

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Mirtazapina Hexal 15 mg compresse rivestite con film
Mirtazapina Hexal 30 mg compresse rivestite con film
Mirtazapina Hexal 45 mg compresse rivestite con film

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Mirtazapina Hexal 15 mg compresse rivestite con film
Mirtazapina Hexal 30 mg compresse rivestite con film
Mirtazapina Hexal 45 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Mirtazapina Hexal 15 mg compresse rivestite con film contiene 15 mg di mirtazapina.
Mirtazapina Hexal 30 mg compresse rivestite con film contiene 30 mg di mirtazapina.
Mirtazapina Hexal 45 mg compresse rivestite con film contiene 45 mg di mirtazapina.

Ogni compressa di Mirtazapina Hexal 15 mg compresse rivestite con film contiene 94,05 mg di lattosio (monoidrato) e 0,021 mg di giallo tramonto FCF (E110).

Ogni compressa di Mirtazapina Hexal 30 mg compresse rivestite con film contiene 188,11 mg di lattosio (monoidrato).

Ogni compressa di Mirtazapina Hexal 45 mg compresse rivestite con film contiene 282,16 mg di lattosio (monoidrato).

Per la lista completa degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse rivestite con film.

Mirtazapina Hexal 15 mg compresse rivestite con film
Compresse di colore giallo, rivestite con film, oblunghe, convesse, con una linea di frattura su un lato. Le compresse possono essere divise in due parti uguali.

Mirtazapina Hexal 30 mg compresse rivestite con film
Compresse di colore beige, rivestite con film, oblunghe, convesse, con una linea di frattura su un lato.

Le compresse possono essere divise in due parti uguali.

Mirtazapina Hexal 45 mg compresse rivestite con film
Compresse di colore bianco, rivestite con film, rotonde, convesse.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento degli episodi di depressione maggiore.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Adulti

La dose giornaliera efficace è in genere compresa tra 15 e 45 mg; la dose iniziale è 15 o 30 mg. Di solito mirtazapina inizia a esercitare i suoi effetti dopo 1-2 settimane di trattamento. Una terapia a dose appropriata dovrebbe dare luogo a una risposta positiva entro 2-4 settimane. Nel caso di risposta insufficiente, la dose può essere incrementata fino alla dose massima. In assenza di una risposta entro ulteriori 2-4 settimane, il trattamento deve essere interrotto.

Anziani

La posologia raccomandata è la stessa degli adulti. Nei pazienti anziani l'aumento della dose deve avvenire sotto stretto controllo medico, allo scopo di assicurare una risposta efficace e sicura.

Bambini e adolescenti al di sotto dei 18 anni

Mirtazapina Hexal 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 per motivi di sicurezza (vedere paragrafi 4.4, 4.8 e 5.1).

Pazienti con funzione renale compromessa

Nei pazienti con compromissione della funzione renale da moderata a grave (clearance della creatinina <40 ml/min) la clearance della mirtazapina potrebbe risultare diminuita. Questo deve essere tenuto in considerazione quando si prescrive Mirtazapina Hexal a questa categoria di pazienti (vedere paragrafo 4.4).

Pazienti con funzione epatica compromessa

Nei pazienti con funzione epatica compromessa la clearance di mirtazapina potrebbe risultare diminuita. Questo deve essere tenuto in considerazione quando si prescrive Mirtazapina Hexal a questa categoria di pazienti, in particolare a quelli con compromissione epatica grave, poiché questo gruppo non è stato studiato (vedere paragrafo 4.4).

Mirtazapina ha un'emivita di 20-40 ore e pertanto Mirtazapina Hexal è adatto per il regime di somministrazione una volta al giorno. Mirtazapina Hexal deve essere preso preferibilmente come dose singola serale, prima di coricarsi. Mirtazapina Hexal può anche essere somministrato in due dosi separate (una al mattino e una alla sera: la dose più elevata deve essere presa alla sera). Le compresse devono essere prese per via orale, con del liquido, e vanno deglutite senza masticare.

I pazienti con depressione devono essere trattati per un periodo di almeno 6 mesi, per assicurare la scomparsa dei sintomi.

Si raccomanda di interrompere il trattamento con mirtazapina gradualmente, per evitare sintomi da astinenza (vedere paragrafo 4.4).

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o a uno qualsiasi degli eccipienti.

Uso concomitante di mirtazapina con inibitori delle monoaminossidasi (I-MAO - vedere paragrafo 4.5).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Bambini e adolescenti minori di 18 anni

Mirtazapina Hexal non deve essere utilizzata per il trattamento di bambini e di adolescenti minori di 18 anni d'età.

