

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Mirtazapina Teva 15 mg compresse orodispersibili

Mirtazapina Teva 30 mg compresse orodispersibili

Mirtazapina Teva 45 mg compresse orodispersibili

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa orodispersibile contiene 15 mg di mirtazapina

Ogni compressa orodispersibile contiene 30 mg di mirtazapina

Ogni compressa orodispersibile contiene 45 mg di mirtazapina

Eccipienti

15 mg: ogni compressa orodispersibile contiene 3,60 mg di aspartame.

30 mg: ogni compressa orodispersibile contiene 7,20 mg di aspartame.

45 mg: ogni compressa orodispersibile contiene 10,80 mg di aspartame.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa orodispersibile.

15 mg: le compresse sono rotonde, bianche, smussate ai bordi; su un lato sono marchiate con il numero "93" mentre sull'altro con il numero "7303".

30 mg: le compresse sono rotonde, bianche, smussate ai bordi; su un lato sono marchiate con il numero "93" mentre sull'altro con il numero "7304".

45 mg: le compresse sono rotonde, bianche, smussate ai bordi; su un lato sono marchiate con il numero "93" mentre sull'altro con il numero "7305".

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento di episodi di depressione maggiore.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Adulti

La dose giornaliera efficace è generalmente compresa tra 15 mg o 45 mg; la dose iniziale è di 15 o 30 mg.

La mirtazapina comincia a esercitare la sua azione generalmente dopo 1-2 settimane di trattamento. Il trattamento con una dose adeguata dovrebbe determinare una risposta positiva entro 2-4 settimane. In presenza di una risposta insufficiente, si può aumentare la dose fino a raggiungere la dose massima. Se non si osserva alcuna risposta nell'arco di ulteriori 2-4 settimane, si deve interrompere il trattamento.

Anziani

Il dosaggio raccomandato è lo stesso degli adulti.

Nei pazienti anziani un aumento della dose deve essere attuato sotto stretta supervisione per provocare una risposta soddisfacente e sicura.

Bambini e adolescenti (di età inferiore a 18 anni)

Mirtazapina non deve essere usata nei bambini e adolescenti di età inferiore a 18 anni poiché l'efficacia non è stata dimostrata in due studi clinici a breve termine (vedere il paragrafo 5.1) e per motivi di sicurezza (vedere i paragrafi 4.4, 4.8 e 5.1).

Compromissione renale

La clearance della mirtazapina può risultare ridotta nei pazienti con insufficienza renale da moderata a grave (clearance della creatinina < 40 ml/min). Di ciò si deve tenere conto quando si prescrive la mirtazapina a questa categoria di pazienti (vedere il paragrafo 4.4).

Compromissione epatica

La clearance della mirtazapina può risultare ridotta nei pazienti che presentano un'alterazione della funzione epatica. Di ciò si deve tenere conto quando si prescrive la mirtazapina a questa categoria di pazienti, in particolare in presenza di grave disfunzione epatica, poiché i pazienti con grave disfunzione epatica non sono stati oggetto di studio (vedere il paragrafo 4.4).

La mirtazapina ha un'emivita di eliminazione di 20-40 ore e pertanto sono adatte alla singola somministrazione giornaliera. La dose unica deve essere assunta preferibilmente la sera prima di coricarsi. Mirtazapina Teva può essere somministrata anche frazionata in due dosi (una al mattino e una la sera, la dose maggiore deve essere presa la sera).

Le compresse devono essere assunte per via orale. La compressa si disgrega rapidamente e può essere deglutita con o senz'acqua.

I pazienti affetti da depressione devono essere trattati per un periodo sufficiente di tempo di almeno 6 mesi per assicurare il sollievo dai sintomi.

Si raccomanda di interrompere il trattamento con mirtazapina in modo graduale per evitare sintomi da sospensione (vedere paragrafo 4.4).

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti.

Uso concomitante di mirtazapina ed inibitori delle monoaminossidasi (MAO) (vedere il paragrafo 4.5).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Assunzione da parte di bambini e adolescenti di età inferiore a 18 anni

L'uso della mirtazapina in bambini e adolescenti di età inferiore a 18 anni è sconsigliato. Comportamenti suicidari (tentativi di suicidio e ideazione suicidaria) e ostilità (essenzialmente 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.

