

## REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

### 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Zulin 30 mg comprimate orodispersabile

### 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat orodispersabil conține mirtazapină 30 mg.

Excipient cu efect cunoscut: aspartam 6 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat orodispersabil.

Comprimate orodispersabile rotunde, de culoare albă până la aproape albă, imprimate cu “37” pe una din fețe, iar pe cealaltă față cu “A” și o margine circulară.

### 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 de inițiere 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 inducă 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 întrerupt.

##### Vârstnici

Doza recomandată este aceeași ca pentru adulți. La pacienții vârstnici, creșterea dozei trebuie efectuată sub atenta supraveghere, pentru obținerea unui răspuns adecvat și în condiții de siguranță.

##### Copii și adolescenți

Zulin 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 Zulin 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 Zulin 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).

#### Mod de administrare

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

Comprimatele trebuie administrate oral. Comprimatul se dezintegrează rapid și poate fi înghițit fără apă.

Este de preferat ca tratamentul să fie continuat până când pacientului îi dispar complet simptomele, timp de 4-6 luni.

Se recomandă întreruperea treptată a tratamentului cu mirtazapină pentru evitarea simptomelor de întrerupere (vezi pct. 4.4).

### **4.3 Contraindicații**

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

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

#### Copii și adolescenți

Zulin nu trebuie utilizat în tratamentul copiilor și adolescenților cu vârsta sub 18 ani. Comportamente asociate cu suicidul (tentativă de suicid și ideeație suicidară) și ostilitate (predominant agresivitate, comportament opozițional și furie) au fost mai frecvent observate în studiile clinice la copii și adolescenți tratați cu antidepresive comparativ cu cei tratați cu placebo. Dacă, pe baza necesității clinice, 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 anumitor studii 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.

Având în vedere riscul de suicid, în special la inițierea tratamentului, trebuie să-i fie încredințate pacientului numai un număr limitat de comprimate orodispersabile de Zulin

#### Deprimarea funcției măduvei osoase

Deprimarea măduvei osoase, apărând de obicei sub formă de granulocitopenie sau agranulocitoză, a fost raportată în timpul tratamentului cu Zulin. Agranulocitoza reversibilă a fost raportată ca o apariție rară în studiile clinice cu mirtazapina. În perioada de după punerea pe piață a mirtazapina au fost raportate cazuri foarte rare de agranulocitoză, majoritatea reversibile, uneori letale. Aproape toate cazurile letale au fost la pacienții cu vârsta de peste 65 ani. Medicul trebuie să fie atent la apariția de simptome ca febra, 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

Este necesară o stabilire atentă a dozei, precum și o monitorizare periodică la pacienții cu:

- epilepsie sau sindrom organic cerebral: deși experiența clinică indică rare crize epileptice în timpul tratamentului cu mirtazapină, similar altor antidepresive, tratamentul cu mirtazapină trebuie inițiat cu precauție la pacienți cu antecedente de crize convulsive. Tratamentul trebuie întrerupt la orice pacient la care apar convulsii, sau dacă frecvența convulsiilor crește.
- 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 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, clearance-ul mirtazapinei a scăzut cu aproximativ 30% și 50% la pacienții cu insuficiență renală moderată (clearance-ul creatininei < 40 ml/min), respectiv severă (clearance-ul creatininei < 10 ml/min), comparativ cu subiecții cu funcție renală normală. 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, de exemplu tulburări de conducere, angină pectorală și infarct miocardic recent, care necesită precauții uzuale în cazul utilizării concomitente a altor medicamente;
- 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 avute în vedere următoarele:

- Agravarea simptomelor psihotice poate apărea când antidepresivele sunt administrate la pacienții cu schizofrenie sau alte tulburări psihotice; pot fi intensificate ideile 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.
- Cu toate că mirtazapina nu produce dependență, experiența de după punerea pe piață arată că întreruperea bruscă a tratamentului după o administrare timp îndelungat poate produce uneori simptome de întrerupere. Majoritatea acestor reacții sunt ușoare și autolimitate. Printre simptomele diverse ale sindromului de întrerupere, au fost raportate cel mai frecvent amețeli, agitație, anxietate, cefalee și greață. Cu toate că au fost raportate ca simptome de întrerupere, trebuie considerată și posibilitatea că simptomele pot fi legate de boala de bază a pacientului. Așa cum se recomandă și la pct. 4.2, tratamentul cu mirtazapină va fi întrerupt gradat.
- Este necesară prudență la pacienții cu tulburări de micțiune, ca în cazul hipertrofiei de prostată și la pacienții cu glaucom acut cu unghi închis și presiune intraoculară crescută (deși există șanse mici datorită acțiunii anticolinergice slabe a Zulin).

