

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Remeron 15 mg compresse orodispersibili

Remeron 30 mg compresse orodispersibili

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa orodispersibile di Remeron 15 mg contiene 15 mg di mirtazapina.

Ogni compressa orodispersibile di Remeron 30 mg contiene 30 mg di mirtazapina.

### Eccipiente(i) con effetti noti

Ogni compressa orodispersibile di Remeron 15 mg contiene 4,65 mg di aspartame e 28 mg di saccarosio.

Ogni compressa orodispersibile di Remeron 30 mg contiene 9,3 mg di aspartame e 56 mg di saccarosio.

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

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa orodispersibile.

Compressa orodispersibile da 15 mg:  
compressa rotonda, bianca, con bordo smussato standard, contrassegnata su un lato dal codice "TZ1".

Compressa orodispersibile da 30 mg:  
compressa rotonda, bianca, con bordo smussato standard, contrassegnata su un lato dal codice "TZ2".

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

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

### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

#### Posologia

##### *Adulti*

La dose giornaliera efficace è di solito 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 deve determinare una risposta positiva entro 2-4 settimane. In caso di risposta

insufficiente, la dose può essere aumentata fino alla 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).

#### *Anziani*

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

#### *Compromissione renale*

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

#### *Compromissione epatica*

La clearance della mirtazapina può risultare ridotta nei pazienti con compromissione epatica. Questo deve essere preso in considerazione quando si prescrive Remeron a questa categoria di pazienti, in particolare in presenza di grave compromissione epatica, poiché i pazienti con grave compromissione epatica non sono stati oggetto di studio (vedere paragrafo 4.4).

#### *Popolazione pediatrica*

Remeron non deve essere usato nei bambini e negli adolescenti al di sotto dei 18 anni poiché non ne è stata dimostrata l'efficacia 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 Remeron è adatto alla singola somministrazione giornaliera. La dose unica deve essere assunta preferibilmente la sera prima di coricarsi. Remeron 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 ad 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

Remeron non deve essere usato per trattare bambini e adolescenti sotto i 18 anni di età. In studi clinici sono stati osservati con maggiore frequenza comportamenti suicidi (tentativi di suicidio e ideazione suicida) e ostilità (essenzialmente aggressività, comportamento ostile e collera) in bambini e adolescenti trattati con antidepressivi rispetto a quelli trattati con placebo. Qualora, in base ad esigenze mediche, si decide di effettuare comunque il trattamento, il paziente deve essere attentamente monitorato per escludere la comparsa di sintomi suicidi. Inoltre, non sono disponibili i dati sulla sicurezza a lungo termine per i bambini e gli adolescenti per quanto riguarda la crescita, la maturazione e lo sviluppo cognitivo e comportamentale.

### Suicidio/pensieri suicidi o peggioramento clinico

La depressione è associata ad un aumento del rischio di pensieri suicidi, autolesionismo e suicidio (eventi correlati al suicidio). Questo rischio persiste fino a quando non si verifica una remissione significativa. Poiché il miglioramento può non verificarsi 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 della ripresa.

Pazienti con anamnesi di eventi correlati al suicidio, o coloro che presentano un grado significativo di pensieri suicidi prima dell'inizio del trattamento, sono noti esser a maggior rischio di pensieri suicidi o di tentativi suicidi e devono essere seguiti attentamente durante il trattamento. Una meta-analisi di studi clinici controllati con placebo condotti sull'impiego di farmaci antidepressivi in pazienti adulti affetti da disturbi psichiatrici ha mostrato, nei pazienti di età inferiore ai 25 anni, un aumento del rischio di comportamenti suicidi con gli antidepressivi rispetto al placebo.

La terapia con antidepressivi deve essere accompagnata da un'attenta supervisione dei pazienti, in particolare di quelli a rischio elevato, soprattutto nelle prime fasi del trattamento e in seguito a cambiamenti 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 pensieri suicidi e di cambiamenti insoliti del comportamento e di chiedere immediatamente il consiglio medico se questi sintomi si presentano.