Qualora, in base ad esigenze mediche, dovesse essere presa la decisione di effettuare il trattamento, il paziente deve essere sorvegliato attentamente per quanto concerne la comparsa di sintomi suicidari.

Inoltre, non sono disponibili i dati sulla sicurezza a lungo termine per i bambini e gli adolescenti per quanto concerne la crescita, la maturazione e lo sviluppo cognitivo e comportamentale.

Suicidio/pensieri suicidari o peggioramento clinico

La depressione è associata ad aumentato rischio di pensieri suicidari, autolesionismo e suicidio (suicidio/eventi correlati). Tale rischio persiste fino a che si verifichi una remissione

significativa. Poiché possono non verificarsi miglioramenti durante le prime settimane di trattamento o in quelle immediatamente successive, i pazienti devono essere attentamente controllati fino ad avvenuto miglioramento. E' esperienza clinica in generale che il rischio di suicidio può aumentare nelle prime fasi del miglioramento.

Pazienti con anamnesi positiva per comportamento o pensieri suicidari, o che manifestano un grado significativo di ideazione suicidaria prima dell'inizio del trattamento, sono a rischio maggiore di ideazione suicidaria o di tentativi di suicidio, e devono essere attentamente controllati durante il trattamento. Una metanalisi degli studi clinici condotti con farmaci antidepressivi in confronto con placebo nella terapia di disturbi psichiatrici, ha mostrato un aumento del rischio di comportamento suicidario nella fascia di età inferiore a 25 anni dei pazienti trattati con antidepressivi rispetto al placebo.

La terapia farmacologica con antidepressivi deve essere sempre associata ad una stretta sorveglianza dei pazienti, in particolare di quelli ad alto rischio, specialmente nelle fasi iniziali del trattamento e dopo cambiamenti di dose. I pazienti (o chi si prende cura di loro) dovrebbero essere avvertiti della necessità di monitorare e di riportare immediatamente al proprio medico curante qualsiasi peggioramento del quadro clinico, l'insorgenza di comportamento o pensieri suicidari o di cambiamenti comportamentali.

Per quanto riguarda la possibilità di suicidio, specie all'inizio del trattamento, è bene fornire al paziente solo una quantità ridotta di Remeron compresse orodispersibili.

Depressione midollare

Durante il trattamento con mirtazapina sono stati segnalati casi di depressione midollare che si manifesta generalmente sotto forma di granulocitopenia o agranulocitosi. Agranulocitosi reversibile è stata segnalata, raramente, anche nel corso degli studi clinici con mirtazapina. Nel periodo successivo alla commercializzazione di mirtazapina sono stati riferiti casi rarissimi di agranulocitosi, la maggior parte reversibili, ma in alcuni casi fatali. Casi fatali hanno interessato prevalentemente pazienti di età superiore a 65 anni. Il medico deve prestare attenzione a sintomi quali febbre, mal di gola, stomatite o altri segni di infezione; quando questi si presentano, il trattamento deve essere interrotto e deve essere eseguito un esame emocromocitometrico completo.

Ittero

Il trattamento deve essere interrotto se compare ittero.

Condizioni che richiedono supervisione

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

- epilessia e sindrome cerebrale organica: sebbene l'esperienza clinica dimostri che gli attacchi epilettici sono rari durante la terapia a base di mirtazapina, come per altri antidepressivi è consigliabile utilizzare la mirtazapina con cautela nei pazienti che hanno subito pregressi attacchi epilettici. E' opportuno interrompere il trattamento in tutti i pazienti che dovessero manifestare crisi epilettiche o dovessero registrare un aumento della loro frequenza;
- compromissione epatica: dopo somministrazione di una singola dose orale da 15 mg di mirtazapina, la clearance della mirtazapina è risultata ridotta del 35 % circa in pazienti con un'insufficienza epatica da lieve a moderata rispetto ai pazienti con una funzione epatica nella norma. La concentrazione plasmatica media di mirtazapina è risultata aumentata del 55 % circa;
- compromissione renale: dopo somministrazione di una singola dose orale da 15 mg di mirtazapina, nei pazienti con insufficienza renale moderata (clearance della creatinina <40 ml/min) e grave (clearance della creatinina \leq 10 ml/min), la clearance della mirtazapina è risultata ridotta rispettivamente del 30 e del 50% circa rispetto ai pazienti con funzione