#### Sindrom serotoninergic

Interacțiunea cu substanțele active serotoninergice: sindromul serotoninergic poate apărea când inhibitorii selectivi ai recaptării serotoninei (ISRS) sunt utilizați concomitent cu alte substanțe active serotoninergice (vezi pct. 4.5). Simptome ale sindromului serotoninergic pot fi hipertermie, rigiditate, mioclonii, instabilitate a sistemului nervos vegetativ cu posibile variații rapide ale parametrilor vitali, modificări ale statusului mental 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 mirtazapină în monoterapie (vezi punctul. 4.8).

#### Pacienți vârstnici

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

#### Aspartam

Zulin conține aspartam, o sursă de fenilalanină. Poate fi dăunător pentru pacienții cu fenilcetonurie.

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

#### *Interacțiuni farmacodinamice*

- Mirtazapina nu trebuie administrată concomitent cu inhibitori de monoaminoxidază (IMAO) sau timp de două săptămâni după întreruperea terapiei cu IMAO. Similar, trebuie așteptat aproximativ două săptămâni pentru tratamentul cu IMAO la pacienții tratați cu mirtazapină. În plus, ca în cazul ISRS, administrarea concomitentă cu alte medicamente serotoninergice (L-triptofan, triptani, tramadol, linezolid, ISRS, venlafaxin, litiu și preparate cu sunătoare – *Hypericum perforatum* poate duce la apariția efectelor asociate serotoninei (sindrom serotoninergic; vezi pct. 4.4). Se recomandă precauție și monitorizare clinică atentă atunci când aceste medicamente sunt asociate cu mirtazapina.
- Mirtazapina poate crește proprietățile sedative ale benzodiazepinelor și ale altor sedative (în special majoritatea antipsihoticelor, antagoniștii histaminergici H<sub>1</sub>, opiacee). Se recomandă precauție când sunt prescrise astfel de medicamente împreună cu mirtazapina.
- Mirtazapina poate crește efectul alcoolului de deprimare a SNC. Prin urmare, pacienții trebuie sfătuiți să evite băuturile alcoolice în timpul tratamentului cu mirtazapină.
- Mirtazapina în 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 utilizării concomitente a 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 cu 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 este 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 ale mirtazapinei cu aproximativ 40%, respectiv 50%. Se recomandă prudență la administrarea concomitentă de inhibitori puternici ai CYP3A4, inhibitori de protează, antifungice azolice, eritromicină sau nefazodonă.
- Nu sunt așteptate interacțiuni farmacocinetice semnificative între mirtazapină și alte substanțe active psihotrope, deoarece majoritatea substanțelor active psihotrope sunt metabolizate de multiple izoenzime ale citocromului P450 (CYP) și o cale metabolică o va compensa pe alta în cazul inhibării uneia sau mai multor izoenzime CYP. Mirtazapina nu induce sau inhibă semnificativ izoenzimele CYP.
- Studiile de interacțiune nu au arătat niciun efect farmacocinetic relevant în cazul administrării concomitente a mirtazapinei cu paroxetină, amitriptilină, risperidonă sau litiu.

#### Copii și adolescenți

Au fost efectuate studii privind interacțiunile numai la adulți.

#### **4.6. Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

##### Sarcina

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 a hipertensiunii arteriale pulmonare persistente la nou-născut. 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).

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). Medicamentul nu trebuie prescris decât cu prudență la gravidă. Dacă se utilizează Zulin 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 Zulin trebuie să fie luată ținând cont de beneficiile alăptării la sân pentru copil și de beneficiile terapiei cu Zulin 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**

Zulin are influență mică sau moderată asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Zulin 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.

#### **4.8 Reacții adverse**

Pacienții cu depresie prezintă un număr de simptome care sunt asociate bolii de fond. De aceea, uneori este dificil să se diferențieze simptomele care se datorează afecțiunii de bază de cele care sunt determinate de tratamentul cu mirtazapină.