Per quanto riguarda la possibilità di suicidio, in particolare all'inizio del trattamento, deve essere dato al paziente solo il più piccolo quantitativo di Remeron compresse orodispersibili in accordo con la buona gestione del paziente, al fine di ridurre il rischio di sovradosaggio.

### Depressione midollare

Durante il trattamento con Remeron è stata segnalata depressione midollare, che si manifesta, di solito, sotto forma di granulocitopenia o agranulocitosi. È stata segnalata raramente agranulocitosi reversibile nel corso degli studi clinici con Remeron. Con Remeron, durante il post-marketing sono stati riferiti casi rari di agranulocitosi, la maggior parte reversibili, ma in alcuni casi fatali. Casi fatali hanno interessato per lo più 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.

### Ittero

Se compare ittero, il trattamento deve essere interrotto.

### Condizioni che richiedono controllo

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

- epilessia e sindrome cerebrale organica. Benché l'esperienza clinica evidenzia che sono rari gli attacchi epilettici durante il trattamento con mirtazapina, così come con altri antidepressivi, Remeron deve essere utilizzato con cautela nei pazienti con anamnesi 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 compromissione 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 compromissione 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 compromissione renale lieve (clearance della creatinina < 80 ml/min) rispetto al gruppo di controllo.
- patologie cardiache quali difetti della conduzione, angina pectoris, infarto del miocardio recente. In questi casi devono essere adottate le normali precauzioni e la somministrazione concomitante di medicinali 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 può avere bisogno di essere modificato ed è raccomandato un monitoraggio stretto.

Come con altri antidepressivi, si deve tenere conto delle seguenti circostanze:

- Il peggioramento dei sintomi psicotici può verificarsi quando gli antidepressivi sono somministrati a pazienti con schizofrenia o altri disturbi psicotici; i pensieri paranoidi possono intensificarsi.
- 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 Remeron non provochi dipendenza, l'esperienza post-marketing mostra che la brusca sospensione della somministrazione, dopo un lungo periodo di trattamento, può provocare talvolta sintomi da sospensione. La maggior parte delle reazioni da sospensione è lieve e autolimitante. Tra i vari sintomi da sospensione segnalati, i più frequenti sono capogiri, agitazione, ansia, cefalea e 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 come ipertrofia prostatica e nei pazienti con glaucoma acuto ad angolo chiuso e ipertensione oculare (sebbene 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 irrequietezza soggettivamente spiacevole o stressante e dalla 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 della dose può essere dannoso.
  - 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 Remeron 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.

### Reazioni avverse cutanee gravi

In associazione al trattamento con Remeron, sono state segnalate reazioni avverse cutanee gravi (SCAR), incluse la sindrome di Stevens-Johnson (SJS), la necrolisi epidermica tossica (TEN), la reazione da farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS), la dermatite bollosa e l'eritema multiforme, che possono essere letali o rappresentare un rischio per la vita.

Se si manifestano segni e sintomi riconducibili a queste reazioni, la somministrazione di Remeron deve essere immediatamente sospesa.

Qualora il paziente abbia manifestato una di queste reazioni a causa dell'uso di Remeron, il trattamento con Remeron non dovrà mai essere ripreso.

### Iponatriemia

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

Si deve prestare attenzione nei pazienti a rischio come i pazienti anziani o i pazienti trattati in concomitanza con medicinali noti per causare iponatriemia.

### Sindrome serotoninergica

Interazione con principi attivi serotoninergici: può insorgere sindrome da serotonina quando gli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI) vengono somministrati in concomitanza 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. 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 post-marketing, sembra che la sindrome serotoninergica si verifichi molto raramente in pazienti trattati con Remeron da solo (vedere paragrafo 4.8).

### Anziani

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

### Saccarosio

Remeron contiene sfere di zucchero a base di saccarosio. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al fruttosio, da malassorbimento di glucosio-galattosio, o da insufficienza di sucralasi isomaltasi, non devono assumere questo medicinale.

### Aspartame

Questo medicinale contiene aspartame, una fonte di fenilalanina. Ogni compressa orodispersibile da 15 mg contiene 4,65 mg di aspartame. Ogni compressa orodispersibile da 30 mg contiene 9,3 mg di aspartame. Può essere dannoso per pazienti affetti da fenilchetonuria.

### Sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per compressa orodispersibile, cioè essenzialmente "senza sodio".

## **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 durante le due settimane successive alla sospensione della terapia con inibitori delle MAO. Al contrario, devono passare circa due settimane prima di trattare con gli inibitori delle MAO i pazienti in trattamento con mirtazapina (vedere paragrafo 4.3). Inoltre, come con gli SSRI, la somministrazione concomitante di altre sostanze attive serotoninergiche (L-triptofano, triptani, tramadolo, linezolid, 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 questi principi attivi sono somministrati 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'alcol 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 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.
- Il rischio di prolungamento del QT e/o di aritmie ventricolari (ad esempio torsioni di punta) può 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 % della concentrazione plasmatica media della mirtazapina. Quando la carbamazepina o un qualsiasi altro induttore del metabolismo epatico (quale rifampicina) viene aggiunto alla terapia con la mirtazapina, può essere necessario aumentare la dose della mirtazapina. 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 %. Si deve prestare 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 dati limitati 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 evolutiva (vedere paragrafo 5.3).

Dati epidemiologici indicano che l'uso di SSRI in gravidanza, in particolare nella tarda gravidanza, può aumentare il rischio di ipertensione polmonare persistente nel neonato (PPHN). Sebbene non esistano studi che abbiano investigato un'associazione della PPHN al trattamento con mirtazapina, questo rischio potenziale non può essere ignorato, tenendo conto del relativo meccanismo d'azione (aumento delle concentrazioni di serotonina).

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

### Allattamento

Gli studi condotti su animali e i dati limitati rilevati sull'uomo hanno evidenziato che la mirtazapina è escreta nel latte materno solo in piccole quantità. La decisione di continuare/interrompere l'allattamento al seno o continuare/interrompere la terapia con Remeron deve basarsi sulla valutazione del beneficio dell'allattamento al seno per il bambino e del beneficio della terapia con Remeron 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**

Remeron altera lievemente o moderatamente la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. Remeron può compromettere la capacità di concentrazione e lo stato di vigilanza (in particolare nelle fasi iniziali del trattamento). I pazienti, nel caso in cui risentano di tali effetti, 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 numero di sintomi che sono dovuti alla malattia stessa. È pertanto difficile, talvolta, accertare quali sintomi siano espressione della patologia stessa e quali il risultato del trattamento con Remeron.

### Riassunto del profilo di sicurezza

Gli effetti indesiderati segnalati più comunemente, che si sono verificati in più del 5 % dei pazienti trattati con Remeron negli studi randomizzati e controllati

con placebo (vedere sotto) sono sonnolenza, sedazione, bocca secca, aumento di peso, aumento dell'appetito, capogiri e affaticamento.

In associazione al trattamento con Remeron, sono state segnalate reazioni avverse cutanee gravi (SCAR), incluse la sindrome di Stevens-Johnson (SJS), la necrolisi epidermica tossica (TEN), la reazione da farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS), la dermatite bollosa e l'eritema multiforme (vedere paragrafo 4.4).

#### Tabella delle reazioni avverse

Gli effetti indesiderati di Remeron 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 fino a 12 settimane, con 1.501 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 comparabilità con il trattamento con placebo.