renale nella norma. La concentrazione plasmatica media di mirtazapina è risultata aumentata rispettivamente del 55 e del 115% circa. Non sono state rilevate differenze significative nei pazienti con insufficienza renale lieve (clearance della creatinina <80 ml/min) rispetto al gruppo di controllo;

- malattie cardiache, quali disturbi della conduzione, *angina pectoris*, infarto del miocardio recente, in questi casi debbono essere adottate le normali precauzioni e la terapia concomitante deve essere attuata con accortezza;
- ipotensione.
- diabete mellito: nei pazienti affetti da diabete la terapia con antidepressivi può alterare il controllo glicemico. Potrebbe essere necessario regolare il dosaggio dei farmaci ipoglicemizzanti orali e/o dell'insulina e tenere il paziente sotto stretto monitoraggio.

Come con altri antidepressivi è opportuno tenere conto delle seguenti circostanze:

- quando gli antidepressivi sono somministrati a pazienti affetti da schizofrenia o altri disturbi psicotici è possibile un'esacerbazione dei sintomi psicotici; l'ideazione paranoide si può intensificare.
- Durante il trattamento della fase depressiva in soggetti affetti da disturbo bipolare, può verificarsi un cambiamento verso la fase maniacale. I pazienti con un'anamnesi di mania/ipomania devono essere monitorati attentamente. La mirtazapina deve essere sospesa in tutti i pazienti che entrano nella fase maniacale.
- Sebbene la mirtazapina non provochi dipendenza, l'esperienza successiva alla commercializzazione mostra che la brusca sospensione della somministrazione, dopo un lungo periodo di trattamento, può provocare talvolta sintomi da sospensione. La maggior parte di questi sintomi è lieve e autolimitata. Tra i vari sintomi da sospensione, i più frequenti sono vertigini, agitazione, ansia, cefalea, nausea. Benché siano stati riferiti come sintomi da sospensione, questi sintomi possono essere correlati alla malattia di base. Come consigliato nel paragrafo 4.2, si raccomanda di sospendere il trattamento con mirtazapina gradualmente.
- Cautela deve essere osservata nei pazienti con disturbi della minzione e ipertrofia prostatica e nei pazienti con glaucoma acuto ad angolo chiuso e ipertensione oculare (anche in questi casi la possibilità che si evidenzino problemi con Remeron è scarsa, poiché esso è dotato di un'attività anticolinergica molto debole).
- Acatisia/irrequietezza psicomotoria. L'uso di antidepressivi è stato associato allo sviluppo di acatisia, caratterizzata da sensazione di mancanza di riposo soggettivamente spiacevole o stressante e necessità di muoversi spesso accompagnata da incapacità a rimanere seduti o fermi.

Questo si verifica più probabilmente nelle primissime settimane di trattamento. Nei pazienti che sviluppano questi sintomi un aumento del dosaggio potrebbe peggiorare la sintomatologia.

Iponatriemia

Molto raramente con l'uso di mirtazapina è stata riportata iponatriemia, probabilmente dovuta ad inappropriata secrezione di ormone antidiuretico (SIADH).

Deve essere adottata cautela nei pazienti a rischio quali quelli anziani o trattati contemporaneamente con medicinali noti per provocare iponatriemia.

Sindrome serotoninergica

Interazione con farmaci serotoninergici: può presentarsi sindrome serotoninergica quando gli inibitori selettivi del reuptake della serotonina (SSRI) vengono somministrati in combinazione con altri farmaci serotoninergici (vedere il paragrafo 4.5). Sintomi della sindrome serotoninergica possono essere ipertermia, rigidità, mioclono, instabilità autonoma e possibili fluttuazioni rapide dei segni vitali, cambiamenti dello stato mentale che comprendono

confusione, irritabilità ed estrema agitazione che progredisce in delirio e coma. Dall'esperienza successiva alla commercializzazione, sembra che la sindrome serotoninergica si verifichi molto raramente in pazienti trattati con mirtazapina da sola (vedere il paragrafo 4.8).

