RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

MIRTAZAPINA SANDOZ 30 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene 30 mg di mirtazapina.

Eccipienti con effetto noto: lattosio monoidrato.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film.

Compresse da 30 mg: rosa, di forma oblunga, con una linea di frattura su un lato.

Le compresse possono essere divise in due dosi uguali.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Mirtazapina Sandoz è indicata 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. Mirtazapina inizia 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, 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 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 il paragrafo 4.4).

Anziani

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

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016

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).

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

Compromissione epatica
La clearance di mirtazapina può risultare ridotta nei pazienti con compromissione epatica. Di ciò si deve tenere conto quando si prescrive mirtazapina 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 il paragrafo 4.4).

Popolazione pediatrica
Mirtazapina Sandoz non deve essere usato nei bambini e negli adolescenti sotto i 18 anni in mancanza di dimostrazione di efficacia nell'ambito di 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 è adatto alla singola somministrazione giornaliera. La dose unica deve essere assunta preferibilmente la sera prima di coricarsi. Mirtazapina Sandoz può essere somministrata anche frazionata in due dosi (una al mattino e una la sera; la dose maggiore deve essere assunta la sera).

Le compresse devono essere assunte per via orale, con del liquido, e deglutite senza masticarle.

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

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Popolazione pediatrica
Mirtazapina Sandoz non deve essere utilizzata per il trattamento di 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 a esigenze mediche, debba essere presa la decisione di effettuare comunque il trattamento, il paziente deve essere sorvegliato attentamente per quanto concerne la comparsa di sintomi suicidari. Inoltre, non sono disponibili 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 è associata a un aumento del rischio di pensieri suicidi, autolesionismo e suicidio (eventi correlati al suicidio). Questo rischio persiste finché non si verifica una significativa remissione dei sintomi. Poiché nelle prime settimane di trattamento potrebbe non verificarsi alcun miglioramento, i pazienti devono essere monitorati attentamente fino alla comparsa di tale miglioramento. L'esperienza clinica generale suggerisce che il rischio di suicidio può aumentare durante le prime fasi del recupero.

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
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

I pazienti con un anamnesi di eventi correlati al suicidio, oppure i pazienti che manifestano una significativa tendenza all'ideazione suicida prima dell'inizio del trattamento, sono sottoposti a un rischio maggiore di pensieri suicidari o di effettuare tentativi di suicidio e devono pertanto essere controllati attentamente durante il trattamento. Una metanalisi degli studi clinici condotti con farmaci antidepressivi in confronto con placebo in pazienti adulti con disturbi psichiatrici ha mostrato un aumento del rischio di comportamento suicidario nei pazienti di età inferiore a 25 anni trattati con antidepressivi rispetto a quelli trattati con placebo.
La terapia farmacologica deve essere sempre associata a una stretta sorveglianza dei pazienti, in particolare di quelli ad alto rischio, specialmente nelle fasi iniziali del trattamento e dopo cambiamenti di dose. I pazienti (e le persone che li assistono) devono essere avvertiti circa la necessità di monitorare qualsiasi peggioramento del quadro clinico, comportamento o pensieri suicidari e insoliti cambiamenti comportamentali e di chiedere immediatamente assistenza medica nel caso questi sintomi si presentino.
In relazione alla possibilità di suicidio, in particolare all'inizio del trattamento, al paziente deve essere somministrato solo la minima quantità di Mirtazapina Sandoz compresse rivestite con film conforme alla buona gestione del paziente, al fine di ridurre il rischio di sovradosaggio.

Depressione midollare
Durante il trattamento con mirtazapina è stata segnalata depressione midollare, che si manifesta di solito sotto forma di granulocitopenia o agranulocitosi. L'agranulocitosi reversibile è stata segnalata come un evento raro nel corso di studi clinici con mirtazapina. Nel periodo post-marketing con mirtazapina sono stati riferiti casi molto rari di agranulocitosi, per la maggior parte reversibili, ma in alcuni casi a esito fatale. I casi fatali hanno riguardato prevalentemente pazienti di età superiore ai 65 anni. Il medico deve prestare particolare attenzione a sintomi quali febbre, mal di gola, stomatite o altri segni di infezione; quando tali sintomi 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 Sandoz, così come con altri antidepressivi, mirtazapina deve essere utilizzata 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 di mirtazapina è risultata ridotta del 35 % circa nei 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 di mirtazapina è risultata ridotta rispettivamente del 30 e del 50% circa rispetto ai pazienti con funzionalità 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 della funzionalità renale lieve (clearance della creatinina <80 ml/min) rispetto al gruppo di controllo

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
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

- affezioni cardiache quali disturbi della conduzione, angina pectoris, infarto del miocardio recente; in questo caso si richiede l'adozione delle normali precauzioni e la terapia concomitante deve essere attuata con cautela
- ipotensione
- diabete mellito: nei pazienti con diabete gli antidepressivi possono alterare il controllo glicemico. Il dosaggio dell'insulina e/o degli ipoglicemizzanti orali potrebbe dover essere modificato e si raccomanda un attento monitoraggio.

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; 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. Mirtazapina deve essere sospesa in qualsiasi paziente che entri nella fase maniacale.
- Sebbene Mirtazapina Sandoz 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 di questi sintomi è lieve e auto-limitante. Tra i vari sintomi da sospensione, i più frequenti sono capogiri, agitazione, ansia, cefalea e nausea. Sebbene 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 gradualmente il trattamento con mirtazapina.
- Cautela deve essere osservata nei pazienti con disturbi della minzione, come ipertrofia prostatica, e nei pazienti con glaucoma acuto ad angolo chiuso e ipertensione intra-oculare (sebbene la possibilità che si manifestino problemi con Mirtazapina Sandoz è scarsa, grazie alla sua 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 dalla necessità di muoversi, spesso accompagnata da incapacità a rimanere seduti o fermi. Questo si verifica più probabilmente nelle prime settimane di trattamento. Nei pazienti che sviluppano questi sintomi un aumento del dosaggio può essere dannoso.
- Casi di prolungamento del QT, torsione di punta, tachicardia ventricolare e morte improvvisa sono stati segnalati durante l'uso post-marketing di mirtazapina. La maggior parte delle segnalazioni si è verificata in associazione al sovradosaggio o in pazienti con altri fattori di rischio per il prolungamento del QT, tra cui l'uso concomitante di farmaci che prolungano il QTc (vedere paragrafo 4.5 e paragrafo 4.9). Deve essere usata cautela quando Mirtazapina Sandoz è prescritto a pazienti con disturbi cardiovascolari noti o storia familiare di prolungamento dell'intervallo QT, e che stanno assumendo in concomitanza altri medicinali noti per prolungare l'intervallo QTc.

<u>Iponatriemia</u>
Molto raramente con l'uso di mirtazapina è stata riportata iponatriemia, probabilmente dovuta a un'inappropriata secrezione di ormone antidiuretico (SIADH). Deve essere adottata cautela nei pazienti a rischio, come i pazienti anziani o i pazienti trattati contemporaneamente con medicinali noti per provocare iponatriemia.

<u>Sindrome serotoninergica</u>

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
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

Interazione con farmaci serotoninergici: può presentarsi sindrome serotoninergica quando gli inibitori selettivi del reuptake della serotonina (SSRI) vengono somministrati in combinazione con altri farmaci serotoninergici (vedere il paragrafo 4.5). I 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 ed è necessario un più attento controllo clinico quando questi principi attivi sono combinati con mirtazapina. Il trattamento con mirtazapina deve essere interrotto se si verificano tali eventi e si deve iniziare un trattamento sintomatico di supporto. Dall'esperienza post-marketing, sembra che la sindrome serotoninergica si verifichi molto raramente nei pazienti trattati con mirtazapina in monoterapia (vedere il paragrafo 4.8).

Anziani
Gli 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 frequentemente negli anziani rispetto ai pazienti appartenenti ad altre fasce di età.

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

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Interazioni farmacodinamiche

- Mirtazapina non deve essere somministrata in concomitanza con inibitori delle MAO o entro due settimane dalla sospensione della terapia con inibitori delle MAO. Allo stesso modo, devono passare circa due settimane prima di trattare con gli inibitori delle MAO i pazienti in terapia con mirtazapina (vedere il paragrafo 4.3). Inoltre, come con gli SSRI, la co-somministrazione con 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 degli effetti associati alla serotonina (sindrome serotoninergica: vedere il paragrafo 4.4). Quando queste sostanze attive sono somministrate in combinazione con mirtazapina deve essere raccomandata cautela ed è richiesto un attento monitoraggio clinico.
- Mirtazapina può aumentare le proprietà sedative delle benzodiazepine e di altri sedativi (in particolare della maggior parte degli antipsicotici, degli antistaminici H1 antagonisti e degli oppioidi). Bisogna fare attenzione qualora questi medicinali siano prescritti insieme a mirtazapina.
- Mirtazapina può aumentare gli effetti depressivi dell'alcool sul sistema nervoso centrale. Pertanto ai pazienti si deve consigliare di evitare l'assunzione di bevande alcoliche durante la terapia con mirtazapina.
- Mirtazapina, alla dose di 30 mg una volta al giorno, ha provocato un aumento lieve, ma statisticamente significativo del rapporto internazionale normalizzato (INR) nei soggetti trattati con warfarin. Poiché non si può escludere l'insorgenza di un effetto più pronunciato in seguito alla somministrazione di dosi più elevate di mirtazapina, nel caso di un trattamento concomitante di warfarin e mirtazapina si raccomanda di monitorare l'INR.
- Il rischio di prolungamento dell'intervallo QT e/o aritmie ventricolari (ad esempio, torsioni di punta) può essere aumentato con l'uso concomitante di farmaci che prolungano l'intervallo QTc (ad esempio, alcuni antipsicotici ed antibiotici).

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
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

Interazioni farmacocinetiche

- Carbamazepina e fenitoina, induttori del CYP3A4, hanno aumentato di circa due volte la clearance di mirtazapina, provocando una riduzione rispettivamente del 60 e del 45 % dei livelli plasmatici medi di mirtazapina. Quando alla terapia con mirtazapina si aggiunge carbamazepina o un altro induttore del metabolismo epatico (come rifampicina), può essere necessario aumentare la dose di mirtazapina. Se il trattamento con un medicinale di questo tipo viene interrotto, può essere necessario ridurre la dose di mirtazapina.
- La somministrazione concomitante di ketoconazolo, potente inibitore del CYP3A4, ha aumentato i livelli di picco plasmatici e l'AUC di mirtazapina rispettivamente del 40 e del 50% circa.
- Quando cimetidina (debole inibitore di CYP1A2, CYP2D6 e CYP3A4) viene somministrata insieme a 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 mirtazapina è somministrata contemporaneamente a potenti inibitori del CYP3A4, inibitori dell'HIV proteasi, antifungini azolici, eritromicina, cimetidina o nefazodone.
- Dagli studi di interazione non sono emersi effetti farmacocinetici di rilievo associati al trattamento contemporaneo di mirtazapina con paroxetina, amitriptilina, risperidone o litio.

Popolazione pediatrica

Studi di interazione sono stati effettuati solo negli adulti.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

I limitati dati riguardanti l'uso di mirtazapina nelle 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 il paragrafo 5.3).

I dati epidemiologici suggeriscono che l'impiego di SSRI durante la gravidanza, specialmente nell'ultima fase della gravidanza, possa aumentare il rischio di ipertensione polmonare persistente nel neonato (PPHN). Anche se l'associazione tra PPHN ed il trattamento con mirtazapina non è stata investigata in alcun studio tale rischio potenziale non può essere escluso tenendo conto del corrispondente meccanismo di azione (aumento delle concentrazioni di serotonina).

Deve essere prestata attenzione quando si prescrive mirtazapina a donne in gravidanza. Qualora Mirtazapina Sandoz fosse utilizzata fino al parto o sospesa immediatamente prima, si raccomanda il 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 di Mirtazapina Sandoz nel latte materno. La decisione di continuare/interrompere l'allattamento con latte materno o continua re/interrompere la terapia con Mirtazapina Sandoz deve basarsi sulla valutazione del beneficio dell'allattamento per il bambino e sul beneficio della terapia con Mirtazapina Sandoz per la madre.

Fertilità

Studi non-clinici di tossicità riproduttiva sugli animali non hanno mostrato alcun effetto sulla fertilità.

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016

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

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

Mirtazapina Sandoz altera in modo lieve o moderato la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari. Mirtazapina Sandoz 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 le attività potenzialmente pericolose che richiedono vigilanza e buona concentrazione, come guidare un veicolo 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 Sandoz. Le reazioni avverse riferite più frequentemente, che si sono verificate in più del 5% dei pazienti trattati con Mirtazapina Sandoz negli studi randomizzati e controllati con placebo (vedere sotto) sono sonnolenza, sedazione, secchezza del cavo orale, aumento di peso, aumento dell'appetito, capogiri e affaticamento.

Gli effetti indesiderati di mirtazapina sono stati valutati in tutti gli studi randomizzati controllati con placebo condotti sui pazienti (compresi quelli con indicazioni diverse dalla depressione maggiore). La meta-analisi ha riguardato 20 studi, con una durata massima pianificata di trattamento 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 comparabilità con il trattamento con placebo.

La tabella 1 mostra 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 "sconosciuta".

Tabella 1: reazioni avverse di Mirtazapina Sandoz

Classificazione per sistemi e organi	**Molto comune (≥1/10)**	**Comune (≥1/100, <1/10)**	**Non comune (≥1/1000, <1/100)**	**Rara (≥1/10.000, <1/1000)**	**Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)**
Patologie del sistema emolinfopoietico					• Depressione midollare (granulocitopenia, agranulocitosi, anemia aplastica, trombocitopenia) • Eosinofilia

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
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).

Patologie endocrine					• secrezione inappropriata di ormone antidiuretico
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	• Aumento di peso[1] • Aumento dell'appetito[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	• Ideazioni suicidarie[6] • Comportamento suicidario[6]
Patologie del sistema nervoso	• Sonnolenza[1,4] • Sedazione[1,4] • Cefalea[2]	• Letargia[1] • Capogiri • Tremore	• Parestesia[2] • Sindrome delle gambe senza riposo • Sincope	• Mioclono	• Convulsioni • Sindrome serotoninergica • Parestesia orale • Disartria
Patologie vascolari		• Ipotensione ortostatica	• Ipotensione[2]		
Patologie gastrointestinali	• Secchezza del cavo orale	• Nausea[3] • Diarrea[2] • Vomito[2] • Stipsi	• Ipoestesia orale	• Pancreatite	• Edema orale • Aumento della salivazione
Patologie epatobiliari				• Aumento dell'attività delle transaminasi sieriche	
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		• Esantema[2]			• Sindrome di Stevens Johnson • Dermatite bollosa • Eritema multiforme • Necrolisi

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
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

					epidermica tossica
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo		• Artralgia • Mialgia • Mal di schiena[1]			• Rabdomiolisi
Patologie renali e urinarie					• Ritenzione urinaria
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione		• Edema periferico[1] • Affaticamento			• Sonnambulismo • Edema generalizzato • Edema localizzato
Esami diagnostici					• Aumento della creatinchinasi

[1] Negli studi clinici questo evento si è manifestato con una frequenza maggiore, statisticamente significativa, nel corso del trattamento con mirtazapina rispetto al trattamento con placebo.
[2] Negli studi clinici questi eventi si sono manifestati con una frequenza maggiore, ma non statisticamente significativa, nel corso del trattamento con placebo rispetto al trattamento con mirtazapina.
[3] Negli studi clinici questi eventi si sono manifestati con una frequenza maggiore, statisticamente significativa, nel corso del trattamento con placebo rispetto al trattamento con mirtazapina.
[4] N.B. la riduzione del dosaggio generalmente non determina una minore sonnolenza/sedazione, ma può compromettere l'efficacia antidepressiva.
[5] Il trattamento con antidepressivi in genere può determinare l'insorgenza o il peggioramento di ansia e insonnia (che possono essere sintomi di depressione). Nel corso del trattamento con mirtazapina sono stati riferiti sviluppo o peggioramento di ansia e insonnia.
[6] Casi di ideazione suicidaria e comportamenti suicidari sono stati segnalati durante la terapia con mirtazapina o subito dopo l'interruzione del trattamento (vedere il paragrafo 4.4).

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

Popolazione pediatrica:
In corso di studi clinici sui bambini sono stati osservati comunemente i seguenti eventi avversi: 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.

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
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

Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili.

4.9 Sovradosaggio

L'esperienza attuale riguardo al sovradosaggio di mirtazapina assunta da sola indica che in genere i sintomi sono lievi. Sono stati segnalati casi di depressione del sistema nervoso centrale con disorientamento e sedazione prolungata, insieme a tachicardia e iper- o ipotensione di grado lieve. Esiste tuttavia la possibilità che, a dosaggi notevolmente più alti della normale dose terapeutica (specie nel caso di sovradosaggi misti), si verifichino conseguenze più gravi (compresi casi fatali). In questi casi sono stati anche segnalati prolungamento dell'intervallo QT e torsioni di punta.

I casi di sovradosaggio devono essere trattati con opportune terapie sintomatiche e di supporto per il mantenimento delle funzioni vitali. Deve essere preso in considerazione un monitoraggio dell'ECG. Deve anche essere preso in considerazione l'uso del carbone attivo o l'applicazione di una lavanda gastrica.

Popolazione pediatrica
Le azioni appropriate descritte per gli adulti dovrebbero essere intraprese in caso di sovradosaggio in pediatria.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: altri antidepressivi, codice ATC: N06AX11

Meccanismo d'azione/effetti farmacodinamici
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 da mirtazapina. Si presume che entrambi gli enantiomeri di mirtazapina contribuiscano all'attività antidepressiva, l'enantiomero S(+) bloccando i recettori α2 e 5-HT2 e l'enantiomero R(-) bloccando i recettori 5-HT3.

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

Popolazione pediatrica:
Due studi randomizzati, in doppio cieco, controllati con placebo su bambini di età compresa tra 7 e 18 anni con disturbo depressivo maggiore (n = 259) utilizzando un dosaggio flessibile per le prime 4 settimane (15-45 mg mirtazapina) ed in seguito una dose fissa (15, 30 o 45 mg di mirtazapina) per altre 4 settimane non ha dimostrato differenze significative fra mirtazapina e placebo relativamente agli endpoint primari e a tutti gli endpoint secondari. È stato osservato un significativo aumento di peso (≥

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
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

7%) nel 48.8% dei soggetti trattati con mirtazapina rispetto al 5,7% del gruppo trattato con placebo. Inoltre sono state frequentemente osservate orticaria (11,8% vs. 6.8%) ed ipertrigliceridemia (2.9% vs. 0%)

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento
Dopo la somministrazione orale di mirtazapina, il principio attivo mirtazapina viene assorbito bene e rapidamente (biodisponibilità ≈ 50%), raggiungendo il picco dei livelli plasmatici dopo circa due ore. L'assunzione di cibo non influenza la farmacocinetica di mirtazapina.

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

Biotrasformazione
La biotrasformazione avviene essenzialmente per demetilazione e ossidazione, seguite da coniugazione. Dati *in vitro* ottenuti studiando microsomi di fegato umano indicano che gli enzimi CYP2D6 e CYP1A2 del citocromo P450 sono coinvolti nella formazione dell'8-idrossi-metabolita di mirtazapina, mentre il 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
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, mirtazapina mostra una farmacocinetica lineare.

Popolazioni speciali
La clearance di mirtazapina può risultare ridotta nei pazienti con compromissione della funzionalità 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 sicurezza farmacologica, tossicità a dosi ripetute, genotossicità, potenziale cancerogeno o sulla riproduzione e sviluppo.

Negli studi di tossicità riproduttiva condotti nel ratto e nel coniglio non è stato osservato alcun effetto teratogeno. A 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.

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
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

In una serie di test di mutazione genica, di danno cromosomico e del DNA, mirtazapina non si è rivelata genotossica. I tumori della tiroide riscontrati in uno studio di carcinogenesi nel ratto e 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

Nucleo:
lattosio monoidrato
amido di mais
idrossipropilcellulosa
silice colloidale anidra
magnesio stearato.

Rivestimento:

idrossipropilcellulosa
ipromellosa
biossido di titanio (E171)
ossido di ferro rosso (E172)
ossido di ferro nero (E172).

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

Blister in PVC/Alluminio: 3 anni.
Flacone in PP con chiusura in LDPE: 3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Blister in PVC/Alluminio: questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione .
Flacone in PP con chiusura in LDPE: non conservare a temperatura superiore a 25°C.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister trasparente in PVC/alluminio.
Flacone in PP con chiusura in LDPE (entrambi di colore bianco/opaco).

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
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

Dimensioni delle confezioni
30 mg: blister in PVC/Alluminio contenenti 10, 14, 20, 28, 30, 50, 100, 100x1 compresse rivestite con film
Flacone in PP con chiusura in LDPE contenente 250 compresse rivestite con film

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

Sandoz S.p.A.
Largo U. Boccioni, 1
21040 – ORIGGIO (VA)
Italia

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO
AIC N.
036736015 - "30 mg compresse rivestite con film" 10 compresse in blister PVC/AL
036736027 – "30 mg compresse rivestite con film" 14 compresse in blister PVC/AL.
036736039 – "30 mg compresse rivestite con film" 20 compresse in blister PVC/AL.
036736041 – "30 mg compresse rivestite con film" 28 compresse in blister PVC/AL.
036736054 – "30 mg compresse rivestite con film" 30 compresse in blister PVC/AL
036736066 – "30 mg compresse rivestite con film" 50 compresse in blister PVC/AL.
036736078 – "30 mg compresse rivestite con film" 100 compresse in blister PVC/AL.
036736080 – "30 mg compresse rivestite con film" 100 X1 compresse in blister PVC/AL.
036736092 – "30 mg compresse rivestite con film" 250 compresse in flacone PP con coperchio LDPE

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

10 maggio 2008

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
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