Nel corso di studi clinici sono stati osservati comportamenti di ideazione suicida (tentativi di suicidio e pensieri suicidi) e di ostilità (in prevalenza aggressività, comportamento ostile e rabbia) con maggiore frequenza nei bambini e negli adolescenti trattati con antidepressivi rispetto a quelli trattati con placebo. Qualora, sulla base di esigenze mediche, si dovesse comunque decidere di effettuare il trattamento, il paziente deve essere sorvegliato attentamente per quanto concerne la comparsa di ideazione suicida. Non sono inoltre disponibili dati sulla sicurezza a lungo termine in bambini e in adolescenti per quanto riguarda la crescita, la maturazione e lo sviluppo cognitivo e comportamentale.

Suicidio/pensieri suicidi o peggioramento clinico

La depressione è associata a un aumento del rischio di ideazione suicida, autolesionismo e suicidio (eventi correlati al suicidio). Tale rischio persiste fino a quando non si verifica una remissione significativa. Poiché il miglioramento potrebbe non verificarsi nel corso delle prime settimane o più di trattamento, i pazienti devono essere attentamente monitorati fino a quando tale miglioramento non si manifesta. Secondo l'esperienza clinica generale, il rischio di suicidio potrebbe aumentare nelle prime fasi di recupero.

I pazienti con un'anamnesi di eventi correlati al suicidio o quelli che presentano un tasso significativo di ideazione suicida prima dell'inizio del trattamento, sono noti per essere a maggiore rischio di ideazione suicida o di tentativi di suicidio e durante il trattamento devono essere monitorati con attenzione. Una meta-analisi di studi clinici controllati con placebo sugli antidepressivi in pazienti adulti affetti da disturbi psichiatrici ha dimostrato, in pazienti di età inferiore a 25 anni, un aumento del rischio di comportamento suicida con gli antidepressivi rispetto al placebo.

La terapia con antidepressivi deve essere accompagnata da una stretta supervisione dei pazienti, in particolare quelli a rischio elevato, e specialmente nelle prime fasi del trattamento e dopo ogni aggiustamento della dose. I pazienti (e coloro che li seguono) devono essere informati in merito alla necessità di effettuare un attento monitoraggio, di eventuali peggioramenti clinici, di comportamenti o pensieri suicidi e di insolite modifiche nel comportamento, e di richiedere immediata assistenza medica nel caso questi sintomi si presentino.

Per quanto riguarda la possibilità di suicidio, in particolare all'inizio del trattamento, al paziente deve essere resa disponibile solo una quantità limitata di Mirtazapina Hexal compresse rivestite con film.

Depressione midollare

In corso di trattamento con Mirtazapina Hexal è stata riportata depressione midollare, che in genere si manifesta sotto forma di granulocitopenia o agranulocitosi. Negli studi clinici con Mirtazapina Hexal l'agranulocitosi reversibile è stata segnalata come evento con frequenza rara. Nel periodo post-marketing con Mirtazapina Hexal sono stati segnalati casi molto rari di agranulocitosi, per la maggior parte reversibile, ma in alcuni casi fatale. I casi fatali hanno riguardato principalmente pazienti di età superiore a 65 anni. Il medico deve prestare attenzione a sintomi come febbre, mal di gola, stomatite o altri segni di infezione: quando si verificano tali sintomi, il trattamento deve essere interrotto e deve essere effettuato un esame emocromocitometrico.

Ittero

Se insorge ittero il trattamento deve essere interrotto.

Disturbi che richiedono supervisione

In pazienti affetti dai disturbi elencati di seguito è necessaria una titolazione cauta della dose, nonché un monitoraggio attento e regolare:

- epilessia e sindrome cerebrale organica: sebbene l'esperienza clinica indichi che le crisi epilettiche sono rare durante il trattamento con mirtazapina, come per altri antidepressivi Mirtazapina Hexal deve essere introdotto con cautela nei pazienti che presentano un'anamnesi di convulsioni. Il trattamento deve essere interrotto nel paziente che sviluppi convulsioni, o dove si verifichi un aumento della frequenza dei attacchi convulsivi;
- compromissione della funzione epatica: in seguito alla somministrazione di una singola dose orale di 15 mg di mirtazapina, in pazienti con funzione epatica da lievemente a moderatamente compromessa la clearance di mirtazapina è diminuita di circa il 35%, rispetto a soggetti con funzione epatica normale. La concentrazione plasmatica media di mirtazapina è risultata maggiore di circa il 55%;
- compromissione della funzione renale: in seguito alla somministrazione di una singola dose orale di 15 mg di mirtazapina, in pazienti con compromissione della funzione renale moderata (clearance della creatinina <40 ml/min) e grave (clearance della creatinina ≤10 ml/min), la clearance di mirtazapina è diminuita rispettivamente di circa il 30 e il 50%, rispetto a soggetti normali. La concentrazione plasmatica media di mirtazapina è risultata maggiore rispettivamente di circa il 55 e il 115%. Non sono state riscontrate differenze significative in pazienti con lieve compromissione della funzione renale (clearance della creatinina <80 ml/min) rispetto al gruppo di controllo;
- malattie cardiache, come disturbi della conduzione, angina pectoris e recente infarto del miocardio: in questi casi devono essere adottate le normali precauzioni e i medicinali concomitanti devono essere somministrati con cautela;
- pressione sanguigna bassa ;
- diabete mellito: in pazienti diabetici gli antidepressivi potrebbero alterare il controllo glicemico. Potrebbe essere necessario adeguare la dose di insulina e/o degli ipoglicemizzanti orali; si raccomanda inoltre un attento monitoraggio.

Come con altri antidepressivi, è necessario tenere in considerazione quanto segue:

- quando gli antidepressivi vengono somministrati a pazienti con schizofrenia o altri disturbi psicotici può verificarsi un peggioramento dei sintomi psicotici; l'ideazione paranoica può altresì risultare intensificata;
- quando è in corso di trattamento, la fase depressiva del disturbo bipolare si può trasformare in fase maniacale. I pazienti con anamnesi di mania/ipomania devono essere strettamente monitorati. Se un paziente entra nella fase maniacale, il trattamento con mirtazapina deve essere interrotto;
- sebbene Mirtazapina Hexal non provochi dipendenza, l'esperienza post-marketing dimostra che la brusca interruzione del trattamento dopo una somministrazione a lungo termine potrebbe talvolta generare sintomi da astinenza. La maggior parte delle reazioni da astinenza è lieve e autolimitante. I più frequenti tra i vari sintomi da astinenza segnalati sono capogiri, agitazione, ansia, mal di testa e nausea. Anche se sono stati segnalati come sintomi da astinenza, si deve tener presente che questi sintomi potrebbero essere correlati alla malattia di base. Come consigliato al paragrafo 4.2, si raccomanda di interrompere il trattamento con mirtazapina in modo graduale;
- è necessario prestare attenzione in pazienti con disturbi della minzione, come ipertrofia della prostata, e in pazienti con glaucoma ad angolo chiuso e con aumento della pressione intraoculare (anche se le possibilità di problemi con Mirtazapina Hexal sono scarse, grazie alla sua attività anticolinergica molto debole);
- acatisia/irrequietezza psicomotoria: l'uso di antidepressivi è stato associato allo sviluppo di acatisia, un disturbo caratterizzato da irrequietezza soggettivamente spiacevole o angosciata e dalla necessità di muoversi spesso accompagnata dall'incapacità di rimanere fermi da seduti o in

piedi. È più probabile che questo disturbo si verifichi entro le prime settimane di trattamento. In pazienti che sviluppano questi sintomi l'aumento della dose può risultare dannoso.

Iponatriemia

Con l'uso di mirtazapina è stata riportata molto raramente iponatriemia, probabilmente dovuta alla sindrome da inappropriata secrezione di ormone antidiuretico (SIADH). È necessario prestare attenzione nei pazienti a rischio, come pazienti anziani o pazienti trattati in concomitanza con medicinali noti per causare iponatriemia.

Sindrome serotoninergica

Interazioni con principi attivi serotoninergici: quando gli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI) vengono usati in concomitanza con altri agonisti serotoninergici (vedere paragrafo 4.5), potrebbe insorgere sindrome serotoninergica. I sintomi della sindrome serotoninergica possono essere ipertermia, rigidità, mioclono, instabilità autonoma, con possibili fluttuazioni rapide dei segni vitali, e alterazioni dello stato mentale, le quali comprendono stato confusionale, irritabilità e agitazione estrema, che potrebbero degenerare in delirio e coma. Dall'esperienza post-marketing risulta che la sindrome serotoninergica si verifica molto raramente nei pazienti trattati con Mirtazapina Hexal in monoterapia (vedere paragrafo 4.8).

Pazienti anziani

I pazienti anziani sono spesso più sensibili, in particolare per quanto riguarda gli effetti indesiderati dei medicinali antidepressivi. Durante la ricerca clinica con Mirtazapina Hexal gli effetti indesiderati non sono stati riportati più spesso nei pazienti anziani rispetto ad altri gruppi di età.

Lattosio

Questo prodotto medicinale contiene lattosio. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficienza di lattasi o da malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questo medicinale.

Colorante giallo tramonto FCF (E110)

Il colorante giallo tramonto FCF (E110), presente nella formulazione da 15 mg di Mirtazapina Hexal, potrebbe causare reazioni allergiche.