Pazienti anziani

I pazienti anziani sono spesso più sensibili, soprattutto nei confronti degli effetti indesiderati degli antidepressivi. Durante gli studi clinici condotti con mirtazapina non sono stati segnalati effetti indesiderati più frequenti negli anziani rispetto ai pazienti appartenenti alle altre fasce di età.

Aspartame

Le compresse di mirtazapina contengono aspartame che è una fonte di fenilalanina. Questa sostanza può essere nociva per i soggetti affetti da fenilchetonuria.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Interazioni farmacodinamiche

- La mirtazapina non va somministrata in concomitanza con MAO o nelle prime due settimane dal termine della terapia con inibitori delle MAO. E, allo stesso modo, devono passare circa due settimane prima di trattare con gli inibitori delle MAO i pazienti in terapia con mirtazapina (vedere il paragrafo 4.3). Inoltre, come con gli SSRI, la somministrazione concomitante di altre sostanze attive serotoninergiche (L-triptofano, triptani, tramadolo, linezolid, SSRI, venlafaxina, litio e preparati a base di erba di S. Giovanni – *Hypericum perforatum*) può determinare un'incidenza di effetti associati alla serotonina (sindrome serotoninergica: vedere il paragrafo 4.4). Deve essere raccomandata cautela ed è richiesto uno stretto monitoraggio clinico, quando queste sostanze attive sono somministrate in combinazione con la mirtazapina.
- La mirtazapina può aumentare le proprietà sedative delle benzodiazepine e di altri principi attivi sedativi (in particolare della maggior parte degli antipsicotici, degli antistaminici H1 antagonisti, degli oppioidi). Si raccomanda cautela nel prescrivere questi medicinali insieme a mirtazapina.
- La mirtazapina può aumentare l'effetto depressivo dell'alcool sul sistema nervoso centrale. Pertanto i pazienti devono essere avvisati di evitare l'assunzione di bevande alcoliche durante la terapia con mirtazapina.
- La mirtazapina, alla dose di 30 mg una volta al giorno, provoca un aumento lieve, ma statisticamente significativo del rapporto internazionale normalizzato (INR) nei soggetti trattati con warfarin. Poiché a dosaggi più alti di mirtazapina non si può escludere un effetto più pronunciato, è consigliabile il monitoraggio dell'INR in caso di trattamento concomitante con warfarin e mirtazapina.

Interazioni farmacocinetiche

- La carbamazepina e la fenitoina, induttori del CYP3A4, hanno aumentato di circa due volte la clearance della mirtazapina, determinando una riduzione rispettivamente del 45 e del 60% dei livelli plasmatici medi della mirtazapina. Quando la carbamazepina o un altro induttore del metabolismo epatico dei farmaci (come rifampicina) viene aggiunto alla terapia con mirtazapina può essere necessario aumentare la dose di quest'ultima. Se la terapia con questi farmaci viene interrotta occorre ridurre la dose di mirtazapina.

- La somministrazione concomitante del ketoconazolo, potente inibitore del CYP3A4, ha aumentato i livelli di picco plasmatici e dell'area sottesa alla curva (AUC) di mirtazapina rispettivamente del 40 e del 50 % circa.
- Quando la cimetidina (debole inibitore di CYP1A2, CYP2D6 e CYP3A4) viene somministrata in concomitanza con mirtazapina, la concentrazione plasmatica media di mirtazapina può aumentare di oltre il 50%. Deve essere adottata cautela e può essere necessario diminuire la dose, quando la mirtazapina è somministrata contemporaneamente a potenti inibitori del CYP3A4, inibitori dell'HIV proteasi, antifungini azolici, eritromicina, cimetidina o nefazodone.
- Dagli studi sulle interazioni non sono emersi effetti farmacocinetici di rilievo associati al trattamento contemporaneo di mirtazapina con paroxetina, amitriptilina, risperidone o litio.

4.6 Gravidanza e allattamento

I limitati dati riguardanti l'uso della mirtazapina in donne in gravidanza non indicano un rischio aumentato di malformazioni congenite. Studi sugli animali non hanno evidenziato alcun effetto teratogeno clinicamente rilevante, tuttavia è stata osservata tossicità dello sviluppo (vedere il paragrafo 5.3). Deve essere prestata attenzione, quando si prescrive mirtazapina a donne in gravidanza. Qualora la mirtazapina sia utilizzata sino al parto o sospesa immediatamente prima, è raccomandato un monitoraggio post-natale del neonato per valutare eventuali effetti da sospensione.

Dati epidemiologici hanno indicato che l'assunzione di SSRI in gravidanza, soprattutto nella fase avanzata della gestazione, può aumentare il rischio di ipertensione polmonare persistente del neonato (*persistent pulmonary hypertension in neonates* - PPHN). Sebbene non ci siano studi che analizzino l'associazione della PPHN al trattamento con mirtazapina, il rischio potenziale con mirtazapina non può essere escluso, tenendo conto del meccanismo di azione correlato (aumento delle concentrazioni di serotonina).

Gli studi condotti su animali e limitati dati rilevati sull'uomo hanno evidenziato un'escrezione molto contenuta della mirtazapina nel latte materno. La decisione di continuare/interrompere l'allattamento al seno o continuare/interrompere la terapia con mirtazapina deve basarsi sulla valutazione del beneficio dell'allattamento al seno per il bambino e sul beneficio della terapia con mirtazapina per la donna.

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

La mirtazapina influisce in misura lieve o moderata sulla capacità di guidare veicoli e usare macchinari.

La mirtazapina può provocare un calo della concentrazione e dell'attenzione (in particolare nelle fasi iniziali del trattamento). In tal caso, i pazienti devono evitare lavori potenzialmente pericolosi che richiedano vigilanza e buona concentrazione, come guidare un veicolo a motore o usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

I pazienti depressi mostrano una serie di sintomi che sono correlati alla patologia stessa. E' quindi spesso difficile distinguere quali sintomi siano riconducibili alla malattia e quali alla terapia con mirtazapina.

Le reazioni avverse riferite più frequentemente, che si sono verificate in più del 5 % dei pazienti trattati con mirtazapina negli studi randomizzati e controllati con placebo (vedere sotto) sono

sonnolenza, sedazione, secchezza delle fauci, aumento di peso, aumento dell'appetito, capogiri e affaticamento.

Gli effetti indesiderati di mirtazapina sono stati valutati in tutti gli studi randomizzati controllati con placebo condotti sui pazienti (compresi quelli con indicazioni diverse dalla depressione maggiore). La meta-analisi ha riguardato 20 studi, con una durata pianificata di trattamento di un massimo di 12 settimane, con 1501 pazienti (134 anni persona) trattati con dosi di mirtazapina fino a 60 mg e 850 pazienti (79 anni persona) trattati con placebo. Le fasi di estensione di questi studi sono state escluse per mantenere la raffrontabilità con il trattamento con placebo.

Nella tabella 1 è riportata l'incidenza per categoria delle reazioni avverse che negli studi clinici si sono manifestate con una frequenza maggiore, statisticamente significativa, durante il trattamento con mirtazapina rispetto al trattamento con placebo, e delle reazioni avverse riferite spontaneamente. La frequenza delle reazioni avverse emerse dalle segnalazioni spontanee è basata sul tasso di segnalazione di tali eventi negli studi clinici. La frequenza delle reazioni avverse da segnalazione spontanea per le quali non siano stati osservati casi con mirtazapina negli studi randomizzati controllati verso placebo è stata classificata come "non nota".