Nella tabella 1 è riportata l'incidenza per categoria degli effetti indesiderati che negli studi clinici si sono manifestati con una frequenza maggiore, statisticamente significativa, durante il trattamento con Remeron rispetto al trattamento con placebo, e in aggiunta gli effetti indesiderati riferiti spontaneamente. La frequenza degli effetti indesiderati emersa dalle segnalazioni spontanee è basata sul tasso di segnalazione di tali eventi negli studi clinici. La frequenza degli effetti indesiderati 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. Effetti indesiderati di Remeron**

<b>Classificazione per sistemi e organi</b>	<b>Molto comune (≥1/10)</b>	<b>Comune (≥1/100, &lt;1/10)</b>	<b>Non comune (≥1/1.000, &lt;1/100)</b>	<b>Raro (≥1/10.000, &lt;1/1.000)</b>	<b>Frequenza non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)</b>
<b>Patologie del sistema emolinfopoietico</b>					<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Depressione midollare (granulocitopenia, agranulocitosi, anemia aplastica, trombocitopenia)</li> <li>▪ Eosinofilia</li> </ul>
<b>Patologie endocrine</b>					<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Secrezione inappropriata dell'ormone antidiuretico</li> <li>▪ Iperprolattinemia (e sintomi correlati galattorrea e ginecomastia)</li> </ul>
<b>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Aumento dell'appetito<sup>1</sup></li> <li>▪ Aumento di peso<sup>1</sup></li> </ul>				<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Iponatriemia</li> </ul>
<b>Disturbi psichiatrici</b>		<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Sogni anomali</li> <li>▪ Confusione</li> <li>▪ Ansia<sup>2,5</sup></li> <li>▪ Insonnia<sup>3,5</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Incubi<sup>2</sup></li> <li>▪ Mania</li> <li>▪ Agitazione<sup>2</sup></li> <li>▪ Allucinazioni</li> <li>▪ Irrequietezza psicomotoria (includere acatisia,</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Aggressività</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Pensieri suicidi<sup>6</sup></li> <li>▪ Comportamento suicida<sup>6</sup></li> <li>▪ Sonnambulismo</li> </ul>

<b>Classificazione per sistemi e organi</b>	<b>Molto comune (<math>\geq 1/10</math>)</b>	<b>Comune (<math>\geq 1/100</math>, <math>&lt; 1/10</math>)</b>	<b>Non comune (<math>\geq 1/1.000</math>, <math>&lt; 1/100</math>)</b>	<b>Raro (<math>\geq 1/10.000</math>, <math>&lt; 1/1.000</math>)</b>	<b>Frequenza non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)</b>
			ipercinesia )		

Agenzia Italiana del Farmaco

<b>Classificazione per sistemi e organi</b>	<b>Molto comune (≥1/10)</b>	<b>Comune (≥1/100, &lt;1/10)</b>	<b>Non comune (≥1/1.000, &lt;1/100)</b>	<b>Raro (≥1/10.000, &lt;1/1.000)</b>	<b>Frequenza non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)</b>
<b>Patologie del sistema nervoso</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Sonno<sup>1,4</sup></li> <li>▪ Sedazione<sup>1,4</sup></li> <li>▪ Cefalea<sup>2</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Letargia<sup>1</sup></li> <li>▪ Capogiro</li> <li>▪ Tremore</li> <li>▪ Amnesia<sup>7</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Parestesia<sup>2</sup></li> <li>▪ Sindrome delle gambe senza riposo</li> <li>▪ Sincope</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Mioclono</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Convulsioni</li> <li>▪ Sindrome serotoninergica</li> <li>▪ Parestesia orale</li> <li>▪ Disartria</li> </ul>
<b>Patologie vascolari</b>		<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Ipotensione ortostatica</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Ipotensione<sup>2</sup></li> </ul>		
<b>Patologie gastrointestinali</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Bocca secca</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Nausea<sup>3</sup></li> <li>▪ Diarrea<sup>2</sup></li> <li>▪ Vomito<sup>2</sup></li> <li>▪ Costipazione<sup>1</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Ipoestesia orale</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Pancreatite</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Edema orale</li> <li>▪ Aumento della salivazione</li> </ul>
<b>Patologie epatobiliari</b>				<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Aumento delle attività delle transaminasi sieriche</li> </ul>	
<b>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</b>		<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Esantema<sup>2</sup></li> </ul>			<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Sindrome di Stevens-Johnson</li> <li>▪ Dermatite bollosa</li> <li>▪ Eritema multiforme</li> <li>▪ Necrolisi epidermica tossica</li> <li>▪ Reazione da farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS)</li> </ul>
<b>Patologie del</b>		<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Artralgia</li> <li>▪ Mialgia</li> </ul>			<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Rabdomiolisi</li> </ul>

