

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Mirtazapina Pfizer 15 mg compresse orodispersibili  
Mirtazapina Pfizer 30 mg compresse orodispersibili  
Mirtazapina Pfizer 45 mg compresse orodispersibili

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa orodispersibile da 15 mg di Mirtazapina Pfizer contiene 15 mg di mirtazapina.  
Ogni compressa orodispersibile da 30 mg di Mirtazapina Pfizer contiene 30 mg di mirtazapina.  
Ogni compressa orodispersibile da 45 mg di Mirtazapina Pfizer contiene 45 mg di mirtazapina.

Eccipiente(i) con effetti noti:

Ogni compressa orodispersibile da 15 mg di Mirtazapina Pfizer contiene 3 mg di aspartame.  
Ogni compressa orodispersibile da 30 mg di Mirtazapina Pfizer contiene 6 mg di aspartame.  
Ogni compressa orodispersibile da 45 mg di Mirtazapina Pfizer contiene 9 mg di aspartame.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa orodispersibile.

*Compresse orodispersibili da 15 mg*

Compresse orodispersibili bianche, rotonde, con impresso "36" su un lato e "A" sull'altro lato, delimitato da un solco circolare.

*Compresse orodispersibili da 30 mg*

Compresse orodispersibili bianche, rotonde, con impresso "37" su un lato e "A" sull'altro lato, delimitato da un solco circolare.

*Compresse orodispersibili da 45 mg*

Compresse orodispersibili bianche, rotonde, con impresso "38" su un lato e "A" sull'altro lato, delimitato da un solco circolare.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Mirtazapina Pfizer è indicato negli adulti per il trattamento di episodi di depressione maggiore.

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

##### Posologia

##### Adulti

La dose efficace giornaliera è di solito compresa tra 15 e 45 mg, con dose iniziale di 15 o 30 mg.

In genere la mirtazapina comincia ad esplicare i suoi effetti dopo 1-2 settimane di trattamento. Il trattamento con una dose adeguata deve dare risultati apprezzabili entro 2-4 settimane. Se la risposta risulta insufficiente, la dose può essere aumentata fino al dosaggio massimo. Se non vi è risposta entro ulteriori 2-4 settimane, il trattamento deve essere interrotto.

I pazienti con depressione devono essere trattati per un periodo sufficiente di tempo di almeno 6 mesi per assicurare la scomparsa della sintomatologia.

Si raccomanda di interrompere gradualmente il trattamento con la mirtazapina per evitare la comparsa di sintomi da sospensione (vedere paragrafo 4.4).

#### Anziani

La dose raccomandata è uguale a quella degli adulti. Nei pazienti anziani la dose deve essere aumentata sotto stretto controllo medico per assicurare una risposta efficace e sicura.

#### Compromissione renale

La clearance della mirtazapina può essere ridotta nei pazienti con insufficienza renale da moderata a grave (clearance della creatinina <40 ml/min). Questo va tenuto in considerazione quando si prescrive la mirtazapina a questa categoria di pazienti (vedere paragrafo 4.4).

#### Compromissione epatica

La clearance della mirtazapina può essere ridotta nei pazienti con insufficienza epatica. Ciò deve essere tenuto presente quando si prescrive Mirtazapina Pfizer a questa categoria di pazienti, in particolare quelli con insufficienza epatica grave, poiché i pazienti con insufficienza epatica grave non sono stati oggetto di studi (vedere paragrafo 4.4).

#### Popolazione pediatrica

La mirtazapina non deve essere usata in bambini e adolescenti al di sotto dei 18 anni di età perché l'efficacia non è stata dimostrata in due studi clinici a breve termine (vedere paragrafo 5.1) e a causa di problemi di sicurezza (vedere paragrafi 4.4, 4.8 e 5.1).

#### Modo di somministrazione

La mirtazapina ha un'emivita di eliminazione di 20-40 ore ed è quindi adatta alla somministrazione in dose unica giornaliera. È preferibile assumere la dose unica alla sera, prima di andare a dormire. La mirtazapina può anche essere somministrata in due dosi separate (da assumere mattina e sera, la dose maggiore deve essere presa la sera).

Le compresse devono essere assunte per via orale. La compressa si disintegra rapidamente e può essere inghiottita senza acqua.