Tabella 1. Reazioni avverse di mirtazapina

Classificazione per sistemi e organi	Molto comune (≥ 1/10)	Comune (≥ 1/100, < 1/10)	Non comune (≥ 1/1.000, < 1/100)	Raro (≥ 1/10.000, < 1/1.000)	Frequenza non nota
<i>Esami diagnostici</i>	Aumento di peso ¹				
<i>Patologie del sistema emolinfopoietico</i>					Depressione midollare (granulocitopenia, agranulocitosi, anemia aplastica, trombocitopenia) Eosinofilia
<i>Patologie del sistema nervoso</i>	Sonnolenza ^{1,4} Sedazione ^{1,4} Cefalea ²	Letargia ¹ Capogiro Tremore	Parestesia ² Sindrome delle gambe senza riposo Sincope	Mioclono	Convulsioni Sindrome serotoninergica Parestesia orale
<i>Patologie gastrointestinali</i>	Secchezza delle fauci	Nausea ³ Diarrea ² Vomito ²	Ipoestesia orale		Edema orale
<i>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</i>		Esantema ²			
<i>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</i>		Artralgia Mialgia Dolore dorsale ¹			
<i>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</i>	Aumento dell'appetito ¹				Iponatriemia
<i>Patologie vascolari</i>		Ipotensione ortostatica	Ipotensione ²		
<i>Patologie sistemiche e</i>		Edema periferico ¹ Affaticamento			

<i>condizioni relative alla sede di somministrazione</i>					
<i>Patologie epatobiliari</i>				Aumento dell'attività delle transaminasi sieriche	
<i>Disturbi psichiatrici</i>		Sogni anomali Confusione Ansia ^{2,5} Insonnia ^{3,5}	Incubi ² Mania Agitazione ² Allucinazioni Irrequietezza psicomotoria (includere acatisia, ipercinesia)		Ideazioni suicidarie ⁶ Comportamento suicidario ⁶
<i>Patologie endocrine</i>					Secrezione inappropriata di ormone antidiuretico

¹ Negli studi clinici questi eventi si sono manifestati con una frequenza maggiore, statisticamente significativa, nel corso del trattamento con mirtazapina rispetto al trattamento con placebo.

² Negli studi clinici questi eventi si sono manifestati con una frequenza maggiore, ma non statisticamente significativa, nel corso del trattamento con mirtazapina rispetto al trattamento con placebo.

³ Negli studi clinici questi eventi si sono manifestati con una frequenza maggiore, statisticamente significativa, nel corso del trattamento con mirtazapina rispetto al trattamento con placebo.

⁴ N.B. la riduzione del dosaggio generalmente non determina una minore sonnolenza/sedazione, ma può compromettere l'efficacia antidepressiva.

⁵ Il trattamento con antidepressivi in genere può determinare l'insorgenza o il peggioramento di ansia e insonnia (che possono essere sintomi di depressione). Nel corso del trattamento con mirtazapina sono stati riferiti sviluppo o peggioramento di ansia e insonnia.

⁶ Casi di ideazione suicidaria e comportamenti suicidari sono stati segnalati durante la terapia con mirtazapina o subito dopo l'interruzione del trattamento (vedere il paragrafo 4.4).

Nelle analisi di laboratorio condotte negli studi clinici sono stati osservati innalzamenti transitori delle transaminasi e della gamma-glutamilttransferasi (tuttavia, gli eventi avversi associati non sono stati riferiti con una frequenza statisticamente superiore con mirtazapina rispetto al placebo).

Popolazione pediatrica

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

4.9 Sovradosaggio

Le attuali esperienze sul sovradosaggio con la sola mirtazapina evidenziano che i sintomi sono normalmente lievi. Sono state riferite depressione del sistema nervoso centrale con disorientamento e sedazione prolungata, oltre a tachicardia e moderata ipertensione o ipotensione. Tuttavia, possono verificarsi conseguenze gravi (inclusa la morte) a dosaggi molto superiori alla dose terapeutica, in particolare in caso di sovradosaggi di diversi farmaci.

I casi di sovradosaggio devono essere trattati con appropriata terapia sintomatica e di sostegno delle funzioni vitali. Si deve inoltre considerare la somministrazione di carbone attivo o la lavanda gastrica.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: altri antidepressivi.

Codice ATC: N06AX11.

