RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Mirtazapina Teva Italia 30 mg compresse orodispersibili

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa orodispersibile contiene 30 mg di mirtazapina.
Eccipiente(i) con effetti noti:
Ogni compressa orodispersibile di Mirtazapina Teva Italia 30 mg contiene 6 mg di aspartame

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa orodispersibile.

Mirtazapina Teva Italia 30 mg compresse orodispersibili:
Compresse di colore bianco, arrotondate, recanti l'iscrizione "37" su un lato e 'A' sull'altro, con bordi circolari in rilievo.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Mirtazapina Teva Italia compresse orodispersibili è indicato nel trattamento di episodi di depressione maggiore.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Adulti
La dose giornaliera efficace è generalmente compresa tra 15 e 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.

I pazienti affetti da depressione devono essere trattati per un periodo di tempo sufficiente di almeno 6 mesi per assicurare che siano esenti da sintomi.

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

Persone anziane

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 15/09/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

La dose raccomandata è la stessa degli adulti. Nei pazienti anziani un aumento della dose deve essere attuato sotto stretta supervisione per provocare una risposta soddisfacente e sicura.

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 Mirtazapina Teva Italia a questa categoria di pazienti (vedere 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 Mirtazapina Teva Italia 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 paragrafo 4.4).

Popolazione pediatrica
Mirtazapina Teva Italia non deve essere usata nei bambini e negli adolescenti al di sotto dei 18 anni poiché l'efficacia non è stata dimostrata in due studi clinici a breve termine (vedere paragrafo 5.1) e per 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 e pertanto Mirtazapina Teva Italia è adatto alla singola somministrazione giornaliera. La dose unica deve essere assunta preferibilmente la sera prima di coricarsi. Mirtazapina Teva Italia può essere somministrato anche frazionato 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 senz'acqua.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o a uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
Uso concomitante di mirtazapina ed inibitori delle monoaminossidasi (MAO) (vedere paragrafo 4.5).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Popolazione pediatrica
Mirtazapina Teva Italia non deve essere usato per trattare bambini e adolescenti sotto i 18 anni di età. 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, debba essere presa la decisione di effettuare comunque il trattamento, il paziente deve essere sorvegliato attentamente per escludere la comparsa di sintomi suicidari. Inoltre, non sono disponibili i dati sulla sicurezza a lungo termine per i bambini e gli adolescenti relativi a crescita, maturazione e sviluppo cognitivo e comportamentale.

Suicidio/pensieri suicidari o peggioramento clinico
La depressione si associa a un rischio elevato di pensieri suicidari, autolesionismo e suicidio (eventi correlati al suicidio). Questo rischio persiste fino al conseguimento di una significativa remissione. Poiché il miglioramento può non avvenire durante le primissime settimane o più di trattamento, i pazienti devono essere seguiti attentamente fino al miglioramento. Secondo l'esperienza clinica generale, il rischio di suicidio può aumentare nelle prime fasi del miglioramento.
Pazienti con anamnesi positiva di eventi correlati al suicidio, o con un livello significativo di ideazioni suicidarie antecedente il trattamento, presentano un rischio maggiore di pensieri suicidari o di tentativi suicidari e pertanto devono essere seguiti attentamente durante il trattamento. Una meta-analisi di studi clinici controllati con placebo condotti sull'impiego di farmaci antidepressivi in

Documento reso disponibile da AIFA il 15/09/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

pazienti affetti da disturbi psichiatrici ha mostrato un aumento del rischio di comportamenti suicidari con gli antidepressivi rispetto al placebo nei pazienti di età inferiore ai 25 anni.
La terapia con antidepressivi deve essere accompagnata da un'attenta supervisione dei pazienti, in particolare di quelli a rischio elevato e specialmente nelle prime fasi del trattamento e in seguito a correzioni della dose. I pazienti (e coloro che li assistono) devono essere informati riguardo la necessità di monitorare la comparsa di qualsiasi peggioramento clinico, di comportamenti o ideazioni suicidari e di cambiamenti insoliti del comportamento e di chiedere immediatamente il consiglio medico se questi sintomi dovessero presentarsi.
Per quanto riguarda la possibilità di suicidio, specie all'inizio del trattamento, è bene fornire al paziente solo il piu piccolo quantitativodi Mirtazapina Teva Italia compresse orodispersibili in accordo con la buona gestione del paziente, al fine di ridurre il rischio di sovradosaggio.