<b>Classificazione per sistemi e organi</b>	<b>Molto comune (≥1/10)</b>	<b>Comune (≥1/100, &lt;1/10)</b>	<b>Non comune (≥1/1.000, &lt;1/100)</b>	<b>Raro (≥1/10.000, &lt;1/1.000)</b>	<b>Frequenza non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)</b>
<b>sistema muscolosc</b> <b>heletrico</b> <b>e del</b> <b>tessuto</b> <b>connettiv</b> <b>o</b>		<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Dolore dorsale<sup>1</sup></li> </ul>			
<b>Patologie renali e urinarie</b>					<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Ritenzione urinaria</li> </ul>
<b>Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella</b>					<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Priapismo</li> </ul>
<b>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</b>		<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Edema periferico<sup>1</sup></li> <li>▪ Affaticamento</li> </ul>			<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Edema generalizzato</li> <li>▪ Edema localizzato</li> </ul>
<b>Esami diagnostici</b>					<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Aumento della creatinina si</li> </ul>

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

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

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

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

<sup>5</sup>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.

<sup>6</sup>Casi di ideazione suicida e comportamenti suicidi sono stati segnalati durante la terapia con mirtazapina o subito dopo l'interruzione del trattamento (vedere paragrafo 4.4).

<sup>7</sup> Nella maggior parte dei casi i pazienti si sono ripresi dopo l'interruzione del trattamento.

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 significativa con Remeron rispetto al placebo).

#### Popolazione pediatrica

I seguenti effetti indesiderati sono stati comunemente osservati in studi clinici nei 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 l'Agenzia Italiana del Farmaco, sito web:

<https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse> .

### **4.9 Sovradosaggio**

L'attuale esperienza relativa al sovradosaggio con Remeron da solo indica che i sintomi sono di solito lievi. Sono stati segnalati depressione del sistema nervoso centrale con disorientamento e sedazione prolungata, insieme a tachicardia e lieve iper- o ipotensione. Tuttavia, esiste la possibilità di esiti più gravi (inclusa la morte) a dosi più alte 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

Le azioni appropriate, così come descritte per gli adulti, devono essere intraprese nel caso di sovradosaggio in 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  $\alpha$ 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-HT<sub>1</sub>, poiché i recettori 5-HT<sub>2</sub> e 5-HT<sub>3</sub> vengono bloccati dalla mirtazapina. Si presume che entrambi gli enantiomeri della mirtazapina contribuiscano all'attività antidepressiva, bloccando l'enantiomero S(+) i recettori  $\alpha$ 2 e 5-HT<sub>2</sub> e l'enantiomero R(-) i recettori 5-HT<sub>3</sub>.

#### Efficacia e sicurezza clinica

L'attività antagonista della mirtazapina verso i recettori H<sub>1</sub>-istaminergici è associata alle sue proprietà sedative. La mirtazapina è pressoché priva di attività anticolinergica e, alle dosi terapeutiche, ha solamente effetti limitati (es. ipotensione ortostatica) sul sistema cardiovascolare.

L'effetto di Remeron (mirtazapina) sull'intervallo QTc è stato valutato in uno studio clinico randomizzato, controllato con placebo e moxifloxacina che ha coinvolto 54 volontari sani utilizzando una dose regolare di 45 mg e una dose superiore a quella terapeutica di 75 mg. Il modello lineare dell'e-max ha suggerito che il prolungamento degli intervalli QTc è rimasto al di sotto della soglia per un prolungamento clinicamente significativo (vedere paragrafo 4.4).