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

Interazioni farmacodinamiche

- Mirtazapina non deve essere somministrata in concomitanza a inibitori delle MAO o entro le due settimane successive all'interruzione di una terapia con MAO-inibitori. Analogamente, devono trascorrere circa due settimane prima che i pazienti trattati con mirtazapina possano essere trattati con MAO-inibitori (vedere paragrafo 4.3).
- Inoltre, come per tutti gli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI), la somministrazione concomitante con altri agonisti serotoninergici (L-triptofano, triptani, tramadolo, linezolid, SSRI, venlafaxina, litio e preparazioni a base di erba di san Giovanni – *Hypericum perforatum*) potrebbe provocare un'incidenza di effetti associati alla serotonina (sindrome serotoninergica: vedere paragrafo 4.4). Quando questi principi attivi vengono combinati con mirtazapina, si raccomanda cautela e un più attento monitoraggio clinico.
- Mirtazapina può potenziare le proprietà sedative delle benzodiazepine e di altri sedativi (particolarmente la maggior parte di antipsicotici, antistaminici antagonisti dei recettori H₁ e oppioidi). Si raccomanda cautela quando questi prodotti medicinali vengono prescritti insieme a mirtazapina.

- Mirtazapina può potenziare l'azione depressiva dell'alcool sul sistema nervoso centrale; i pazienti devono pertanto essere istruiti affinché evitino gli alcolici durante la terapia con mirtazapina.
- A dosi di 30 mg una volta al giorno mirtazapina ha causato un piccolo ma statisticamente significativo aumento del Rapporto Internazionale Normalizzato (International Normalised Ratio - INR) nei pazienti trattati con warfarin. Poiché a dosi di mirtazapina più elevate non può essere escluso un effetto maggiormente pronunciato, in caso di trattamento concomitante con warfarin e mirtazapina si raccomanda di monitorare l'INR.

Interazioni farmacocinetiche

- Carbamazepina e fenitoina, induttori del CYP3A4, hanno determinato un aumento di circa due volte della clearance di mirtazapina, con una conseguente diminuzione della concentrazione plasmatica media di mirtazapina rispettivamente del 60 e del 45%. Quando carbamazepina o qualsiasi altro induttore del metabolismo epatico (come rifampicina) viene aggiunto alla terapia con mirtazapina, potrebbe essere necessario aumentare la dose di mirtazapina. Se il trattamento con tali medicinali viene interrotto, potrebbe essere necessario ridurre la dose di mirtazapina.
- La somministrazione concomitante di ketoconazolo, un potente inibitore del CYP3A4, ha determinato un aumento dei livelli plasmatici di picco e dell'AUC di mirtazapina rispettivamente di circa il 40 e il 50%.
- Quando cimetidina (un debole inibitore del CYP1A2, CYP2D6 e CYP3A4) viene somministrata con mirtazapina, la concentrazione plasmatica media di mirtazapina può aumentare di oltre il 50%.
Quando mirtazapina viene somministrata in concomitanza con potenti inibitori del CYP3A4, inibitori dell'HIV-proteasi, antimicotici azolici, eritromicina, cimetidina o nefazodone, si deve prestare attenzione e potrebbe essere necessario diminuire la dose.
- Studi di interazione non indicano alcun effetto farmacocinetico rilevante nel trattamento concomitante di mirtazapina con paroxetina, amitriptilina, risperidone o litio.

4.6 Gravidanza e allattamento

I dati limitati sull'uso di mirtazapina in donne in gravidanza non indicano alcun aumento del rischio per quanto concerne le malformazioni congenite. Gli studi condotti sugli animali non hanno mostrato alcun effetto teratogeno di rilevanza clinica, tuttavia è stata osservata tossicità evolutiva (vedere paragrafo 5.3). Quando Mirtazapina Hexal viene prescritta a donne in gravidanza è necessario prestare attenzione. Se Mirtazapina Hexal viene usata fino al parto o fino a poco prima del parto, si raccomanda un monitoraggio postnatale del neonato per possibili effetti da sospensione.

Dati epidemiologici suggeriscono che l'uso di SSRI in gravidanza, particolarmente verso la fine della gravidanza, può aumentare il rischio di ipertensione polmonare persistente nel neonato (PPHN). Sebbene nessuno studio ha indagato l'associazione tra PPHN e la terapia con mirtazapina, questo potenziale rischio non può essere escluso considerando il meccanismo di azione correlato (aumento delle concentrazioni di serotonina).

Gli studi sugli animali e gli scarsi dati relativi all'uomo hanno mostrato che mirtazapina viene escreta nel latte solo in quantità molto limitate. La decisione di continuare/interrompere l'allattamento o continuare/interrompere la terapia con Mirtazapina Hexal deve essere presa tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento per il neonato e il beneficio della terapia con Mirtazapina Hexal per la madre.