La mirtazapina è un alfa₂-antagonista presinaptico attivo a livello centrale, in grado di aumentare la neurotrasmissione noradrenergica e serotoninergica centrale. L'aumento della neurotrasmissione serotoninergica è specificatamente mediato dai recettori 5-HT₁ poiché i recettori 5-HT₂ e 5-HT₃ vengono bloccati dalla mirtazapina. Si presume che entrambi gli enantiomeri della mirtazapina contribuiscano all'attività antidepressiva, bloccando l'enantiomero S(+) i recettori alfa₂ e 5-HT₂ e l'enantiomero R(-) i recettori 5-HT₃. L'attività antagonista della mirtazapina verso i recettori H₁-istaminergici è responsabile delle sue proprietà sedative. Non presenta praticamente alcuna attività anticolinergica e, al dosaggio terapeutico, non ha praticamente effetti sul sistema cardiovascolare.

Popolazione pediatrica

Due studi randomizzati, in doppio cieco, controllati verso placebo condotti su bambini di età dai 7 ai 18 anni con episodi depressivi maggiori (n=259) usando 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 dimostrato differenze significative tra i trattamenti con placebo e mirtazapina in merito agli obiettivi primari e secondari.

Un aumento di peso significativo ($\geq 7\%$) è stato osservato nel 48,8% dei soggetti trattati con mirtazapina contro il 5,7% dei pazienti in trattamento con placebo.

Orticaria (11,8% vs 6,8%) e ipertrigliceridemia (2,9% vs 0%) sono stati osservati comunemente.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Dopo la somministrazione orale, il principio attivo è assorbito rapidamente e in modo adeguato (biodisponibilità $\approx 50\%$), raggiungendo livelli plasmatici di picco dopo circa due ore. Il legame della mirtazapina con le proteine plasmatiche è dell'85 % circa. L'emivita media di eliminazione è di 20-40 ore; occasionalmente è stata osservata un'emivita più lunga, fino a 65 ore, e nei giovani un'emivita più breve. L'emivita di eliminazione è sufficiente a giustificare il trattamento con dosaggio unico giornaliero. Lo stato stazionario è raggiunto dopo 3-4 giorni, dopo i quali non vi è ulteriore accumulo. Nell'intervallo di dosi raccomandato, la mirtazapina mostra una farmacocinetica lineare. L'assunzione di cibo non influenza la farmacocinetica della mirtazapina.

La mirtazapina viene ampiamente metabolizzata ed eliminata attraverso le urine e le feci in pochi giorni. La biotrasformazione avviene per demetilazione e ossidazione seguite da coniugazione. Studi *in vitro* condotti su microsomi epatici umani indicano che gli enzimi del citocromo P₄₅₀ CYP2D6 e CYP1A2 sono coinvolti nella formazione dell'8-idrossi-metabolita della mirtazapina, mentre si ritiene che il CYP3A4 sia responsabile della formazione degli N-demetil e N-ossido metaboliti. Il metabolita demetilato è farmacologicamente attivo e sembra avere lo stesso profilo farmacocinetico del composto dal quale deriva.

La clearance della mirtazapina può risultare ridotta in pazienti con insufficienza renale o epatica.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non indicano rischi particolari per l'uomo in base agli studi convenzionali di sicurezza farmacologica, tossicità per dosi ripetute, carcinogenicità o genotossicità.

Negli studi di tossicità riproduttiva sui ratti e sui conigli non sono stati osservati effetti teratogeni. Ad un livello di esposizione sistemica doppio rispetto all'esposizione terapeutica massima nell'uomo, è stato osservato un aumento nella perdita post-impianto, una riduzione del peso dei cuccioli alla nascita e riduzione della sopravvivenza nei primi tre giorni di lattazione nei ratti.

La mirtazapina si è rivelata non genotossica in una serie di test di mutagenicità e danni ai cromosomi e al DNA. I tumori tiroidei riscontrati in uno studio di carcinogenicità sui ratti e le neoplasie epatocellulari evidenziate da uno studio sulla carcinogenicità nei topi sono considerati risposte non genotossiche specifiche di queste specie, correlate al trattamento a lungo termine con alte dosi di induttori degli enzimi epatici.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Xilitolo (E967)
Silice precipitata
Copolimero di metacrilato butilato basico
Crospovidone
Aspartame (E951)
Aroma arancio
Mannitolo (E421)
Magnesio stearato

6.2 Incompatibilità

Non applicabile.

