidepresivelor. În timpul experienței clinice cu mirtazapină, 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 tratamentului cu un inhibitor de 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, similar cu ISRS, administrarea concomitentă cu alte substanțe serotoninergice (L-triptofan, triptani, tramadol, linezolid, ISRS, venlafloxină, litiu și preparate care conțin sunătoare – *Hypericum Perforatum*) poate determina apariția efectelor serotoninergice (sindrom serotoninergic: vezi pct. 4.4). Se recomandă prudență și este necesară o monitorizare clinică atentă în cazul administrării concomitente a acestor substanțe cu mirtazapina.
- mirtazapina poate amplifica proprietățile sedative ale benzodiazepinelor și a altor sedative (în special majoritatea antipsihoticelor, antagoniști antihistaminici H1, opiacee). Trebuie avută grijă în cazul prescrierii acestor produse în asociere cu mirtazapina.
- mirtazapina poate amplifica efectul de deprimare al SNC al alcoolului etilic. Prin urmare pacienții trebuie sfătuiți să evite consumul băuturilor alcoolice în timpul tratamentului cu mirtazapină.
- administrarea mirtazapinei în doză de 30 mg, o dată pe zi determină creșteri mici, dar semnificative statistic, ale raportului normalizat internațional (INR) la subiecții tratați cu warfarină. Deoarece în cazul administrării unei doze mai mari de mirtazapină nu poate fi exclus un efect mai pronunțat, se recomandă monitorizarea INR-ului în cazul tratamentului concomitent al warfarinei cu mirtazapina.

Interacțiuni farmacocinetice

- carbamazepina și fenitoina, inductori ai CYP3A4, cresc clearance-ul mirtazapinei de aproape două ori, ceea ce determină o scădere cu 60 %, și respectiv cu 45 %, a concentrațiilor plasmatice medii ale mirtazapinei. În cazul asocierii carbamazepinei sau a oricărui alt inductor al metabolizării hepatice (cum este rifampicina) la terapia cu mirtazapină, poate fi necesară creșterea dozei de mirtazapină. Dacă tratamentul cu astfel de medicamente este întrerupt, poate fi necesară reducerea dozei de mirtazapină.
- administrarea concomitentă a ketoconazolului, inhibitor puternic al CYP3A4, crește concentrația plasmatică maximă și ASC ale mirtazapinei cu aproximativ 40 % și respectiv 50 %.
- în cazul asocierii cimetidinei (inhibitor slab al CYP1A2, CYP2D6 și CYP3A4) cu mirtazapina, concentrația plasmatică medie de mirtazapină poate crește cu mai mult de 50 %. Este necesară prudență și poate fi necesară reducerea dozei în cazul administrării concomitente a mirtazapinei cu inhibitori puternici ai CYP3A4, inhibitori de protează HIV, antifungice azolice, eritromicină, cimetidină sau nafazodonă.

- studiile de interacțiuni nu au indicat anumite efecte farmacocinetice relevante în cazul tratamentului concomitent de mirtazapină cu paroxetină, amitriptilină, risperidonă sau litiu.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Datele limitate privind utilizarea mirtazapinei la femeile gravide nu au indicat un risc crescut de malformații congenitale. Studiile la animale nu au arătat efecte teratogene cu semnificație clinică, cu toate că s-a observat toxicitate asupra dezvoltării (vezi pct. 5.3).

Date epidemiologice au sugerat că utilizarea ISRS în sarcină, în special în ultima parte a acesteia, poate crește riscul de apariție a hipertensiunii arteriale pulmonare persistente la nou-născut (HPPN).

Deși nu există studii care să fi investigat asocierea între HPPN la nou născut și tratamentul cu mirtazapină, acest risc potențial nu poate fi exclus luându-se în considerare mecanismul de acțiune înrudit (creșterea concentrațiilor de serotonină).

Se recomandă precauție în cazul prescrierii la femeia gravidă. Dacă Pharmataz este utilizat până la, sau cu scurt timp înaintea nașterii, se recomandă monitorizarea postnatală a nou-născutului pentru a detecta efectele posibile ale întreruperii tratamentului.

Studiile la animale și datele limitate disponibile la om au arătat că mirtazapina se excretă în laptele matern doar în cantități foarte mici. Decizia de a continua/întrerupe alăptarea sau de a continua/întrerupe tratamentul cu Pharmataz trebuie luată în funcție de beneficiile alăptării la sân pentru copil și de beneficiile tratamentului cu Pharmataz pentru mamă.

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

Pharmataz are influență mică sau moderată asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Pharmataz 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, atunci când sunt afectați.

4.8 Reacții adverse

Pacienții depresivi prezintă o serie de simptome asociate bolii de fond. De aceea, uneori este dificil de diferențiat care dintre simptome sunt rezultatul bolii și care sunt datorită tratamentului cu mirtazapină.

În studiile clinice randomizate controlate placebo (vezi mai jos), reacțiile adverse cel mai frecvent raportate, care apar la mai mult de 5% dintre pacienții tratați cu mirtazapină sunt: somnolență, sedare, xerostomie, creșterea în greutate, creșterea apetitului alimentar, amețeli și fatigabilitate.

Toate studiile clinice randomizate controlate placebo realizate la pacienți (incluzând și alte indicații decât tulburarea depresivă majoră) au fost evaluate în ceea ce privește reacțiile adverse ale mirtazapinei. În cadrul meta-analizei au fost evaluate 20 de studii, cu o durată planificată a tratamentului de până la 12 săptămâni, incluzând 1501 pacienți (134 de persoane ani) tratați cu doze de mirtazapină de până la 60 mg și 850 pacienți (79 de persoane ani) care au primit placebo. Fazele de extensie ale acestor studii au fost excluse pentru a menține comparabilitatea cu tratamentul placebo.

Tabelul 1 prezintă clasificarea incidenței 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 care nu pot fi estimate din studiile clinice randomizate controlate placebo realizate la pacienți, au fost clasificate „cu frecvență necunoscută”.

Tabelul 1: Reacții adverse ale mirtazapinei

Clasificarea pe	Foarte	Frecvente	Mai puțin	Rare	Frecvență
-----------------	--------	-----------	-----------	------	-----------

sisteme și aparate	frecvente ($\geq 1/10$)	($\geq 1/100$ to <1/10)	frecvente ($\geq 1/1,000$ to <1/100)	($\geq 1/10,000$ to <1/1,000)	necunoscută
<i>Tulburări hematologice și limfatice</i>					Supresia măduvei hematogene (granulocitopenie, agranulocitoză, anemie aplastică, trombocitopenie) Eozinofilie
<i>Tulburări ale sistemului nervos</i>	Somnolență ^{1,4} Sedare ^{1,4} Cefalee ²	Letargie ¹ Amețeli Tremor	Parestezii ² Sd. picioarelor neliniștite Sincopă	mioclonii	Convulsii Sindrom serotoninergic Parestezii orale Dizartrie
<i>Tulburări gastrointestinale</i>	Xerostomie	Greață ³ Diaree ² Vărsătură ²	Hipoestezie orală	Pancreatită	Edem oral Creșterea salivăției
<i>Tulburări renale și ale căilor urinare</i>					Retenție urinară
<i>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</i>		Exantem ²			Sd. Stevens-Johnson, Epidermoliză toxică necrotică, eritem multiform, epidermoliza buloasă
<i>Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv</i>		Artralгии mialгии Lombalгии ¹			Rabdomioliză
<i>Tulburări metabolice și de nutriție</i>	Creștere în greutate ¹ Creșterea apetitului ¹				Hiponatriemie
<i>Tulburări vasculare</i>		Hipotensiune ortostatică	Hipotensiune ²		
<i>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</i>		Edeme periferice ¹ Fatigabilitate			Somnambulism
<i>Tulburări hepatobiliare</i>				Creșterea nivelului seric al transaminazelor	

<i>Tulburări psihice</i>		Vise anormale Confuzie Anxietate ^{2, 5} Insomnie ^{3, 5}	Coșmaruri ² Manie Agitație ² Halucinații Agitație psihomotorie (incl. acatisie, hiperkinezie)	Agresivitate	Ideație suicidară ⁶ Comportament suicidar ⁶
<i>Investigații diagnostice</i>					Creșterea valorilor creatin kinazei
<i>Tulburări endocrine</i>					Secreție inadecvată de hormon antidiuretic

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

⁴ NB reducerea dozei în general nu determină diminuarea somnolenței/sedării dar poate compromite eficacitatea antidepresivă.

⁵ De obicei, în timpul tratamentului cu antidepresive poate să apară sau se pot agrava anxietatea și insomnia (care pot fi simptome ale depresiei). În timpul tratamentului cu mirtazapină a fost raportată apariția sau agravarea anxietății și insomniei.

⁶ În timpul sau la scurt timp după întreruperea tratamentului cu mirtazapină au fost raportate cazuri de ideație suicidară și comportamente de tip suicidar (vezi pct. 4.4).

În cadrul investigațiilor de laborator din studiile clinice s-a observat creșterea tranzitorie a transaminazelor și a gamaglutamiltransferazelor (totuși reacțiile adverse asociate nu au fost semnificativ statistic mai frecvente comparativ cu placebo).