Depressione midollare
Durante il trattamento con Mirtazapina Teva Italia è stata segnalata depressione midollare, che si manifesta, di solito, sotto forma di granulocitopenia o agranulocitosi. Agranulocitosi reversibile è stata segnalata, raramente, anche nel corso degli studi clinici con Mirtazapina Teva Italia. Nel periodo successivo alla commercializzazione di Mirtazapina Teva Italia 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 particolare 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: benché l'esperienza clinica evidenzi che raramente si verificano attacchi epilettici nei pazienti trattati con mirtazapina, così come con altri antidepressivi, Mirtazapina Teva Italia deve essere utilizzato con cautela nei pazienti con una storia di attacchi epilettici. Il trattamento deve essere sospeso nei pazienti che manifestano attacchi epilettici, o quando si verifica un aumento nella frequenza degli attacchi epilettici.
- 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 ≤ 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 difetti 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 con diabete, gli antidepressivi possono alterare il controllo glicemico. Il dosaggio dell'insulina e/o degli ipoglicemizzanti orali potrebbe avere bisogno di essere modificato ed è raccomandato un monitoraggio stretto.

Inoltre, come con altri antidepressivi, si deve tenere conto delle seguenti circostanze:
- Quando gli antidepressivi sono somministrati a pazienti con schizofrenia o altri disturbi psicotici, si può verificare un peggioramento dei sintomi psicotici; l'ideazione paranoide si può intensificare.

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 15/09/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

- Quando si tratta la fase depressiva di un disturbo bipolare, può verificarsi il passaggio alla 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 Mirtazapina Teva Italia 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 Mirtazapina Teva Italia 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.
- Casi di prolungamento del QT, torsioni di punta, tachicardia ventricolare e morte improvvisa, sono stati segnalati durante l'uso post-marketing di mirtazapina. La maggior parte delle segnalazioni si sono verificate in associazione con sovradosaggio o in pazienti con altri fattori di rischio per il prolungamento del QT, compreso l'uso concomitante di medicinali che prolungano il QTc (vedere paragrafo 4.5 e paragrafo 4.9). Si deve usare cautela quando Mirtazapina Teva Italia viene prescritto in pazienti con malattia cardiovascolare nota o storia familiare di prolungamento del QT e che fanno uso concomitante di altri medicinali ritenuti in grado di prolungare l'intervallo QTc.

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 paragrafo 4.5). Sintomi della sindrome serotoninergica possono essere ipertermia, rigidità, mioclono, instabilità autonomica e possibili fluttuazioni rapide dei segni vitali, cambiamenti dello stato mentale che comprendono confusione, irritabilità ed estrema agitazione che progredisce in delirio e coma. Si raccomanda cautela e un più stretto controllo clinico quando questi principi attivi vengono somministrati in associazione con la mirtazapina. Il trattamento con mirtazapina deve essere interrotto al manifestarsi di questi eventi e deve essere iniziato un trattamento sintomatico di supporto. Dall'esperienza successiva alla commercializzazione, sembra che la sindrome serotoninergica si verifichi molto raramente in pazienti trattati con Mirtazapina Teva Italia da solo (vedere 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 Teva Italia non sono stati segnalati effetti indesiderati più frequenti negli anziani rispetto ai pazienti appartenenti alle altre fasce di età.

Aspartame

Mirtazapina Teva Italia contiene aspartame, una fonte di fenilalanina. Può essere nocivo per pazienti con fenilchetonuria.

Documento reso disponibile da AIFA il 15/09/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Interazioni farmacodinamiche
- La mirtazapina non deve essere somministrata in concomitanza con inibitori delle MAO o entro due settimane dalla sospensione 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 paragrafo 4.3).
Inoltre, come con gli SSRI, la somministrazione concomitante di altre sostanze attive serotoninergiche (L-triptofano, triptani, tramadolo, linezolide, blu di metilene, 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 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 sedativi (in particolare della maggior parte degli antipsicotici, degli antistaminici H1 antagonisti, degli oppioidi). Bisogna fare attenzione qualora questi medicinali sono prescritti insieme alla mirtazapina.
- La mirtazapina può aumentare gli effetti deprimenti dell'alcool sul sistema nervoso centrale. Pertanto, ai pazienti si deve consigliare 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 warfarina. 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 warfarina e mirtazapina.
- Il rischio di prolungamento del QT e/o di aritmie ventricolari (ad esempio torsioni di punta) puo essere aumentato con l'uso concomitante di medicinali che prolungano l'intervallo QTc (ad esempio alcuni antipsicotici ed alcuni antibiotici).

Interazioni farmacocinetiche
- La carbamazepina e la fenitoina, induttori del CYP3A4, hanno aumentato di circa due volte la clearance della mirtazapina, provocando una riduzione rispettivamente del 45 e del 60 % dei livelli plasmatici medi della mirtazapina. Quando la carbamazepina o un altro induttore del metabolismo epatico (quale rifampicina) viene somministrato contemporaneamente alla mirtazapina, può essere necessario aumentare la dose di quest'ultima. Se il trattamento con un medicinale di questo tipo viene interrotto, può essere necessario 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 assieme alla mirtazapina, la concentrazione plasmatica media di mirtazapina può aumentare di oltre il 50%. Deve essere adottata cautela e può essere necessario ridurre 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.

Popolazione pediatrica

Sono stati effettuati studi d'interazione solo negli adulti.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza
I limitati dati riguardanti l'uso della mirtazapina in donne in gravidanza non indicano un rischio aumentato di malformazioni congenite. Gli studi condotti su animali non hanno evidenziato effetti

Documento reso disponibile da AIFA il 15/09/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

teratogeni di rilevanza clinica, tuttavia è stata osservata tossicità dello sviluppo (vedere paragrafo 5.3).
Dati epidemiologici indicano che l'uso di farmaci SSRI in gravidanza, in particolare nella tarda gravidanza, può aumentare il rischio di ipertensione polmonare persistente nel neonato (PPHN). Sebbene non esistano studi che abbiamo investigato un'associazione della PPHN al trattamento con mirtazapina, questo rischio potenziale non può essere escluso, tenendo conto del meccanismo d'azione correlato (aumento delle concentrazioni di serotonina)

Deve essere prestata attenzione, quando si prescrive mirtazapina a donne in gravidanza. Qualora Mirtazapina Teva Italia sia utilizzato sino al parto o sospeso immediatamente prima, è raccomandato un monitoraggio post-natale del neonato per valutare eventuali effetti da sospensione.

Allattamento
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 Teva Italia deve basarsi sulla valutazione del beneficio dell'allattamento al seno per il bambino e sul beneficio della terapia con Mirtazapina Teva Italia per la donna.

Fertilità
Studi non-clinici di tossicità riproduttiva negli animali non hanno evidenziato alcun effetto sulla fertilità.

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

Mirtazapina Teva Italia altera in modo lieve o moderato la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari. Mirtazapina Teva Italia può ridurre la capacità di concentrazione e lo stato di vigilanza (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 manifestano un certo numero di sintomi che sono dovuti alla malattia stessa. È pertanto difficile, talvolta, accertare quali sintomi siano espressione della malattia e quali il risultato del trattamento con Mirtazapina Teva Italia.

Le reazioni avverse riferite più frequentemente, che si sono verificate in più del 5 % dei pazienti trattati con Mirtazapina Teva Italia 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 Teva Italia 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 Teva Italia 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

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 15/09/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

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 Teva Italia

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 (non può essere stabilita sulla base di dati disponibili)**
Patologie del sistema emolinfopoietico					Depressione midollare (granulocitopenia, agranulocitosi, anemia aplastica, trombocitopenia) Eosinofilia
Patologie endocrine					Secrezione inappropriata dell’ormone antidiuretico
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Aumento dell’appetito[1] Aumento di peso[1]				Iponatriemia
Disturbi psichiatrici		Sogni anomali Confusione Ansia[2], [5] Insonnia[3], [5]	Incubi[2] Mania Agitazione[2] Allucinazioni Irrequietezza psicomotoria (incluse acatisia, ipercinesia)	Aggressività	Pensieri suicidi[6] Comportamento Suicida[6]
Patologie del sistema nervoso	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 Disartria
Patologie vascolari		Ipotensione ortostatica	Ipotensione[2]		
Patologie gastrointestinali	Secchezza delle fauci	Nausea[3] Diarrea[2] Vomito[2] Costipazione[1]	Ipoestesia orale	Pancreatite	Edema orale Aumento della salivazione
Patologie epatobiliari				Aumento delle attività delle transaminasi sieriche	
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Esantema[2]			Sindrome di Stevens-Johnson Dermatite bollosa Eritema multiforme Necrolisi epidermica tossica
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto		Artralgia Mialgia Dolore dorsale[1]			

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 15/09/2016
Esula dalla competenza dell’AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all’AIC dei medicinali e, pertanto, l’Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

connettivo					
Patologie del sistema renale e urinario					Ritenzione urinaria
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione		Edema periferico[1] Affaticamento			Sonnambulismo Edema generalizzato Edema localizzato
Esami diagnostici					Aumento dei livelli di creatinina chinasi

[1]Negli studi clinici questi eventi si sono manifestati con una frequenza maggiore, statisticamente significativa, nel corso del trattamento con mirtazapina compresse orodispersibili 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 compresse orodispersibili 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 compresse orodispersibili 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 paragrafo 4.4).

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

Popolazione pediatrica
Negli studi clinici condotti su bambini sono stati osservati comunemente i seguenti eventi avversi: aumento di peso, orticaria e ipertrigliceridemia (vedere anche paragrafo 5.1).

Segnalazione degli effetti indesiderati
Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Lei può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili. Segnalando gli effetti indesiderati lei può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

4.9 Sovradosaggio

L'attuale esperienza relativa al sovradosaggio con Mirtazapina Teva Italia da solo indica che i sintomi sono di solito lievi. Sono stati riportati depressione del sistema nervoso centrale con disorientamento e sedazione prolungata, insieme a tachicardia e lieve iper- o ipotensione. Tuttavia, esiste la possibilità di conseguenze più gravi (incluse fatalità) a dosaggi più alti rispetto alla dose terapeutica, specialmente con sovradosaggi misti. In questi casi sono stati riportati anche prolungamento del QT e torsioni di punta.I casi di sovradosaggio devono essere trattati con appropriata terapia sintomatica e di sostegno delle funzioni vitali. Deve essere effettuato un monitoraggio ECG. Si deve inoltre considerare la somministrazione di carbone attivo o la lavanda gastrica.

Popolazione pediatrica
Azioni analoghe a quelle descritte per gli adulti devono essere intraprese in caso di sovradosaggio nella popolazione pediatrica.

5. PROPRIETA'FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Documento reso disponibile da AIFA il 15/09/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Categoria farmacoterapeutica: altri antidepressivi
codice ATC: N06AX11

Meccanismo d'azione/ Effetti farmacodinamici

La mirtazapina è un α2-antagonista presinaptico attivo a livello centrale, capace di indurre un aumento della 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 α2 e 5-HT2 e l'enantiomero R(-) i recettori 5-HT3.

Efficacia e sicurezza clinica

L'attività antagonista della mirtazapina verso i recettori H1-istaminergici è responsabile delle sue proprietà sedative. La mirtazapina è pressoché priva di attività anticolinergica e, alle dosi terapeutiche, ha solo effetti limitati (es. ipotensione ortostatica) sul sistema cardiovascolare.

Popolazione pediatrica

In due studi clinici randomizzati in doppio cieco e controllati con placebo nei bambini di età compresa tra i 7 e 18 anni con disturbo depressivo maggiore (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 sono state dimostrate differenze significative tra mirtazapina e placebo sugli endpoint primari e tutti quelli secondari. E' stato osservato un significativo aumento di peso (≥ 7%) nel 48,8 % dei soggetti trattati con mirtazapina rispetto al 5,7 % del gruppo placebo. Sono stati comunemente osservati anche orticaria (11,8 % vs 6,8 %) e ipertrigliceridemia (2,9 % vs 0 %).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Dopo la somministrazione orale di Mirtazapina Teva Italia, il principio attivo mirtazapina viene assorbito bene e rapidamente (biodisponibilità ≈ 50 %); il picco dei livelli plasmatici viene raggiunto dopo circa due oreL'assunzione di cibo non influenza la farmacocinetica della mirtazapina.

Distribuzione

Il legame della mirtazapina con le proteine plasmatiche è dell'85 % circa.