#### Popolazione pediatrica

Due studi clinici randomizzati, in doppio cieco, controllati con placebo in bambini di età compresa tra i 7 e i 18 anni con disturbi di depressione maggiore (n=259) che hanno usato 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 ulteriori 4 settimane non sono riusciti a dimostrare differenze significative tra mirtazapina e placebo verso gli endpoint primari e secondari. Un significativo aumento di peso ( $\geq 7$  %) è stato osservato nel 48,8 % dei soggetti trattati con Remeron rispetto al 5,7 % dei soggetti trattati con placebo. Sono state inoltre comunemente osservate orticaria (11,8 % vs 6,8 %) e ipertrigliceridemia (2,9 % vs 0 %).

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

### Assorbimento

Dopo la somministrazione orale di Remeron, 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* su 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 originario.

### 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; sono state occasionalmente registrate emivite più lunghe, fino a 65 ore, e nei giovani sono state osservate emivite più brevi. L'emivita di eliminazione è sufficiente a giustificare il trattamento con una dose unica giornaliera. 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 pazienti con compromissione renale o epatica.

## 5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici 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. A una esposizione sistemica pari a due volte la massima esposizione terapeutica per l'uomo, si sono verificati un aumento dell'aborto post-impianto, una riduzione del peso dei cuccioli alla nascita e una riduzione di sopravvivenza dei cuccioli di ratto durante i primi tre giorni di allattamento.

In una serie di test di mutazione genica, di danno cromosomico del DNA, la mirtazapina non si è rivelata genotossica. I tumori della tiroide riscontrati in

uno studio di carcinogenicità 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**

sfere di zucchero  
ipromellosa  
povidone K30  
magnesio stereato  
butilmetacrilato copolimero basico  
aspartame (E951)  
acido citrico anidro  
crospovidone (tipo A)  
mannitolo (E421)  
cellulosa microcristallina  
aroma arancio naturale e artificiale (N° SN027512)  
sodio bicarbonato

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3 Periodo di validità**

3 anni

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

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce e dall'umidità.

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

Blister rigido, a prova di bambino, da aprire sollevando un lato, costituito da un foglio laminato di alluminio e film di plastica sigillati a un foglio laminato di alluminio a base di carta, rivestito di lacca termosaldata.

I film di plastica contengono: PVC (polivinilcloruro), poliammide e poliestere.

I blister contengono ciascuno 6 compresse orodispersibili. Sono disponibili le seguenti confezioni per ciascun dosaggio: 6 (1x6), 18 (3x6), 30 (5x6), 48 (8x6), 90 (15x6) e 96 (16x6) e 180 (10x18 (3x6)) compresse orodispersibili.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

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

Nessuna istruzione particolare.

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

MSD Italia S.r.l.  
Via Vitorchiano, 151  
00189 Roma

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

6 compresse orodispersibili da 15 mg: A.I.C.n. 029444116  
18 compresse orodispersibili da 15 mg: A.I.C. n. 029444128  
30 compresse orodispersibili da 15 mg: A.I.C. n. 029444130  
48 compresse orodispersibili da 15 mg: A.I.C. n. 029444142  
96 compresse orodispersibili da 15 mg: A.I.C. n. 029444155  
6 compresse orodispersibili da 30 mg: A.I.C. n. 029444167  
18 compresse orodispersibili da 30 mg: A.I.C. n. 029444179  
30 compresse orodispersibili da 30 mg: A.I.C. n. 029444181  
48 compresse orodispersibili da 30 mg: A.I.C. n. 029444193  
96 compresse orodispersibili da 30 mg: A.I.C. n. 029444205

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

Data della prima autorizzazione: 23 Settembre 2003  
Data del rinnovo più recente: Febbraio 2013

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