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

Toate studiile clinice randomizate controlate cu placebo la pacienți (incluzând și alte indicații decât tulburarea depresivă majoră), au fost evaluate pentru reacțiile adverse ale Zulin. S-a efectuat o meta-analiză a 20 de studii, cu o durată planificată a tratamentului de până la 12 săptămâni, cu 1501 de pacienți (134 de persoane-ani) cărora li s-au administrat doze de mirtazapină de până la 60 mg și la 850 de pacienți (79 persoane-ani) cărora li s-a administrat placebo. Fazele de prelungire ale acestor studii au fost excluse pentru a menține comparația cu placebo.

Tabelul 1 arată incidența pe categorii a reacțiilor adverse care au apărut în studiile clinice mai frecvent semnificativ statistic în timpul tratamentului cu mirtazapină comparativ cu placebo, și la care s-au adăugat reacțiile adverse raportate spontan. Frecvențele reacțiilor adverse raportate spontan sunt bazate pe rata de raportare a respectivelor evenimente în studiile clinice. Frecvențele reacțiilor adverse

raportate spontan fără corespondent în studiile clinice randomizate controlat cu placebo la pacienți au fost clasificate ca „frecvență necunoscută”.

Tabel 1. Reacții adverse ale Zulin

<b>Aparate, sisteme și organe</b>	<b>Foarte frecvente (≥1/10)</b>	<b>Frecvente (≥1/100 și &lt;1/10)</b>	<b>Mai puțin frecvente (≥1/1000 și &lt;1/100)</b>	<b>Rare (≥1/10000 și &lt;1/1000)</b>	<b>Cu frecvență necunoscută</b>
<i>Investigații diagnostice</i>	<sup>1</sup> Greutate crescută				
<i>Tulburări hematologice și limfatice</i>					Deprimarea funcției măduvei osoase hematogene (granulocitopenie, agranulocitoză, anemie aplastică, trombocitopenie) Eozinofilie
<i>Tulburări ale sistemului nervos</i>	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 Sincopă	Mioclonie	Convulsii Sindrom serotoninergic Parestezie orală
<i>Tulburări gastro-intestinale</i>	Xerostomie	Greață <sup>3</sup> Diaree <sup>2</sup> Vărsături <sup>2</sup>	Hipoestezie orală	Pancreatită	Edem la nivelul gurii
<i>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</i>		Exantem <sup>2</sup>			
<i>Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv</i>		Artralgie Mialgie Dorsalgie <sup>1</sup>			
<i>Tulburări metabolice și de nutriție</i>	Creșterea apetitului alimentar <sup>1</sup>				Hiponatremie
<i>Tulburări vasculare</i>		Hipotensiune arterială ortostatică	Hipotensiune arterială <sup>2</sup>		
<i>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</i>		Edem periferic <sup>1</sup> Astenie			
<i>Tulburări hepatobiliare</i>				Creșterea activității transaminazelor serice	
<i>Tulburări psihice</i>		Vise anormale Confuzie Anxietate <sup>2,5</sup> Insomnie <sup>3,5</sup>	Coșmaruri <sup>2</sup> Manie Agitație <sup>2</sup> Halucinații Neliniște Psihomototie,		Ideație suicidară <sup>6</sup> Comportament suicidar <sup>6</sup>

			(inclusive acatizie, hiperchinezie)		
<i>Tulburări endocrine</i>					Secreție inadecvată de hormon antidiuretic

<sup>1</sup> în studiile clinice aceste evenimente au apărut statistic semnificativ mai frecvent în timpul tratamentului cu mirtazaină, 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 gama-glutamyltransferazelor (totuși evenimentele adverse asociate nu au fost raportate statistic semnificativ mai frecvent pentru Zulin decât pentru 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 la

Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478 – RO

Tel: + 4 0757 117 259

Fax: + 4 0213 163 497

e-mail: [adr@anm.ro](mailto:adr@anm.ro)

#### **4.9 Supradozaj**

Experiența acumulată până în prezent referitoare la supradozajul cu mirtazapină administrată în monoterapie indică faptul că simptomele sunt, de obicei, ușoare. A fost raportată deprimarea sistemului nervos central, cu dezorientare și sedare prelungită, asociată cu tahicardie și hiper- sau hipotensiune arterială ușoară. Cu toate acestea, există posibilitatea unor evoluții mai grave (inclusiv deces) la doze mult mai mari decât doza terapeutică, în special în cazurile de supradozaj polimedamentos.