Biotrasformazione

La mirtazapina è ampiamente metabolizzata ed eliminata attraverso le urine e le feci in pochi giorni. La biotrasformazione avviene essenzialmente per demetilazione ed ossidazione, seguite da coniugazione. Dati *in vitro* ottenuti studiando microsomi di fegato umano indicano che gli enzimi citocromo P450, CYP2D6 e CYP1A2 sono coinvolti nella formazione dell'8-idrossi-metabolita della mirtazapina, mentre CYP3A4 è considerato responsabile della formazione dei metaboliti N-demetil e N-ossido. Il metabolita demetilato è farmacologicamente attivo e sembra avere lo stesso profilo farmacocinetico del composto dal quale deriva.

Eliminazione

La mirtazapina e ampiamente metabolizzata ed eliminata attraverso le urine e le feci in pochi giorni. L'emivita media di eliminazione e di 20-40 ore; sono state occasionalmente registrate emivite piu lunghe, fino a 65 ore, e nei giovani sono state osservate emivite piu brevi. L'emivita di eliminazione e sufficiente a giustificare il trattamento con una dose unica giornaliera. Lo stato stazionario e raggiunto dopo 3-4 giorni, dopo i quali non vi e ulteriore accumulo.

Linearita/Non linearita

Nell'intervallo di dosi raccomandato la mirtazapina mostra una farmacocinetica lineare.

Popolazione speciale

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

Documento reso disponibile da AIFA il 15/09/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati non-clinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di sicurezza farmacologica, tossicità a dosi ripetute, genotossicita, potenziale cancerogeno, tossicita della riproduzione e dello sviluppo.
Negli studi di tossicità riproduttiva condotti nel ratto e nel coniglio non è stato osservato alcun effetto teratogeno. Ad un livello di esposizione sistemica doppio rispetto all'esposizione terapeutica massima nell'uomo, è stato osservato un aumento dell'aborto dopo l'impianto, una riduzione del peso del neonato e una riduzione della sopravvivenza dei neonati di ratti nei primi tre giorni di lattazione.
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 le neoplasie epatocellulari rilevate in uno studio di carcinogenicità nel topo sono considerati risposte specie-specifiche 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

Crospovidone (tipo B)
Mannitolo (E421)
Cellulosa microcristallina (E460)
Aspartame (E951)
Silice colloidale anidra
Magnesio stearato (E572)
Aroma fragola [aromi artificiali, maltodestrina di mais, citrato trietilico, propilene glicole,]
Aroma menta piperita [aromi artificiali, amido di mais]

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

2 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede condizioni particolari per la conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister perforati in PVC /Poliammide / alluminio/ poliestere.

Formato delle confezioni:
6, 10, 18, 20, 30, 48, 50, 60, 90, 96 e 100 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

Teva Italia S.r.l. Piazzale Luigi Cadorna, 4 20123 Milano

Documento reso disponibile da AIFA il 15/09/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

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

30 mg compresse orodispersibili 6 compresse in blister PVC/PA/AL/poliestere
AIC n. 038514016
30 mg compresse orodispersibili 18 compresse in blister PVC/PA/AL/poliestere
AIC n. 038514028

30 mg compresse orodispersibili 30 compresse in blister PVC/PA/AL/poliestere
AIC n. 038514030
30 mg compresse orodispersibili 48 compresse in blister PVC/PA/AL/poliestere
AIC n. 038514042
30 mg compresse orodispersibili 90 compresse in blister PVC/PA/AL/poliestere
AIC n. 038514055
30 mg compresse orodispersibili 96 compresse in blister PVC/PA/AL/poliestere
AIC n. 038514067
30 mg compresse orodispersibili 100 compresse in blister PVC/PA/AL/poliestere
AIC n. 038514079
30 mg compresse orodispersibili 10 compresse in blister PVC/PA/AL/poliestere
AIC n. 038514081
30 mg compresse orodispersibili 20 compresse in blister PVC/PA/AL/poliestere
AIC n. 038514093
30 mg compresse orodispersibili 50 compresse in blister PVC/PA/AL/poliestere
AIC n. 038514105
30 mg compresse orodispersibili 60 compresse in blister PVC/PA/AL/poliestere
AIC n. 038514117

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Determinazione AIFA AIC/N 963 del 01/12/2008 – GU n. 288 del 10/12/2008

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 15/09/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).