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

Mirtazapina esercita un'influenza da lieve a moderata sulla capacità di guidare e di usare macchinari. Mirtazapina potrebbe compromettere la concentrazione e la vigilanza (in particolar modo nelle fasi iniziali del trattamento). Qualora i pazienti risentissero di effetti in grado di compromettere le loro capacità, devono evitare di svolgere attività potenzialmente pericolose, che richiedono elevati livelli di concentrazione e di vigilanza, come guidare un veicolo e usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

I pazienti depressi presentano alcuni sintomi che sono associati alla malattia stessa. A volte è pertanto difficile accertare quali sintomi siano una conseguenza della malattia e quali siano dovuti al trattamento con Mirtazapina Hexal.

Le reazioni avverse segnalate più comunemente, che nel corso di studi randomizzati controllati con placebo (vedere di seguito) si sono verificate in oltre il 5% dei pazienti trattati con Mirtazapina Hexal, sono sonnolenza, sedazione, secchezza delle fauci, aumento di peso, aumento dell'appetito, capogiri e affaticamento.

In tutti gli studi randomizzati controllati con placebo i pazienti (alcuni dei quali erano affetti da disturbi diversi dalla depressione maggiore) sono stati esaminati per reazioni avverse dovute a Mirtazapina Hexal. La meta-analisi ha preso in considerazione 20 studi clinici, con una durata di trattamento prevista fino a 12 settimane, con 1501 pazienti (134 anni-uomo) che ricevevano dosi di mirtazapina fino a 60 mg e 850 pazienti (79 anni-uomo) che ricevevano placebo.

Per mantenere la comparabilità verso il trattamento con placebo sono state escluse le fasi di estensione di questi studi.

La tabella 1 mostra la classificazione dell'incidenza delle reazioni avverse che nel corso degli studi clinici si sono verificate più frequentemente in modo statisticamente significativo durante il trattamento con Mirtazapina Hexal rispetto al placebo, con l'aggiunta delle reazioni avverse provenienti da segnalazioni spontanee. Le frequenze delle reazioni avverse provenienti da segnalazioni spontanee si basano sul tasso di segnalazione di questi eventi nel corso degli studi clinici. La frequenza delle reazioni avverse provenienti da segnalazioni spontanee delle quali non sono stati osservati casi durante gli studi randomizzati con mirtazapina controllati con placebo, è stata classificata come "non nota".

Tabella 1. Reazioni avverse a Mirtazapina Hexal

Classificazioni e per sistemi e organi	Molto comuni (≥1/10)	Comuni (da ≥1/100 a <1/10)	Non comuni (da ≥1/1000 a <1/100)	Rari (da ≥1/10.000 a <1/1000)	Frequenza sconosciuta
Esami diagnostici	- Aumento di peso ¹				
Patologie del sistema emolinfopoietico					- Depressione del midollo osseo (granulocitopenia, agranulocitosi, anemia aplastica,

					trombocitopenia) - Eosinofilia
Patologie del sistema nervoso	- Sonnolenza ^{1,4} - Sedazione ^{1,4} - Cefalea ²	- Letargia ¹ - Capogiri - Tremore	- Parestesia ² - Sindrome delle gambe senza riposo - Sincope	- Mioclono	- Convulsioni (insulti convulsivi) - Sindrome da serotonina - Parestesia orale
Patologie gastrointestinali	- Secchezza delle fauci	- Nausea ³ - Diarrea ² - Vomito ²	- Ipoestesia orale		- Edema della bocca
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		- Esantema ²			
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo		- Artralgia - Mialgia - Mal di schiena ¹			
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	- Aumento dell'appetito ¹				- Iponatriemia
Patologie vascolari		- Ipotensione ortostatica	- Ipotensione ²		
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione		- Edema periferico ¹ - Affaticamento			
Patologie epatobiliari				- Aumento delle transaminasi sieriche	
Disturbi psichiatrici		- Sogni anomali - Confusione - Ansia ^{2,5} - Insonnia ^{3,5}	- Incubi ² - Mania - Agitazione ² - Allucinazioni - Irrequietezza psicomotoria (incluse acatisia, ipercinesia)		- Ideazione suicida ⁶ - Comportamento suicida ⁶

Patologie endocrine					- Sindrome da inappropriata secrezione di ormone antidiuretico
----------------------------	--	--	--	--	--

¹ Negli studi clinici tali eventi si sono verificati più frequentemente in modo statisticamente significativo durante il trattamento con Mirtazapina Hexal rispetto al placebo.

² Negli studi clinici tali eventi si sono verificati più frequentemente durante il trattamento con il placebo rispetto a Mirtazapina Hexal, ma non in modo statisticamente significativo.

³ Negli studi clinici tali eventi si sono verificati più frequentemente in modo statisticamente significativo durante il trattamento con il placebo rispetto a Mirtazapina Hexal.

⁴ N.B. La riduzione della dose in genere non comporta una diminuzione della sonnolenza/sedazione, ma può compromettere l'efficacia antidepressiva.