### **4.3 Controindicazioni**

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Somministrazione concomitante di mirtazapina e inibitori della monoamina ossidasi (MAO) (vedere paragrafo 4.5)

### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego**

#### Assunzione da parte di bambini e adolescenti di età inferiore ai 18 anni

La mirtazapina non deve essere utilizzata per il trattamento di bambini e adolescenti al di sotto dei 18 anni di età. Comportamenti suicidari (tentativi di suicidio o pensieri suicidari) e ostilità (soprattutto aggressività, comportamento di opposizione e collera) sono stati osservati con maggiore frequenza negli studi clinici effettuati su bambini e adolescenti trattati con antidepressivi rispetto a quelli trattati con placebo. Se, sulla base di esigenze cliniche, si decidesse di procedere comunque al trattamento, il paziente deve essere attentamente sorvegliato per quanto concerne la comparsa di sintomi suicidari. Inoltre, non sono disponibili dati di sicurezza a lungo termine per bambini e adolescenti per quanto riguarda la crescita, la maturazione e lo sviluppo cognitivo e comportamentale.

#### Suicidio/pensieri suicidari o aggravamento clinico

La depressione è associata ad un aumento del rischio di pensieri suicidari, autolesionismo e suicidio (eventi correlati al suicidio). Questo rischio persiste fino a quando ha luogo una remissione significativa. Poiché può non verificarsi alcun miglioramento durante le prime settimane di trattamento o più, i pazienti devono essere attentamente sorvegliati fino al miglioramento. Sulla base della esperienza clinica generale, il rischio di suicidio può aumentare nelle prime fasi del miglioramento.

I pazienti con una storia di eventi correlati al suicidio o quelli che manifestano un livello elevato di ideazioni suicidarie antecedenti al trattamento, sono quelli che presentano un rischio maggiore di pensieri o tentativi suicidari, e devono essere attentamente monitorati durante il trattamento. La meta-analisi di studi clinici controllati contro placebo sugli antidepressivi in pazienti adulti con disturbi psichiatrici, ha mostrato un aumento del rischio di comportamento suicidario nei pazienti con meno di 25 anni trattati con gli antidepressivi rispetto a quelli trattati con placebo.

La terapia con antidepressivi deve essere accompagnata da stretta supervisione dei pazienti, in particolare quelli ad alto rischio, soprattutto nella fase iniziale del trattamento e in occasione degli aggiustamenti della dose. I pazienti (e coloro che li assistono) devono essere informati sulla necessità di monitorare ogni eventuale peggioramento clinico, comportamento o pensiero suicidario e insolito cambiamento del comportamento, e di chiedere immediatamente consiglio al medico se tali sintomi dovessero presentarsi.

Per quanto concerne la possibilità di suicidio, in particolare all'inizio del trattamento, si deve somministrare al paziente solamente un numero limitato di compresse orodispersibili di Mirtazapina Pfizer.

#### *Depressione del midollo osseo*

Durante il trattamento con la mirtazapina è stata segnalata depressione del midollo osseo, solitamente sotto forma di granulocitopenia o agranulocitosi. Agranulocitosi reversibile è stata segnalata, come evento avverso raro, anche nel corso degli studi clinici con la mirtazapina. Nel periodo successivo alla commercializzazione della mirtazapina, sono stati riportati casi molto rari di agranulocitosi, per lo più reversibile, ma in alcuni casi fatale. I casi fatali riguardavano soprattutto i pazienti oltre i 65 anni di età. Il medico deve prestare particolare attenzione a sintomi quali febbre, mal di gola, stomatite od altri segni di infezione; in presenza di tali sintomi, si deve interrompere il trattamento ed eseguire un esame emocromocitometrico completo.

#### *Ittero*

In caso di insorgenza di ittero, interrompere il trattamento.

#### *Condizioni che richiedono supervisione*

È necessario dosare accuratamente il farmaco e porre sotto stretto e rigoroso controllo i pazienti con:

- Epilessia e sindrome cerebrale organica: sebbene l'esperienza clinica indichi che gli attacchi epilettici si verificano raramente durante il trattamento con la mirtazapina, così come con altri antidepressivi, la mirtazapina deve essere utilizzata con cautela nei pazienti con una storia di attacchi epilettici. Il trattamento deve essere interrotto nei pazienti che manifestino attacchi epilettici, o laddove vi sia un aumento nella frequenza degli attacchi epilettici.
- Compromissione epatica: dopo somministrazione di una dose orale singola di 15 mg di mirtazapina, la clearance della mirtazapina risulta ridotta di circa il 35% nei pazienti con compromissione epatica da lieve a moderata, rispetto ai pazienti con funzionalità epatica regolare. La concentrazione plasmatica media di mirtazapina viene aumentata di circa il 55%.
- Compromissione renale: dopo una dose singola orale di 15 mg in pazienti con compromissione renale da lieve a moderata (clearance della creatinina < 40 ml/min) e grave (clearance della creatinina ≤ 10 ml/min), la clearance di mirtazapina viene ridotta di circa il 30% e 50% rispettivamente, a confronto con i soggetti normali. La concentrazione plasmatica media della mirtazapina risulta aumentata di circa 55% e 115%, rispettivamente. Non sono state osservate differenze significative nei pazienti con compromissione renale lieve (clearance della creatinina < 80 ml/min) rispetto al gruppo di controllo.
- Problemi cardiaci come difetti della conduzione, angina pectoris e infarto del miocardio recente; in questi casi, devono essere prese le normali precauzioni e usata cautela nella somministrazione concomitante di altri medicinali.
- Ipotensione.

- Diabete mellito: nei pazienti con diabete, gli antidepressivi possono alterare il controllo glicemico. Insulina e/o ipoglicemizzanti orali possono richiedere un aggiustamento della dose ed è raccomandato uno stretto monitoraggio.

Come con altri antidepressivi, vanno seguiti con attenzione pazienti con:

- Peggioramento dei sintomi psicotici che può manifestarsi quando si somministrano antidepressivi a pazienti con schizofrenia o altri disturbi psicotici; si può verificare intensificazione dell'ideazione paranoide.
- Quando viene trattata la fase depressiva di un disturbo bipolare, che può trasformarsi nella fase maniacale. I pazienti con storia di mania/ipomania devono essere attentamente monitorati. La mirtazapina deve essere interrotta nei pazienti che entrano nella fase maniacale.
- Sebbene mirtazapina non provochi dipendenza, l'esperienza successiva alla commercializzazione mostra che l'interruzione improvvisa del trattamento dopo somministrazione a lungo termine, può provocare talvolta sintomi da sospensione. La maggior parte di questi sintomi è lieve e auto-limitante. Tra i vari sintomi da sospensione più frequentemente riportati, vertigini, agitazione, ansia, mal di testa e nausea. Sebbene siano stati riportati come sintomi da sospensione, questi sintomi possono essere correlati alla malattia di base. Come consigliato nel paragrafo 4.2, si raccomanda di interrompere il trattamento con la mirtazapina in modo graduale.
- Prestare attenzione ai pazienti con disturbi della minzione come ipertrofia prostatica e in pazienti con glaucoma acuto ad angolo chiuso e ipertensione intraoculare (sebbene la probabilità che si evidenzino problemi con Mirtazapina Pfizer sia scarsa considerando la attività anticolinergica molto debole).
- Akatissia, iperattività psicomotoria: l'uso di antidepressivi è stato associato allo sviluppo di akatissia, soggettivamente caratterizzata da iperattività fastidiosa o stressante e dal bisogno di movimento, spesso accompagnato da incapacità a sedersi o stare fermi. Questo accade più frequentemente entro le prime settimane di trattamento. Nei pazienti che sviluppano questi sintomi, un aumento della dose può rivelarsi peggiorativo.

#### Iponatremia

L'uso della mirtazapina è stato associato molto raramente a iponatremia, probabilmente dovuta ad una secrezione inadeguata dell'ormone antidiuretico (SIADH). Procedere con cautela nei pazienti a rischio, come anziani o pazienti trattati contemporaneamente con medicinali noti per essere causa di iponatremia.

#### Sindrome da serotonina

Interazione con farmaci serotonergici: può verificarsi sindrome serotoninergica quando gli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI) vengono somministrati in concomitanza con altri farmaci serotonergici (vedere paragrafo 4.5). I sintomi della sindrome serotoninergica possono essere ipertermia, rigidità, mioclono, instabilità autonoma con possibilità di rapida fluttuazione dei segni vitali, cambi dello stato mentale inclusa confusione, irritabilità ed estrema agitazione che sfocia nel delirio e nel coma. E' necessario prestare attenzione ed è richiesto un attento controllo clinico quando queste sostanze attive sono combinate con la mirtazapina. Il trattamento con la mirtazapina deve essere interrotto se si verificano tali eventi e deve essere iniziato un trattamento sintomatico. Dall'esperienza successiva alla commercializzazione, sembra che la sindrome serotoninergica sia un evento molto raro in pazienti trattati unicamente con la mirtazapina (vedere paragrafo 4.8).

#### Pazienti anziani

I pazienti anziani sono spesso più sensibili, specialmente per quanto concerne gli effetti indesiderati degli antidepressivi. Durante gli studi clinici condotti con la mirtazapina, non sono stati riportati effetti indesiderati più frequenti negli anziani rispetto ai pazienti appartenenti alle altre classi di età.

#### Aspartame

Mirtazapina Pfizer contiene aspartame, una fonte di fenilalanina. Ogni compressa da 15 mg, 30 mg e 45 mg di mirtazapina corrisponde rispettivamente a 3 mg, 6 mg e 9 mg di fenilalanina. Questo può essere nocivo in pazienti con fenilchetonuria.

## **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione**

### *Interazioni farmacodinamiche*

- La mirtazapina non deve essere somministrata contemporaneamente a inibitori delle MAO o entro due settimane dall'interruzione della terapia con inibitori delle MAO. Viceversa, devono passare circa due settimane prima che pazienti trattati con la mirtazapina possano essere trattati con inibitori delle MAO (vedere paragrafo 4.3). Inoltre, come con gli SSRI, la co-somministrazione con altri farmaci serotonergici (L-triptofano, triptani, tramadolo, linezolid, SSRI, venlafaxina, litio e preparazioni a base di erba di San Giovanni e Iperico perforato) può portare a incidenza degli effetti associati a serotonina (sindrome serotoninergica, vedere paragrafo 4.4). Va usata cautela e svolto un monitoraggio clinico più stretto in caso di utilizzo combinato della mirtazapina con tali farmaci.
- La mirtazapina può aumentare le proprietà sedative delle benzodiazepine e degli altri sedativi (la maggior parte degli antipsicotici, antagonisti H1-antistaminergici, oppioidi). Usare cautela in caso di utilizzo combinato di tali prodotti con la mirtazapina.
- La mirtazapina può aumentare l'effetto depressivo dell'alcool sul SNC. Si deve raccomandare ai pazienti di evitare l'assunzione di bevande alcoliche durante il trattamento con la mirtazapina.
- La mirtazapina, al dosaggio di 30 mg una volta al giorno, causa un lieve ma statisticamente significativo aumento del rapporto internazionale normalizzato (INR) nei soggetti trattati con warfarina. Poiché a dosaggi più elevati della mirtazapina non si può escludere un effetto più pronunciato, si consiglia di monitorare l'INR in caso di trattamento concomitante di warfarina e mirtazapina.

### *Interazioni farmacocinetiche*

- La carbamazepina e la fenitoina, induttori del CYP3A4, hanno aumentato di circa il doppio la clearance della mirtazapina, causando la diminuzione dei livelli plasmatici medi della mirtazapina del 60% e 45% rispettivamente. Qualora si associ la carbamazepina o un qualsiasi altro induttore del metabolismo epatico (come rifampicina) alla terapia con la mirtazapina, può essere necessario aumentare la dose di mirtazapina. Se si interrompe il trattamento con tali medicinali, può essere necessario ridurre la dose di mirtazapina.
- La co-somministrazione di ketoconazolo, potente inibitore del CYP3A4, ha aumentato i livelli di picco plasmatico e dell'area sotto la curva (AUC) di mirtazapina di circa il 40% e il 50% rispettivamente.
- Quando la cimetidina (debole inibitore di CYP1A2, CYP2D6 e CYP3A4) viene somministrata contemporaneamente alla mirtazapina, la concentrazione plasmatica media della mirtazapina può aumentare di più del 50%. Prestare attenzione e, se necessario, ridurre la dose di mirtazapina in caso di cosomministrazione della mirtazapina con i potenti inibitori del CYP3A4, gli inibitori della HIV proteasi, gli antifungini azolici, l'eritromicina, la cimetidina o il nefazodone.
- Studi sulle interazioni non hanno indicato effetti farmacocinetici rilevanti relativi al trattamento concomitante della mirtazapina con la paroxetina, l'amitriptilina, il risperidone o il litio.

### Popolazione pediatrica

Sono stati effettuati studi di interazione solo negli adulti.

## **4.6 Fertilità gravidanza e allattamento**

### Gravidanza

I pochi dati disponibili sull'utilizzo della mirtazapina in donne in gravidanza non indicano alcun aumento del rischio di malformazioni congenite.