6.3 Periodo di validità

2 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Strisce rigide con pellicola da sollevare, formate da uno strato di pellicola di alluminio e pellicole di plastica sigillate ad uno strato di pellicola d'alluminio e carta.

Confezioni da:

15 mg: 6, 12, 18, 28, 30, 48, 50, 60, 90, 96, 100, 200 e 500 compresse orodispersibili.

30 mg: 6, 12, 18, 28, 30, 48, 50, 60, 90, 96, 100, 180 (10x18), 200 e 500 compresse orodispersibili.

45 mg: 18, 28, 30, 48, 50, 60, 90, 96, 100, 180 (10x18), 200 e 500 compresse orodispersibili.

E' possibile che non tutte le confezioni vengano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna in particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Teva Italia S.r.l. – Via Messina, 38 – 20154 Milano

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

15 mg compresse orodispersibili, 6 compresse - AIC N. 037384017/M
15 mg compresse orodispersibili, 12 compresse - AIC N. 037384029/M
15 mg compresse orodispersibili, 18 compresse - AIC N. 037384031/M
15 mg compresse orodispersibili, 28 compresse - AIC N. 037384043/M
15 mg compresse orodispersibili, 30 compresse - AIC N. 037384056/M
15 mg compresse orodispersibili, 48 compresse - AIC N. 037384068/M
15 mg compresse orodispersibili, 50 compresse - AIC N. 037384070/M
15 mg compresse orodispersibili, 60 compresse - AIC N. 037384082/M
15 mg compresse orodispersibili, 90 compresse - AIC N. 037384094/M
15 mg compresse orodispersibili, 96 compresse - AIC N. 037384106/M
15 mg compresse orodispersibili, 100 compresse - AIC N. 037384118/M
15 mg compresse orodispersibili, 200 compresse - AIC N. 037384120/M
15 mg compresse orodispersibili, 500 compresse - AIC N. 037384132/M
30 mg compresse orodispersibili, 6 compresse - AIC N. 037384144/M
30 mg compresse orodispersibili, 12 compresse - AIC N. 037384157/M
30 mg compresse orodispersibili, 18 compresse - AIC N. 037384169/M
30 mg compresse orodispersibili, 28 compresse - AIC N. 037384171/M
30 mg compresse orodispersibili, 30 compresse - AIC N. 037384183/M
30 mg compresse orodispersibili, 48 compresse - AIC N. 037384195/M
30 mg compresse orodispersibili, 50 compresse - AIC N. 037384207/M
30 mg compresse orodispersibili, 60 compresse - AIC N. 037384219/M
30 mg compresse orodispersibili, 90 compresse - AIC N. 037384221/M
30 mg compresse orodispersibili, 96 compresse - AIC N. 037384233/M
30 mg compresse orodispersibili, 100 compresse - AIC N. 037384245/M
30 mg compresse orodispersibili, 180 (10x18) compresse - AIC N. 037384258/M
30 mg compresse orodispersibili, 200 compresse - AIC N. 037384260/M
30 mg compresse orodispersibili, 500 compresse - AIC N. 037384272/M
45 mg compresse orodispersibili, 18 compresse - AIC N. 037384284/M
45 mg compresse orodispersibili, 28 compresse - AIC N. 037384296/M
45 mg compresse orodispersibili, 30 compresse - AIC N. 037384308/M
45 mg compresse orodispersibili, 48 compresse - AIC N. 037384310/M
45 mg compresse orodispersibili, 50 compresse - AIC N. 037384322/M
45 mg compresse orodispersibili, 60 compresse - AIC N. 037384334/M
45 mg compresse orodispersibili, 90 compresse - AIC N. 037384346/M
45 mg compresse orodispersibili, 96 compresse - AIC N. 037384359/M
45 mg compresse orodispersibili, 100 compresse - AIC N. 037384361/M
45 mg compresse orodispersibili, 180 (10x18) compresse - AIC N. 037384373/M
45 mg compresse orodispersibili, 200 compresse - AIC N. 037384385/M
45 mg compresse orodispersibili, 500 compresse - AIC N. 037384397/M

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

17 aprile 2007

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO Settembre 2011