⁵ In corso di trattamento con antidepressivi in generale, possono svilupparsi (o aggravarsi) ansia e insonnia (che possono essere sintomi di depressione). In corso di trattamento con mirtazapina è stato riportato sviluppo (o aggravamento) di ansia e insonnia.

⁶ Durante la terapia con mirtazapina, o poco dopo l'interruzione del trattamento, sono stati riportati casi di ideazioni suicide e di comportamenti suicidi (vedere paragrafo 4.4).

Nel corso degli studi clinici, nelle valutazioni di laboratorio sono stati osservati aumenti transitori delle transaminasi e delle gamma-glutamyltransferasi (tuttavia gli eventi avversi correlati non sono stati segnalati più frequentemente in modo statisticamente significativo con Mirtazapina Hexal rispetto al placebo).

Popolazione pediatrica

I seguenti effetti indesiderati sono stati comunemente osservati in studi clinici in bambini: aumento di peso, orticaria e ipertrigliceridemia (vedere anche paragrafo 5.1).

4.9 Sovradosaggio

L'esperienza odierna relativa al sovradosaggio di Mirtazapina Hexal in monoterapia indica che i sintomi sono di solito lievi. È stata riportata depressione del sistema nervoso centrale con disorientamento e sedazione prolungata, insieme a tachicardia e lieve iper- o ipotensione.

A dosi molto superiori alle dosi terapeutiche, e in particolare a sovradosaggi misti, esiste tuttavia la possibilità che insorgano conseguenze più serie, inclusi eventi fatali.

I casi di sovradosaggio devono essere trattati con appropriate terapie sintomatiche e di supporto delle funzioni vitali. Si possono prendere in considerazione anche i carboni attivi o la lavanda gastrica.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: altri antidepressivi, codice ATC: N06AX11.

Mirtazapina è un alfa₂-antagonista presinaptico centralmente attivo che aumenta la neurotrasmissione noradrenergica e serotoninergica. L'aumento della neurotrasmissione serotoninergica è specificamente mediato dai recettori 5-HT₁, poiché i recettori 5-HT₂ e 5-HT₃ vengono bloccati da mirtazapina. Si ritiene che entrambi gli enantiomeri di mirtazapina contribuiscano all'attività antidepressiva, l'enantiomero S(+) bloccando i recettori alfa₂ e 5-HT₂, e

l'enantiomero R(-) bloccando i recettori 5-HT₃.

L'attività antagonista di mirtazapina sui recettori H₁ per l'istamina è associata alle sue proprietà sedative. Mirtazapina non possiede quasi alcuna attività anticolinergica e, alle dosi terapeutiche, non esercita in pratica alcun effetto sul sistema cardiovascolare.

Popolazione pediatrica:

Due studi clinici randomizzati, in doppio cieco, controllati con placebo in bambini di età compresa tra i 7 e i 18 anni con disturbo depressivo maggiore (n=259) che hanno usato una dose variabile per le prime 4 settimane (15-45 mg di mirtazapina) seguita da una dose fissa (15, 30 o 45 mg di mirtazapina) per ulteriori 4 settimane non hanno dimostrato differenze significative tra mirtazapina e placebo verso l'endpoint primario e su tutti gli endpoint secondari. Un significativo aumento di peso ($\geq 7\%$) è stato osservato nel 48,8% dei soggetti trattati con mirtazapina rispetto al 5,7% dei soggetti trattati con placebo. Sono stati comunemente osservati anche orticaria (11,8% vs 6,8%) e ipertrigliceridemia (2,9% vs 0%).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

In seguito a somministrazione orale di Mirtazapina Hexal, il principio attivo mirtazapina viene assorbito bene e rapidamente (biodisponibilità $\approx 50\%$), raggiungendo i livelli plasmatici di picco dopo circa 2 ore. Il legame di mirtazapina alle proteine plasmatiche è di circa l'85%. L'emivita media di eliminazione è 20-40 ore; sono state occasionalmente riportate emivite più lunghe, fino a 65 ore, e più brevi, nei pazienti giovani di sesso maschile.

L'emivita di eliminazione è sufficiente a giustificare un regime di somministrazione una volta al giorno. Lo stato stazionario viene raggiunto dopo 3-4 giorni, dopo di che non si verifica più ulteriore accumulo. Nell'intervallo di dosi raccomandate, mirtazapina mostra una farmacocinetica lineare. L'assunzione di cibo non influisce sulla farmacocinetica di mirtazapina.

Mirtazapina viene ampiamente metabolizzata ed è eliminata attraverso le urine e le feci entro pochi giorni.