Cazurile de supradozaj trebuie să beneficieze de tratamente adecvate simptomatice și de susținere a funcțiilor vitale. Trebuie, de asemenea, să se ia în considerare utilizarea cărbunelui activat și a lavajului gastric.

#### 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: alte antidepresive, codul ATC: N06AX11.

#### Mecanism de acțiune/efecte farmacodinamice

Mirtazapina este un antagonist- $\alpha_2$  presinaptic activ central, care favorizează neurotransmisia centrală noradrenergică și serotoninergică. Creșterea neurotransmisiei serotoninergice este mediată specific prin receptorii 5-HT<sub>1</sub>, deoarece mirtazapina blochează atât receptorii 5-HT<sub>2</sub> cât și receptorii 5-HT<sub>3</sub>. 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. Se poate considera că practic nu are activitate anticolinergică la doze terapeutice.

### **5.2 Proprietăți farmacocinetice**

#### Absorbție

După administrarea orală de mirtazapină, substanța activă este rapid și bine absorbită (biodisponibilitatea  $\approx$  50 %) atingând concentrația plasmatică maximă după aproximativ două ore. Ingestia de alimente nu are efect asupra farmacocineticii mirtazapinei.

#### Distribuție

Legarea mirtazapinei de proteinele plasmatică este de aproximativ 85%.

#### Metabolizare

Căile principale de biotransformare sunt demetilarea și oxidarea, urmate de conjugare. Datele *in vitro* de la microzomii 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.

#### Eliminare

Mirtazapina este metabolizată în proporție mare și eliminată pe cale urinară și prin fecale în câteva zile. Timpul mediu de înjumătățire plasmatică prin eliminare este de 20-40 de ore; timpi de înjumătățire plasmatică mai mari de până la 65 de ore au fost înregistrați ocazional, iar timpi de înjumătățire plasmatică mai mici au fost observați la bărbații tineri. Timpul de înjumătățire plasmatică 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.

#### Liniaritate/Non-liniaritate

Mirtazapina prezintă o farmacocinetică liniară în limita dozelor recomandate.

#### Populații speciale

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

### **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, carcinogenitatea sau genotoxicitatea. Nu au fost observate efecte teratogene la șobolani și iepuri, în cadrul studiilor privind toxicitatea asupra funcției de reproducere. La expuneri sistemice de două ori mai mari comparativ cu expunerea maximă la om, s-a constatat o creștere a numărului pierderilor embrionilor post-nidare, o scădere a greutateii corporale la naștere și o reducere a duratei de supraviețuire a puilor pe timpul primelor trei zile de alăptare, 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 constatate în cadrul unui studiu de

carcinogenitate la șobolan și neoplasmelor hepatice constatate în cadrul unui studiu de carcinogenitate la șoarece, sunt considerate ca fiind răspunsuri, non-genotoxice, cu specificitate de specie, asociate cu tratamentul pe termen lung cu doze mari de inductori ai enzimelor hepatice.

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

#### *Intragranular*

Crospovidonă (tip B)

Manitol (E 421)

Celuloză microcristalină (Avicel PH 101)

#### *Extragranular:*

Crospovidonă (tip B)

Celuloză microcristalină (Avicel PH 112)

Aspartam (E 951)

Aromă de căpșuni și guarana (maltodextrină, propilenglicol, aromă artificială, acid acetic)

Aromă de mentă (aromă artificială, amidon de porumb modificat)

Dioxid de siliciu coloidal anhidru

Stearat de magneziu

### **6.2 Incompatibilități**

Nu este cazul

### **6.3 Perioada de valabilitate**

3 ani

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

A se păstra la temperaturi sub 25°C, în ambalajul original.

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

Cutie cu 1 blister din PA-AL-PVC/Al-poliester-hârtie a câte 6 comprimate orodispersabile.

Cutie cu 5 blistere din PA-AL-PVC/Al- poliester-hârtie a câte 6 comprimate orodispersabile.

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

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

Fără cerințe speciale.

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

Antibiotice SA

Str. Valea Lupului, nr. 1, 707410, Iași

România

## **8. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

11586/2019/01-02

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

Data ultimei reînnoiri a autorizației: Martie 2019

**10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Martie 2019