

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

MIRTAZAPINA DOC Generici 15 mg compresse orodispersibili

MIRTAZAPINA DOC Generici 30 mg compresse orodispersibili

MIRTAZAPINA DOC Generici 45 mg compresse orodispersibili

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa orodispersibile contiene 15 mg mirtazapina.

Eccipiente con effetti noti: aspartame 3 mg.

Ogni compressa orodispersibile contiene 30 mg mirtazapina.

Eccipiente con effetti noti: aspartame 6 mg.

Ogni compressa orodispersibile contiene 45 mg mirtazapina.

Eccipiente con effetti noti: aspartame 9 mg.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa orodispersibile.

MIRTAZAPINA DOC Generici 15 mg compresse orodispersibili:

Comprese orodispersibili bianche, di forma rotonda (diametro 6,5 mm), con bordo circolare in rilievo, e con la cifra "36" incisa su un lato e la lettera 'A' sul lato opposto.

MIRTAZAPINA DOC Generici 30 mg compresse orodispersibili:

Comprese orodispersibili bianche, di forma rotonda (diametro 8.0 mm), con bordo circolare in rilievo, e con la cifra "37" incisa su un lato e la lettera 'A' sul lato opposto.

MIRTAZAPINA DOC Generici 45 mg compresse orodispersibili:

Comprese orodispersibili bianche, di forma rotonda (diametro 9,5 mm), con bordo circolare in rilievo, e con la cifra "38" incisa su un lato e la lettera 'A' sul lato opposto.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

MIRTAZAPINA DOC Generici è indicato negli adulti per il 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 con 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).

Anziani

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 DOC Generici 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 DOC Generici 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 DOC Generici non deve essere usato nei bambini e negli adolescenti sotto i 18 anni poiché 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).

Modo di somministrazione

La mirtazapina ha un'emivita di eliminazione di 20-40 ore e pertanto MIRTAZAPINA DOC Generici è adatto alla singola somministrazione giornaliera. La dose unica deve essere assunta preferibilmente la sera prima di coricarsi. MIRTAZAPINA DOC Generici 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

Utilizzo nei bambini e negli adolescenti al di sotto dei 18 anni di età MIRTAZAPINA DOC Generici 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 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 una quantità ridotta di MIRTAZAPINA DOC Generici compresse orodispersibili.

Depressione midollare

Durante il trattamento con mirtazapina 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. 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 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 evidenzia che raramente si verificano attacchi epilettici nei pazienti trattati con mirtazapina, così come con altri antidepressivi, mirtazapina 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 \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 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.
- 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 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 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 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. Deve essere raccomandata cautela ed è richiesto uno stretto monitoraggio clinico, quando queste sostanze attive sono somministrate in combinazione con la mirtazapina. Il trattamento con mirtazapina deve essere sospeso se si verificano tali 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 da sola (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 non sono stati segnalati effetti indesiderati più frequenti negli anziani rispetto ai pazienti appartenenti alle altre fasce di età.

Aspartame

MIRTAZAPINA DOC Generici contiene aspartame, una fonte di fenilalanina. Ogni compressa da 15 mg, 30 mg e 45 mg di mirtazapina corrisponde rispettivamente a 3 mg, 6 mg e 9 mg di fenilalanina. Può essere nocivo per pazienti con fenilchetonuria.

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, linezolido, 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 siano 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.

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 di 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 teratogeni di rilevanza clinica, tuttavia è stata osservata tossicità dello sviluppo (vedere paragrafo 5.3).

Dati epidemiologici hanno suggerito che l'assunzione di SSRI in gravidanza, in particolare nella fase avanzata della gravidanza, può aumentare il rischio di ipertensione polmonare persistente del neonato (PPHN). Malgrado non ci siano studi sulla relazione tra PPHN e trattamento con mirtazapina, non è possibile escludere questo potenziale rischio considerando il meccanismo d'azione correlato (aumento delle concentrazioni di serotonina).

Deve essere prestata attenzione, quando si prescrive mirtazapina a donne in gravidanza. Qualora MIRTAZAPINA DOC Generici 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 DOC Generici deve basarsi sulla valutazione del beneficio dell'allattamento al seno per il bambino e sul beneficio della terapia con MIRTAZAPINA DOC Generici per la donna.

Fertilità

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

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

MIRTAZAPINA DOC Generici altera in modo lieve o moderato la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari. MIRTAZAPINA DOC Generici 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 DOC Generici.

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 corporeo, 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”.

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 stimata sulla base dei dati disponibili)
<i>Patologie del sistema emolinfopoietico</i>					–Depressione midollare (granulocitopenia, agranulocitosi, anemia aplastica trombocitopenia - vedere anche 4.4.) Eosinofilia
<i>Patologie endocrine</i>					– Secrezione inappropriata di ormone antidiuretico
<i>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</i>	–Aumento dell'appetito ¹ –Aumento di peso ¹				
<i>Disturbi psichiatrici</i>		–Sogni anomali –Confusione –Ansia ^{2,5} –Insonnia ^{3,5}	–Incubi ² –Mania –Agitazione ² –Allucinazioni –Irrequietezza psicomotoria (incluse acatisia, ipercinesia)	–Aggressione	– Ideazione suicidaria ⁶ – Compromento mentale suicidario ⁶
<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 (attacchi) –Sindrome serotoninergica –Parestesia orale –Disartria
<i>Patologie vascolari</i>		–Ipotensione ortostatica	–Ipotensione ²		
<i>Patologie gastrointestinali</i>	–Secchezza delle fauci	–Nausea ³ –Diarrea ² –Vomito ²	–Ipoestesia orale	– Pancreatite	–Edema orale della salivazione
<i>Patologie epatobiliari</i>				–Aumento dell'attività delle transaminasi sieriche	
<i>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</i>		– Esantema ²			–Sindrome di Steven-Johnson –Dermatite bollosa –Eritema multiforme –Necrolisi tossica epidermica

Documento reso disponibile da AIFA il 20/04/2017

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, 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).