La biotrasformazione avviene soprattutto attraverso demetilazione e ossidazione, seguite da coniugazione. Dati *in vitro* sui microsomi epatici umani indicano che gli enzimi del citocromo P450 (CYP2D6 e CYP1A2) sono coinvolti nella formazione dell'8-idrossi-metabolita di mirtazapina, mentre l'enzima CYP3A4 è considerato responsabile della formazione dei metaboliti N-demetil e N-ossido. Il metabolita N-demetil è farmacologicamente attivo e sembra possedere lo stesso profilo farmacocinetico del composto progenitore.

La clearance di mirtazapina potrebbe diminuire a causa della compromissione della funzione renale o epatica.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non evidenziano alcun particolare rischio per l'uomo, sulla base di studi convenzionali di sicurezza farmacologica, tossicità a dosi ripetute, carcinogenicità o genotossicità. Nel corso di studi di tossicità riproduttiva condotti su ratti e conigli non è stato osservato alcun effetto teratogeno. A un'esposizione sistemica pari a due volte la massima esposizione terapeutica per l'uomo si sono verificati un aumento delle perdite post-impianto, una diminuzione del peso dei cuccioli alla nascita e una riduzione di sopravvivenza dei cuccioli di ratto durante i primi giorni di allattamento.

In una serie di test di mutazione genica e di danno cromosomico e del DNA, mirtazapina non si è rivelata genotossica. I tumori della tiroide riscontrati in uno studio di carcinogenesi nel ratto e i neoplasmi epatocellulari rilevati in uno studio di carcinogenesi nel topo sono considerati risposte specifiche per la specie e non genotossiche, associate al trattamento a lungo termine con dosi elevate di induttori degli enzimi epatici.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Mirtazapina Hexal 15 mg compresse rivestite con film

Nucleo:

lattosio monoidrato

amido di mais

idrossipropilcellulosa

silice colloidale diossido

magnesio stearato

Rivestimento:

ipromellosa

macrogol 8000

titanio diossido (E171)

ferro ossido giallo (E172)

giallo di chinolina (E104)

giallo tramonto (E110)

Mirtazapina Hexal 30 mg compresse rivestite con film

Nucleo:

lattosio monoidrato

amido di mais

idrossipropilcellulosa

silice colloidale diossido

magnesio stearato

Rivestimento:

ipromellosa

macrogol 8000

titanio diossido (E171)

ferro ossido giallo (E172)

ferro ossido rosso (E172)

ferro ossido nero (E172)

Mirtazapina Hexal 45 mg compresse rivestite con film

Nucleo:

lattosio monoidrato

amido di mais

idrossipropilcellulosa

silice colloidale diossido

magnesio stearato

Rivestimento:

ipromellosa

macrogol 8000

titanio diossido (E171)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente

6.3 Periodo di validità

3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare nella confezione originale. Conservare il blister nella confezione esterna.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister opaco/bianco in PVC/PVDC/Al

Dimensioni delle confezioni: 6, 10, 14, 18, 20, 28, 30, 48, 50, 56, 60, 70, 90, 96, 100, 30x1, 50x1, 100x1 compresse.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna precauzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

HEXAL S.p.A.
Largo U. Boccioni, 1
21040 Origgio (VA)

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

15 mg compresse rivestite con film 6 compresse in blister PVC/PVDC/AL

AIC n. 036636013/M

15 mg compresse rivestite con film 10 compresse in blister PVC/PVDC/AL

AIC n. 036636025/M

15 mg compresse rivestite con film 14 compresse in blister PVC/PVDC/AL

AIC n. 036636037/M

15 mg compresse rivestite con film 18 compresse in blister PVC/PVDC/AL

AIC n. 036636049/M

15 mg compresse rivestite con film 20 compresse in blister PVC/PVDC/AL

AIC n. 036636052/M

15 mg compresse rivestite con film 28 compresse in blister PVC/PVDC/AL

AIC n. 036636064/M

15 mg compresse rivestite con film 30 compresse in blister PVC/PVDC/AL

AIC n. 036636076/M

15 mg compresse rivestite con film 48 compresse in blister PVC/PVDC/AL

AIC n. 036636088/M

15 mg compresse rivestite con film 50 compresse in blister PVC/PVDC/AL

AIC n. 036636090/M

15 mg compresse rivestite con film 56 compresse in blister PVC/PVDC/AL

AIC n. 036636102/M

15 mg compresse rivestite con film 60 compresse in blister PVC/PVDC/AL
AIC n. 036636114/M

15 mg compresse rivestite con film 70 compresse in blister PVC/PVDC/AL
AIC n. 036636126/M

15 mg compresse rivestite con film 90 compresse in blister PVC/PVDC/AL
AIC n. 036636138/M

15 mg compresse rivestite con film 96 compresse in blister PVC/PVDC/AL
AIC n. 036636140/M

15 mg compresse rivestite con film 100 compresse in blister PVC/PVDC/AL
AIC n. 036636153/M