Studi condotti negli animali non hanno mostrato effetti teratogenici di rilevanza clinica, benché sia stata osservata tossicità nella fase di sviluppo (vedere paragrafo 5.3). Prestare attenzione in caso di prescrizione a donne in gravidanza.

Se Mirtazapina Pfizer viene assunta fino, o subito prima, la nascita, si raccomanda il monitoraggio postnatale del neonato al fine di valutare possibili effetti di sospensione.

Dati epidemiologici hanno suggerito che l'uso di SSRI in gravidanza, particolarmente nella fase avanzata della gravidanza, possono aumentare il rischio di ipertensione polmonare persistente nel neonato (PPHN).

Sebbene nessuno studio abbia valutato l'associazione di PPHN al trattamento con la mirtazapina, questo rischio potenziale non può essere escluso considerando il suo meccanismo d'azione (aumento nelle concentrazioni di serotonina).

#### Allattamento

Studi negli animali e dati limitati sull'uomo hanno mostrato che l'escrezione della mirtazapina nel latte materno avviene solo in piccole quantità.

La decisione se continuare/interrompere l'allattamento o continuare/interrompere la terapia con Mirtazapina Pfizer deve essere presa valutando i benefici dell'allattamento al seno per il bambino e i benefici della terapia con la mirtazapina sulla madre.

#### Fertilità

Studi non clinici di tossicità riproduttiva negli animali non hanno mostrato effetti sulla fertilità.

#### **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

La mirtazapina ha una influenza scarsa o moderata sulla capacità di guidare e usare macchinari. La mirtazapina può avere impatto sulla capacità di concentrazione e sullo stato di vigilanza (soprattutto nella fase iniziale del trattamento). I pazienti devono evitare lavori potenzialmente pericolosi, che richiedono vigilanza e buona concentrazione, come guidare un veicolo o usare un macchinario, in ogni momento della terapia.

#### **4.8 Effetti indesiderati**

I pazienti depressi manifestano numerosi sintomi associati alla malattia stessa. E' perciò spesso difficile discernere quali sintomi siano associati alla malattia e quali il risultato del trattamento con la mirtazapina.

Le reazioni avverse più comunemente riportate, che si verificano nel 5% dei pazienti trattati con mirtazapina nel corso di studi randomizzati controllati contro placebo (vedere sotto) sono sonnolenza, sedazione, secchezza delle fauci, aumento di peso, aumento dell'appetito, vertigini e senso di affaticamento.

Le reazioni avverse della mirtazapina sono state tutte valutate in studi clinici randomizzati controllati contro placebo (incluse le indicazioni diverse dal disturbo depressivo maggiore). La meta analisi ha valutato 20 studi, con una durata di trattamento pianificata fino a 12 settimane, con 1501 pazienti (134 anni persona) che ricevevano dosi di mirtazapina fino a 60 mg e 850 pazienti (79 anni persona) che ricevevano il placebo. Le fasi di estensione di questi studi sono state escluse per mantenere la comparabilità con il trattamento con placebo.

La tabella 1 mostra l'incidenza categorizzata delle reazioni avverse, che si sono verificate negli studi clinici e sono risultate, da un punto di vista statistico, significativamente più frequenti nel trattamento con mirtazapina rispetto al placebo, in aggiunta a reazioni avverse derivate da segnalazioni spontanee.

Le frequenze delle reazioni avverse da segnalazione spontanea sono basate sulla frequenza di segnalazione di tali eventi nel corso degli studi clinici.

Le frequenze delle reazioni avverse da segnalazione spontanea per le quali non sono stati osservati casi durante gli studi randomizzati contro placebo sono state classificate come "non note".

#### **Tabella 1. Reazioni avverse di Mirtazapina Pfizer**

| Classificazione per sistemi e organi   | Molto comune $\geq 1/10$ | Comune $\geq 1/100$ e $< 1/10$ | Non comune $\geq 1/1000$ e $< 1/100$ | Raro $\geq 1/10.000$ e $< 1/1.000$ | Frequenza non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)   |
|--|--------------------------|--------------------------------|--------------------------------------|------------------------------------|---|
| Patologie del sistema emolinfopoietico |                          |                                |                                      |                                    | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Depression e midollare (granulocitopenia, agranulocitosi, anemia aplastica, trombocitopenia) (vedere anche par. 4.4)</li> <li>• Eosinofilia</li> </ul> |
| Patologie endocrine                    |                          |                                |                                      |                                    | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Secrezione anomala dell'ormone antidiuretico</li> </ul>  |

| Classificazione per sistemi e organi               | Molto comune $\geq 1/10$  | Comune $\geq 1/100$ e $< 1/10$   | Non comune $\geq 1/1000$ e $< 1/100$   | Raro $\geq 1/10.000$ e $< 1/1.000$                               | Frequenza non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)  |
|--|---|--|--|--|--|
| <b>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</b> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Aumento di peso<sup>1</sup></li> <li>• Aumento dell'appetito<sup>1</sup></li> </ul>                        |  |  |  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Iponatremia</li> </ul>  |
| <b>Disturbi psichiatrici</b>                       |   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Alterazione dei sogni</li> <li>• Confusione</li> <li>• Ansia<sup>2,5</sup></li> <li>• Insonnia<sup>3,5</sup></li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Incubi<sup>2</sup></li> <li>• Mania</li> <li>• Agitazione<sup>2</sup></li> <li>• Allucinazioni</li> <li>• Irrequietezza psicomotoria (incluse akatisia, ipercinesia)</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Aggressività</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ideazione suicidaria<sup>6</sup></li> <li>• Comportamento suicidario<sup>6</sup></li> </ul>                 |
| <b>Patologie del Sistema Nervoso</b>               | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sonnolenza<sup>1,4</sup></li> <li>• Sedazione<sup>1,4</sup></li> <li>• Mal di testa<sup>2</sup></li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Letargia<sup>1</sup></li> <li>• Vertigine</li> <li>• Tremore</li> </ul>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Parestesia<sup>2</sup></li> <li>• Sindrome delle gambe senza riposo</li> <li>• Sincope</li> </ul>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Miocloni</li> </ul>     | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Convulsioni</li> <li>• Sindrome serotoninergica</li> <li>• Parestesia orale</li> <li>• Disartria</li> </ul> |

| Classificazione per sistemi e organi  | Molto comune $\geq 1/10$  | Comune $\geq 1/100$ e $< 1/10$  | Non comune $\geq 1/1000$ e $< 1/100$                                      | Raro $\geq 1/10.000$ e $< 1/1.000$  | Frequenza non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)  |
|---|---|---|---|---|--|
| <b>Patologie vascolari</b>  |   | <ul style="list-style-type: none"> <li>Ipotensione ortostatica</li> </ul>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>Ipotensione<sup>2</sup></li> </ul> |   |  |
| <b>Patologie gastrointestinali</b>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>Secchezza delle fauci</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>Nausea<sup>3</sup></li> <li>Diarrea<sup>2</sup></li> <li>Vomito<sup>2</sup></li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>Ipoestesia orale</li> </ul>        |   | <ul style="list-style-type: none"> <li>Edema della bocca</li> <li>Aumento della salivazione</li> </ul>   |
| <b>Patologie epatobiliari</b>   |   |   |   | <ul style="list-style-type: none"> <li>Aumento dell'attività delle transaminasi sieriche</li> </ul> |  |
| <b>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</b>                          |   | <ul style="list-style-type: none"> <li>Esantema<sup>2</sup></li> </ul>  |   |   | <ul style="list-style-type: none"> <li>Sindrome di Stevens Johnson</li> <li>Dermatite bollosa</li> <li>Eritema multiforme</li> <li>Necrolisi epidermica tossica</li> </ul> |
| <b>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</b>        |   | <ul style="list-style-type: none"> <li>Artralgia</li> <li>Mialgia</li> <li>Mal di schiena<sup>1</sup></li> </ul>              |   |   |  |
| <b>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</b> |   | <ul style="list-style-type: none"> <li>Edema periferico<sup>1</sup></li> <li>Affaticamento</li> </ul>                         |   |   | <ul style="list-style-type: none"> <li>Sonnambulismo</li> <li>Edema generalizzato</li> <li>Edema locale</li> </ul>   |

<sup>1</sup>Nel corso degli studi clinici, tali eventi si sono verificati statisticamente significativi con maggior frequenza nel trattamento con la mirtazapina che con il placebo.

<sup>2</sup> Nel corso degli studi clinici, tali eventi sono stati più frequenti con il placebo che con la mirtazapina, tuttavia la maggior frequenza non era statisticamente significativa.

<sup>3</sup> Nel corso degli studi clinici, tali eventi sono stati più frequenti con il placebo che con la mirtazapina, con maggior frequenza statisticamente significativa.

<sup>4</sup>NB: di solito la riduzione della dose non porta minore sonnolenza/sedazione, ma può compromettere l'effetto antidepressivo

<sup>5</sup>Durante il trattamento con antidepressivi, in generale, possono svilupparsi o aggravarsi l'ansia e l'insonnia (che possono essere sintomi di depressione). Nel trattamento con la mirtazapina, si è riportato lo sviluppo o l'aggravamento dell'ansia e dell'insonnia.

<sup>6</sup> Sono stati riportati casi di ideazione suicidaria e comportamento suicidario durante la terapia con la mirtazapina o subito dopo l'interruzione della terapia (vedere paragrafo 4.4).

Nelle valutazioni di laboratorio svolte durante gli studi clinici, sono stati osservati transitori aumenti delle transaminasi e gammaglutamiltransferasi (tuttavia gli eventi avversi correlati non sono risultati statisticamente significativi più frequentemente con la mirtazapina rispetto al placebo).

### Popolazione pediatrica

I seguenti effetti indesiderati sono stati osservati frequentemente nell'ambito di studi clinici su bambini: significativo aumento di peso, orticaria e aumento dei livelli di trigliceridi nel sangue (vedere anche paragrafo 5.1).

#### **4.9 Sovradosaggio**

L'esperienza attuale sul sovradosaggio con la mirtazapina da sola indica che i sintomi sono solitamente lievi. Sono state riportate depressione del SNC con disorientamento e sedazione prolungata, insieme a tachicardia e lieve iper- o ipo-tensione. Tuttavia, vi è la possibilità di conseguenze più gravi (inclusi eventi fatali) a dosaggi molto più alti della dose terapeutica, specialmente con sovradosaggi misti.

I casi di sovradosaggio devono essere trattati con una appropriata terapia sintomatica e di supporto delle funzioni vitali. Prendere inoltre in considerazione l'uso di carbone attivo o la lavanda gastrica.

Popolazione pediatrica

In caso di sovradosaggio in pediatria devono essere intraprese le stesse appropriate azioni descritte per gli adulti.

### **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

#### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: altri antidepressivi, Codice ATC: N06AX11

##### Meccanismo d'azione/effetti farmacodinamici

La mirtazapina è  $\alpha_2$ -antagonista attivo centralmente a livello presinaptico, capace di indurre un aumento della neurotrasmissione noradrenergica e serotoninergica centrale.

L'aumento della neurotrasmissione serotonergica è specificamente mediato dai recettori 5-HT<sub>1</sub>, poiché i recettori 5-HT<sub>2</sub> e 5-HT<sub>3</sub> sono bloccati dalla mirtazapina.

Si presume che entrambi gli enantiomeri della mirtazapina contribuiscano all'attività antidepressiva, l'enantiomero S(+) bloccando i recettori  $\alpha_2$  e 5-HT<sub>1</sub> e l'enantiomero R(-) bloccando i recettori 5HT<sub>3</sub>.

##### Efficacia e sicurezza clinica

L'attività antagonista della mirtazapina verso i recettori H<sub>1</sub> della serotonina è associata alle sue proprietà sedative. Essa non ha praticamente attività anticolinergica e, alle dosi terapeutiche, ha solo limitati effetti sul sistema cardiovascolare (per esempio ipotensione ortostatica).

##### Popolazione pediatrica:

Due studi clinici in doppio cieco, controllati verso placebo e randomizzati, effettuati su bambini di età compresa tra i 7 e i 18 anni con disturbo depressivo maggiore (n=259) che utilizzavano una dose flessibile per le prime 4 settimane (15-45 mg di mirtazapina) seguita da una dose fissa (15, 30 o 45 mg di mirtazapina) per altre 4 settimane non hanno mostrato differenze significative tra la mirtazapina e il placebo né all'endpoint primario né a tutti i secondari.

Un significativo aumento di peso ( $\geq 7\%$ ) è stato osservato nel 48,8% dei pazienti trattati con mirtazapina rispetto al 5,7% nel gruppo trattato con placebo. Orticaria (11,8% vs 6,8%) e ipertrigliceridemia (2,9% vs 0%) sono state anche comunemente osservate.

#### **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

##### Assorbimento

Dopo somministrazione orale di Mirtazapina compresse orodispersibili, la sostanza attiva mirtazapina è assorbita rapidamente e bene (biodisponibilità  $\approx 50\%$ ), raggiungendo il picco dei livelli plasmatici dopo circa due ore. L'assunzione di cibo non ha alcuna influenza sulla farmacocinetica della mirtazapina.