Copii și adolescenți

În studii clinice la copii și adolescenți au fost observate frecvent următoarele reacții adverse: 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

Experiența acumulată până în prezent referitoare la supradozajul cu mirtazapină în monoterapie arată că simptomele sunt, de obicei, ușoare. A fost raportată deprimarea activității sistemului nervos central cu dezorientare și sedare prelungită, asociată cu tahicardie și hipertensiune sau hipotensiune arterială. Cu toate acestea, există posibilitatea unor evoluții mai grave (inclusiv cazuri de deces) la doze mult mai mari decât doza terapeutică în special în cazul supradozajului polimedicamentos.

Cazurile de supradozaj trebuie să primească tratament adecvat simptomatic și terapie de susținere a funcțiilor vitale. De asemenea, trebuie luate în considerare cărbunele activat sau lavajul gastric.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

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

Mirtazapina este un antagonist alfa₂-presinaptic cu acțiune centrală, care mărește neurotransmisia noradrenergică și serotonergică centrală. Creșterea neurotransmisiei serotonergice este mediată specific prin intermediul receptorilor 5-HT₁, deoarece receptorii 5-HT₂ și 5-HT₃ sunt blocați de către mirtazapină. Se presupune că ambii enantiomeri ai mirtazapinei contribuie la activitatea antidepresivă, enantiomerul S(+) prin blocarea receptorilor α₂ și 5-HT₂ și enantiomerul R(-) prin blocarea receptorilor 5-HT₃.

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

Copii și adolescenți

În două studii randomizate, dubl-orb, placebo-controlate, nu au fost observate diferențe semnificative între mirtazapină și placebo privind obiectivele primare și toate obiectivele secundare în două studii clinice randomizate, de tip dublu-orb, controlate cu placebo, la copii și adolescenți cu vârsta între 7 și 18 ani, cu tulburare depresivă majoră (n= 259), utilizând o doză flexibilă în primele 4 săptămâni (15-45 mg mirtazapină), urmată de o doză fixă (15, 30 sau 45 mg mirtazapină) în următoarele 4 săptămâni. S-a observat o creștere semnificativă în greutate (≥7%) la 48,8% dintre subiecții tratați cu mirtazapină comparativ cu 5,7% în brațul cu placebo. Au fost de asemenea observate fervent urticarie (11,8% versus 6,8%) și hipertrigliceridemie (2,9% versus 0%).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

După administrare pe cale orală, substanța activă mirtazapina este rapid și bine absorbită (biodisponibilitate de aproximativ 50%), realizând concentrația plasmatică maximă după aproximativ 2 ore de la administrare. Legarea mirtazapinei de proteinele plasmatică este de aproximativ 85%. Timpul de înjumătățire plasmatică mediu prin eliminare este de 20-40 ore; valori mai mari ale timpilor de înjumătățire de până la 65 ore au fost evidențiate ocazional iar valori mai mici au fost observate la bărbații mai 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 lineară în intervalul de doze recomandat.

Consumul de alimente nu are influență asupra profilului farmacocinetic al 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 metabolitilor 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 realizate la șobolani și iepuri 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 post-implantare, scăderea greutateii la naștere a puilor și reducerea supraviețuirii puilor în primele trei zile de lactație la șobolan.

Mirtazapina nu a fost genotoxică într-o serie de teste de evidențiere a mutațiilor genetice sau a defectelor cromozomiale și ale ADN-ului. Tumorile glandei tiroide evidențiate într-un studiu de carcinogenitate la șobolan și neoplasmul hepatic evidențiate într-un studiu 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
Dioxid de siliciu coloidal anhidru
Croscarmeloză sodică
Stearat de magneziu

Film

Hipromeloză 6 cp
Dioxid de titan (E171)
Macrogol 8000
Oxid roșu de fer (E 172)
Oxid galben de fer (E 172)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cutie cu 2 blistere din PVC/Al, a câte 14 comprimate filmate.
Cutie cu 3 blistere din PVC/Al, a câte 10 comprimate filmate.
Cutie cu 6 blistere din PVC/Al, a câte 10 comprimate filmate.
Cutie cu 9 blistere din PVC/Al, a câte 10 comprimate filmate.
Cutie cu 10 blistere din PVC/Al, a câte 10 comprimate filmate.
Cutie cu un flacon din PP a 28 comprimate filmate.
Cutie cu un flacon din PP a 30 comprimate filmate.
Cutie cu un flacon din PP a 60 comprimate filmate.
Cutie cu un flacon din PP a 90 comprimate filmate.
Cutie cu un flacon din PP a 100 comprimate filmate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Fără cerințe speciale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

TEVA B.V.
Swensweg 5, 2031GA Haarlem, Olanda

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

9820/2017/01-10

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: Decembrie 2006

Data ultimei reînnoiri a autorizației: Martie 2017

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Aprilie, 2018

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