30 mg compresse rivestite con film 6 compresse in blister PVC/PVDC/AL
AIC n. 036636165/M

30 mg compresse rivestite con film 10 compresse in blister PVC/PVDC/AL
AIC n. 036636177/M

30 mg compresse rivestite con film 14 compresse in blister PVC/PVDC/AL
AIC n. 036636189/M

30 mg compresse rivestite con film 18 compresse in blister PVC/PVDC/AL
AIC n. 036636191/M

30 mg compresse rivestite con film 20 compresse in blister PVC/PVDC/AL
AIC n. 036636203/M

30 mg compresse rivestite con film 28 compresse in blister PVC/PVDC/AL
AIC n. 036636215/M

30 mg compresse rivestite con film 30 compresse in blister PVC/PVDC/AL
AIC n. 036636227/M

30 mg compresse rivestite con film 48 compresse in blister PVC/PVDC/AL
AIC n. 036636239/M

30 mg compresse rivestite con film 50 compresse in blister PVC/PVDC/AL
AIC n. 036636241/M

30 mg compresse rivestite con film 56 compresse in blister PVC/PVDC/AL
AIC n. 036636254/M

30 mg compresse rivestite con film 60 compresse in blister PVC/PVDC/AL
AIC n. 036636266/M

30 mg compresse rivestite con film 70 compresse in blister PVC/PVDC/AL
AIC n. 036636278/M

30 mg compresse rivestite con film 90 compresse in blister PVC/PVDC/AL
AIC n. 036636280/M

30 mg compresse rivestite con film 96 compresse in blister PVC/PVDC/AL
AIC n. 036636292/M

30 mg compresse rivestite con film 100 compresse in blister PVC/PVDC/AL
AIC n. 036636304/M

45 mg compresse rivestite con film 6 compresse in blister PVC/PVDC/AL
AIC n. 036636316/M

45 mg compresse rivestite con film 10 compresse in blister PVC/PVDC/AL
AIC n. 036636328/M

45 mg compresse rivestite con film 14 compresse in blister PVC/PVDC/AL
AIC n. 036636330/M

45 mg compresse rivestite con film 18 compresse in blister PVC/PVDC/AL
AIC n. 036636342/M

45 mg compresse rivestite con film 20 compresse in blister PVC/PVDC/AL
AIC n. 036636355/M

45 mg compresse rivestite con film 28 compresse in blister PVC/PVDC/AL

AIC n. 036636367/M
45 mg compresse rivestite con film 30 compresse in blister PVC/PVDC/AL
AIC n. 036636379/M
45 mg compresse rivestite con film 48 compresse in blister PVC/PVDC/AL
AIC n. 036636381/M
45 mg compresse rivestite con film 50 compresse in blister PVC/PVDC/AL
AIC n. 036636393/M
45 mg compresse rivestite con film 56 compresse in blister PVC/PVDC/AL
AIC n. 036636405/M
45 mg compresse rivestite con film 60 compresse in blister PVC/PVDC/AL
AIC n. 036636417/M
45 mg compresse rivestite con film 70 compresse in blister PVC/PVDC/AL
AIC n. 036636429/M
45 mg compresse rivestite con film 90 compresse in blister PVC/PVDC/AL
AIC n. 036636431/M
45 mg compresse rivestite con film 96 compresse in blister PVC/PVDC/AL
AIC n. 036636443/M
45 mg compresse rivestite con film 100 compresse in blister PVC/PVDC/AL
AIC n. 036636456/M
15 mg compresse rivestite con film 30X1 compresse in blister PVC/PVDC/AL SINGLE DOSE
AIC n. 036636468/M
15 mg compresse rivestite con film 50X1 compresse in blister PVC/PVDC/AL SINGLE DOSE
AIC n. 036636470/M
15 mg compresse rivestite con film 100X1 compresse in blister PVC/PVDC/AL SINGLE DOSE
AIC n. 036636482/M
30 mg compresse rivestite con film 30X1 compresse in blister PVC/PVDC/AL SINGLE DOSE
AIC n. 036636494/M
30 mg compresse rivestite con film 50X1 compresse in blister PVC/PVDC/AL SINGLE DOSE
AIC n. 036636506/M
30 mg compresse rivestite con film 100X1 compresse in blister PVC/PVDC/AL SINGLE DOSE
AIC n. 036636518/M
45 mg compresse rivestite con film 30X1 compresse in blister PVC/PVDC/AL SINGLE DOSE
AIC n. 036636520/M
45 mg compresse rivestite con film 50X1 compresse in blister PVC/PVDC/AL SINGLE DOSE
AIC n. 036636532/M
45 mg compresse rivestite con film 100X1 compresse in blister PVC/PVDC/AL SINGLE DOSE
AIC n. 036636544/M

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Dicembre 2005

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Febbraio 2012