##### Distribuzione

Il legame della mirtazapina alle proteine plasmatiche è di circa l'85%.

### Biotrasformazione

Le principali vie di biotrasformazione sono la demetilazione e l'ossidazione, seguite da coniugazione. I dati in vitro ottenuti da microsomi di fegato umano indicano che gli enzimi citocromo P450, CYP2D6 e CYP1A2 sono coinvolti nella formazione del metabolita 8-idrossi mirtazapina, mentre CYP3A4 è considerato il responsabile della formazione dei N-demetil e N-ossido metaboliti. Il metabolita demetilato è farmacologicamente attivo e sembra avere lo stesso profilo farmacocinetico del composto di origine.

### Eliminazione

La mirtazapina è metabolizzata ampiamente ed eliminata attraverso le urine e le feci in pochi giorni. L'emivita di eliminazione media è 20-40 ore; occasionalmente sono state registrate emivite più lunghe, fino a 65 ore, ed emivite più brevi sono state osservate negli uomini giovani. L'emivita di eliminazione è sufficiente per giustificare il trattamento con dosaggio unico giornaliero. Lo stato stazionario viene raggiunto in 3-4 giorni, dopodiché non vi è ulteriore accumulo.

### Linearità/Non linearità

La mirtazapina mostra una farmacocinetica lineare all'interno dell'intervallo di dosi raccomandate.

### Popolazioni speciali

La clearance della mirtazapina può diminuire a seguito di compromissione renale o epatica.

## **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

Dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di sicurezza farmacologica, tossicità a dosi ripetute, genotossicità, potenziale cancerogeno, tossicità della riproduzione e dello sviluppo.

Negli studi di tossicità riproduttiva in ratti e conigli non sono stati osservati effetti teratogenici. Ad una esposizione sistemica doppia rispetto alla massima esposizione terapeutica umana, vi è stato un aumento dell'aborto dopo l'impianto, la diminuzione del peso dei neonati alla nascita e la riduzione della sopravvivenza dei neonati durante i primi 3 giorni di allattamento nei ratti.

In una serie di test di mutazione genica, di danno cromosomico e del DNA, la mirtazapina non si è rivelata genotossica.

I tumori della tiroide riscontrati in uno studio di carcinogenesi nel ratto e di neoplasie epatocellulari rilevate in uno studio di carcinogenesi nel topo, sono considerati risposte specie-specifiche, non genotossiche associate al trattamento a lungo termine con dosi elevate di induttori degli enzimi epatici.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Crospovidone (tipo B)

Mannitolo (E421)

Cellulosa microcristallina

Aspartame (E951)

Silice colloidale anidra

Magnesio stearato

Aroma fragola guaranà [maltodestrine, propilenglicol, aromi artificiali, acido acetico (<1%)]

Aroma menta [aromi artificiali, amido di mais]

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3 Periodo di validità**

3 anni.

#### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

#### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Blister in Poliammide/Alluminio/PVC/Carta/Polister/Alluminio ad unità separate da perforazioni.

Confezioni:

6, 18, 30, 48, 90, 96 compresse.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

#### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

### **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Pfizer Italia S.r.l.  
Via Isonzo, 71  
04100 Latina

### **8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

AIC n. 040127019/M - 6 compresse orodispersibili da 15 mg  
AIC n. 040127021/M - 18 compresse orodispersibili da 15 mg  
AIC n. 040127033/M - 30 compresse orodispersibili da 15 mg  
AIC n. 040127045/M - 48 compresse orodispersibili da 15 mg  
AIC n. 040127058/M - 90 compresse orodispersibili da 15 mg  
AIC n. 040127060/M - 96 compresse orodispersibili da 15 mg  
AIC n. 040127072/M - 30 compresse orodispersibili da 30 mg  
AIC n. 040127084/M - 6 compresse orodispersibili da 45 mg  
AIC n. 040127096/M - 18 compresse orodispersibili da 45 mg  
AIC n. 040127108/M - 30 compresse orodispersibili da 45 mg  
AIC n. 040127110/M - 48 compresse orodispersibili da 45 mg  
AIC n. 040127122/M - 90 compresse orodispersibili da 45 mg  
AIC n. 040127134/M - 96 compresse orodispersibili da 45 mg

### **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data di prima autorizzazione: 05/2011

### **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

12/2012