Artalgia

Patologie del sistema muscoloscheletrico

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

²Negli 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.

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

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

⁵Il 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.

⁶Casi 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-glutamilttransferasi (tuttavia, gli eventi avversi associati non sono stati riferiti con una frequenza statisticamente superiore con mirtazapina rispetto al placebo).

Popolazione pediatrica:

I seguenti eventi avversi sono stati osservati comunemente negli studi clinici su bambini: aumento di peso, orticaria e ipertrigliceridemia (vedere anche paragrafo 5.1).

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione. Agenzia Italiana del Farmaco Sito web: <http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili>

4.9 Sovradosaggio

L'attuale esperienza relativa al sovradosaggio con mirtazapina 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.

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.

Popolazione pediatrica

Le appropriate azioni descritte per gli adulti devono essere tenute in considerazione in caso di sovradosaggio nei pazienti pediatrici.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: altri antidepressivi, codice ATC: N06AX11

Meccanismo d'azione/effetti farmacodinamici

La mirtazapina è un α_2 -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 α_2 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 sul sistema cardiovascolare (per esempio ipotensione ortostatica).

Popolazione pediatrica:

Due studi randomizzati a doppio cieco controllati con placebo su bambini di età compresa tra 7 e 18 anni affetti da depressione maggiore (n=259) in cui è stata utilizzata 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 altre 4 settimane, hanno fallito nel dimostrare significative differenze tra mirtazapina e placebo sugli endpoints primari e su tutti i secondari.

Un significativo aumento di peso corporeo ($\geq 7\%$) è stato osservato nel 48.8% dei soggetti trattati con mirtazapina rispetto al 5.7% dei soggetti trattati con placebo.

Anche orticaria (11.8 vs 6.8%) e ipertrigliceridemia (2.9 vs 0%) sono state frequentemente osservate.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Dopo la somministrazione orale di MIRTAZAPINA DOC Generici, il principio attivo mirtazapina viene assorbito bene e rapidamente (biodisponibilità $\approx 50\%$); il picco dei livelli plasmatici viene raggiunto dopo circa due ore. L'assunzione di cibo non influenza la farmacocinetica della mirtazapina.

Distribuzione

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

Biotrasformazione

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 è ampiamente metabolizzata ed eliminata attraverso le urine e le feci in pochi giorni. 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.

Linearità/non linearità

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

Popolazioni speciali

La clearance della mirtazapina può risultare ridotta in seguito a compromissione renale o epatica.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati non-clinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di *safety pharmacology*, tossicità a dosi ripetute, genotossicità, potenziale cancerogeno, tossicità 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

Aspartame (E951)

Silice, colloidale anidra

Magnesio stearato

Aroma di fragola guaranà [maltodestrina, propilenglicole, aromi artificiali, acido acetico (<1%)]

Aroma di menta piperita [aromi artificiali, amido di mais]

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister perforato in poliammide/ alluminio/ PVC/ carta/ poliestere/ alluminio unit dose

Confezioni:

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

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

DOC Generici Srl

Via Turati 40

20121 Milano – Italia

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

038701013 15 mg compresse orodispersibili - 6 compresse Pa/Al/Pvc/Carta/Poliestere/Al
038701025 15 mg compresse orodispersibili - 18 compresse Pa/Al/Pvc/Carta/Poliestere/Al
038701037 15 mg compresse orodispersibili - 30 compresse Pa/Al/Pvc/Carta/Poliestere/Al
038701049 15 mg compresse orodispersibili - 48 compresse Pa/Al/Pvc/Carta/Poliestere/Al
038701052 15 mg compresse orodispersibili - 90 compresse Pa/Al/Pvc/Carta/Poliestere/Al
038701064 15 mg compresse orodispersibili - 96 compresse Pa/Al/Pvc/Carta/Poliestere/Al
038701076 30 mg compresse orodispersibili - 6 compresse Pa/Al/Pvc/Carta/Poliestere/Al
038701088 30 mg compresse orodispersibili - 18 compresse Pa/Al/Pvc/Carta/Poliestere/Al
038701090 30 mg compresse orodispersibili - 30 compresse Pa/Al/Pvc/Carta/Poliestere/Al
038701102 30 mg compresse orodispersibili - 48 compresse Pa/Al/Pvc/Carta/Poliestere/Al
038701114 30 mg compresse orodispersibili - 90 compresse Pa/Al/Pvc/Carta/Poliestere/Al
038701126 30 mg compresse orodispersibili - 96 compresse Pa/Al/Pvc/Carta/Poliestere/Al
038701138 45 mg compresse orodispersibili - 6 compresse Pa/Al/Pvc/Carta/Poliestere/Al
038701140 45 mg compresse orodispersibili - 18 compresse Pa/Al/Pvc/Carta/Poliestere/Al
038701153 45 mg compresse orodispersibili - 30 compresse Pa/Al/Pvc/Carta/Poliestere/Al
038701165 45 mg compresse orodispersibili - 48 compresse Pa/Al/Pvc/Carta/Poliestere/Al
038701177 45 mg compresse orodispersibili - 90 compresse Pa/Al/Pvc/Carta/Poliestere/Al
038701189 45 mg compresse orodispersibili - 96 compresse Pa/Al/Pvc/Carta/Poliestere/Al

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE
05/01/09

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO