# RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Mirtazapina EG 15 mg compresse rivestite con film
Mirtazapina EG 30 mg compresse rivestite con film
Mirtazapina EG 45 mg compresse rivestite con film

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Una compressa contiene 15 mg di mirtazapina.
Una compressa contiene 30 mg di mirtazapina.
Una compressa contiene 45 mg di mirtazapina.

Eccipienti con effetto noto:
1 compressa di Mirtazapina EG 15 mg compresse rivestite con film contiene 99,0 mg di lattosio monoidrato e 0,021 mg di giallo tramonto FCF (E110).
1 compressa di Mirtazapina EG 30 mg compresse rivestite con film contiene 198,0 mg di lattosio monoidrato.
1 compressa di Mirtazapina EG 45 mg compresse rivestite con film contiene 297,0 mg di lattosio monoidrato.

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

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film.

Compressa rivestita con film da 15 mg: Compressa rivestita con film biconvessa, oblunga di colore giallo, incisa su un lato.
Compressa rivestita con film da 30 mg: Compressa rivestita con film biconvessa, oblunga di colore beige, incisa su un lato.
Compressa rivestita con film da 45 mg: Compressa rivestita con film biconvessa circolare di colore bianco.

15 mg/30 mg: la compressa può essere divisa in dosi uguali.

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento di episodi di depressione maggiore

### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

*Adulti:*
La dose giornaliera efficace è in genere compresa tra 15 e 45 mg; la dose iniziale è 15 o 30 mg.
Di solito mirtazapina inizia a esercitare i suoi effetti dopo 1-2 settimane di trattamento. Una terapia a dose appropriata dovrebbe dare luogo a una risposta positiva entro 2-4 settimane. Nel caso di risposta insufficiente, la dose può essere incrementata fino alla dose massima. In assenza di una risposta entro ulteriori 2-4 settimane, il trattamento deve essere interrotto.

*Persone anziane*
La posologia raccomandata è la stessa degli adulti. Nelle persone anziane l'aumento della dose deve avvenire sotto stretto controllo medico, allo scopo di assicurare una risposta efficace e sicura.



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

*Popolazione pediatrica*
Mirtazapina non deve essere usata in bambini e adolescenti minori di 18 anni poiché l'efficacia del farmaco non è stata dimostrata 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).

*Compromissione della funzionalità renale:*
Nei pazienti con compromissione della funzionalità renale da moderata a grave (clearance della creatinina <40 ml/min) la clearance della mirtazapina può risultare diminuita. Questo deve essere tenuto in considerazione quando si prescrive mirtazapina a questa categoria di pazienti (vedere paragrafo 4.4).

*Compromissione della funzionalità epatica:*
Nei pazienti con funzionalità epatica compromessa la clearance di mirtazapina può risultare diminuita. Questo deve essere tenuto in considerazione quando si prescrive mirtazapina a questa categoria di pazienti, in particolare a quelli con compromissione epatica grave, poiché questo gruppo non è stato studiato (vedere paragrafo 4.4).

Modo di somministrazione
Mirtazapina ha un'emivita di 20-40 ore e pertanto mirtazapina è adatta per il regime di somministrazione una volta al giorno. Mirtazapina EG deve essere presa preferibilmente come dose singola serale, prima di coricarsi.
Mirtazapina può anche essere somministrata in due dosi separate (una al mattino e una alla sera: la dose più elevata deve essere presa alla sera).

Le compresse o le metà compresse devono essere prese per via orale, con una sufficiente quantità di liquido, e vanno deglutite intere senza masticare.
I pazienti con depressione devono essere trattati per un periodo di almeno 6 mesi, per assicurare la scomparsa dei sintomi.
Si raccomanda di interrompere il trattamento con mirtazapina gradualmente, per evitare sintomi da astinenza (vedere paragrafo 4.4).

## 4.3 Controindicazioni

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

## 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Popolazione pediatrica
Mirtazapina non deve essere utilizzata per il trattamento di bambini e di adolescenti minori di 18 anni d'età.
Nel corso di studi clinici sono stati osservati comportamenti di ideazione suicida (tentativi di suicidio e pensieri suicidi) e di ostilità (in prevalenza aggressività, comportamento ostile e rabbia) con maggiore frequenza nei bambini e negli adolescenti trattati con antidepressivi rispetto a quelli trattati con placebo. Qualora, sulla base di esigenze mediche, si dovesse comunque decidere di effettuare il trattamento, il paziente deve essere sorvegliato attentamente per quanto concerne la comparsa di ideazione suicida. Non sono inoltre disponibili dati sulla sicurezza a lungo termine in bambini e in adolescenti per quanto riguarda la crescita, la maturazione e lo sviluppo cognitivo e comportamentale.

*Suicidio/ideazione suicida o peggioramento clinico*
La depressione è associata a un aumento del rischio di ideazione suicida, autolesionismo e suicidio (eventi correlati al suicidio). Il rischio persiste fintanto che avviene una remissione significativa. Il miglioramento potrebbe non avvenire durante le prime settimane di trattamento o successive, pertanto i pazienti dovrebbero essere strettamente monitorati fintanto che tale miglioramento avvenga. È esperienza clinica generale che il rischio di suicidio possa aumentare durante le fasi precoci di remissione.
I pazienti con un'anamnesi di eventi correlati al suicidio o quelli che presentano un tasso significativo di ideazione suicida prima dell'inizio del trattamento, sono noti per essere a maggiore rischio di ideazione suicida o di tentativi di suicidio e durante il trattamento devono essere monitorati con attenzione. Una meta-



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

analisi di studi clinici controllati con placebo sugli antidepressivi in pazienti adulti affetti da disturbi psichiatrici ha dimostrato, in pazienti di età inferiore a 25 anni, un aumento del rischio di comportamento suicida con gli antidepressivi rispetto al placebo.
La terapia con antidepressivi deve essere accompagnata da una stretta supervisione dei pazienti, in particolare quelli a rischio elevato, e specialmente nelle prime fasi del trattamento e dopo ogni aggiustamento della dose. I pazienti (e coloro che li seguono) devono essere informati in merito alla necessità di effettuare un attento monitoraggio, di eventuali peggioramenti clinici, di comportamenti o pensieri suicidi e di insoliti modifiche nel comportamento, e di richiedere immediata assistenza medica nel caso questi sintomi si presentino.
Per quanto riguarda la possibilità di suicidio, in particolare all'inizio del trattamento, al paziente deve essere resa disponibile solo una quantità limitata di mirtazapina compresse rivestite con film.

*Depressione midollare*
In corso di trattamento con mirtazapina è stata riportata depressione midollare, che in genere si manifesta sotto forma di granulocitopenia o agranulocitosi. Negli studi clinici con mirtazapina l'agranulocitosi reversibile è stata segnalata come evento con frequenza rara. Nel periodo post-marketing con mirtazapina sono stati segnalati casi molto rari di agranulocitosi, per la maggior parte reversibile, ma in alcuni casi fatale. I casi fatali hanno riguardato principalmente pazienti di età superiore a 65 anni. Il medico deve prestare attenzione a sintomi come febbre, mal di gola, stomatite o altri segni di infezione: quando si verificano tali sintomi, il trattamento deve essere interrotto e deve essere effettuato un esame emocromocitometrico.

*Ittero*
Se insorge ittero il trattamento deve essere interrotto.

*Disturbi che richiedono supervisione*
In pazienti affetti dai disturbi elencati di seguito è necessaria una titolazione cauta della dose, nonché un monitoraggio attento e regolare:

- epilessia e sindrome cerebrale organica: sebbene l'esperienza clinica indichi che le crisi epilettiche sono rare durante il trattamento con mirtazapina, come per altri antidepressivi mirtazapina deve essere introdotta con cautela nei pazienti che presentano un'anamnesi di convulsioni. Il trattamento deve essere interrotto nel paziente che sviluppi convulsioni, o dove si verifichi un aumento della frequenza degli attacchi convulsivi;
- compromissione della funzione epatica: in seguito alla somministrazione di una singola dose orale di 15 mg di mirtazapina, in pazienti con funzione epatica da lievemente a moderatamente compromessa la clearance di mirtazapina è diminuita di circa il 35%, rispetto a soggetti con funzione epatica normale. La concentrazione plasmatica media di mirtazapina è risultata maggiore di circa il 55%;
- compromissione della funzione renale: in seguito alla somministrazione di una singola dose orale di 15 mg di mirtazapina, in pazienti con compromissione della funzione renale moderata (clearance della creatinina <40 ml/min) e grave (clearance della creatinina ≤10 ml/min), la clearance di mirtazapina è diminuita rispettivamente di circa il 30 e il 50%, rispetto a soggetti normali. La concentrazione plasmatica media di mirtazapina è risultata maggiore rispettivamente di circa il 55 e il 115%. Non sono state riscontrate differenze significative in pazienti con lieve compromissione della funzione renale (clearance della creatinina <80 ml/min) rispetto al gruppo di controllo;
- malattie cardiache, come disturbi della conduzione, angina pectoris e recente infarto del miocardio: in questi casi devono essere adottate le normali precauzioni e i medicinali concomitanti devono essere somministrati con cautela;
- Abbassamento della pressione.
- Diabete mellito: in pazienti diabetici gli antidepressivi potrebbero alterare il controllo glicemico. Potrebbe essere necessario adeguare la dose di insulina e/o degli ipoglicemizzanti orali; si raccomanda inoltre un attento monitoraggio.

Come con altri antidepressivi, è necessario tenere in considerazione quanto segue:
- quando gli antidepressivi vengono somministrati a pazienti con schizofrenia o altri disturbi psicotici può verificarsi un peggioramento dei sintomi psicotici; l'ideazione paranoica può altresì risultare intensificata;



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

- quando è in corso di trattamento, la fase depressiva del disturbo bipolare si può trasformare in fase maniacale. I pazienti con anamnesi di mania/ipomania devono essere strettamente monitorati. Se un paziente entra nella fase maniacale, il trattamento con mirtazapina deve essere interrotto.
- sebbene mirtazapina non provochi dipendenza, l'esperienza post-marketing dimostra che la brusca interruzione del trattamento dopo una somministrazione a lungo termine potrebbe talvolta generare sintomi da astinenza. Le reazioni da astinenza sono per o più lievi e autolimitanti. I più frequenti tra i vari sintomi da astinenza segnalati sono capogiri, agitazione, ansia, mal di testa e nausea. Anche se sono stati segnalati come sintomi da astinenza, si deve tener presente che questi sintomi potrebbero essere correlati alla malattia di base. Come consigliato al paragrafo 4.2, si raccomanda di interrompere il trattamento con mirtazapina in modo graduale;
- è necessario prestare attenzione in pazienti con disturbi della minzione, come ipertrofia della prostata, e in pazienti con glaucoma ad angolo chiuso e con aumento della pressione intraoculare (anche se le possibilità di problemi con mirtazapina sono scarse, grazie alla sua attività anticolinergica molto debole);
- acatisia/irrequietezza psicomotoria: l'uso di antidepressivi è stato associato allo sviluppo di acatisia, un disturbo caratterizzato da irrequietezza soggettivamente spiacevole o angosciosa e dalla necessità di muoversi spesso accompagnata dall'incapacità di rimanere fermi da seduti o in piedi. È più probabile che questo disturbo si verifichi entro le prime settimane di trattamento. In pazienti che sviluppano questi sintomi l'aumento della dose può risultare dannoso.

*Iponatriemia*
Con l'uso di mirtazapina è stata riportata molto raramente iponatriemia, probabilmente dovuta alla sindrome da inappropriata secrezione di ormone antidiuretico (SIADH). È necessario prestare attenzione nei pazienti a rischio, come persone anziane o pazienti trattati in concomitanza con medicinali noti per causare iponatriemia.

*Sindrome serotoninergica*
Interazioni con principi attivi serotoninergici: quando gli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI) vengono usati in concomitanza con altri agonisti serotoninergici (vedere paragrafo 4.5), potrebbe insorgere sindrome serotoninergica. I sintomi della sindrome serotoninergica possono essere ipertermia, rigidità, mioclono, instabilità autonomica, con possibili fluttuazioni rapide dei segni vitali, e alterazioni dello stato mentale, le quali comprendono stato confusionale, irritabilità e agitazione estrema, che potrebbero degenerare 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 risulta che la sindrome serotoninergica si verifica molto raramente nei pazienti trattati con mirtazapina in monoterapia (vedere paragrafo 4.8).

*Persone anziane*
Le persone anziane sono spesso più sensibili, in particolare per quanto riguarda gli effetti indesiderati dei medicinali antidepressivi. Durante la ricerca clinica con mirtazapina gli effetti indesiderati non sono stati riportati più spesso nelle persone anziane rispetto ad altri gruppi di età.

<u>Eccipienti</u>
*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.

Solo 15 mg compresse rivestite con film:
*Giallo tramonto* FCF (E110)
Il colorante delle compresse da 15 mg, giallo tramonto FCF (E110), potrebbe causare reazioni allergiche.

## 4.5 Interazione con altri medicinali ed altre forme di interazione

*Interazioni farmacodinamiche*



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

- Mirtazapina non deve essere somministrata in concomitanza a inibitori delle MAO o entro le due settimane successive all'interruzione di una terapia con MAO-inibitori. Analogamente, devono trascorrere circa due settimane prima che i pazienti trattati con mirtazapina possano essere trattati con MAO-inibitori (vedere paragrafo 4.3).
  Inoltre, come per tutti gli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI), la somministrazione concomitante con altri agonisti serotoninergici (L-triptofano, triptani, tramadolo, linezolid, SSRI, venlafaxina, litio e preparazioni a base di erba di san Giovanni – Hypericum perforatum) potrebbe provocare un'incidenza di effetti associati alla serotonina (sindrome serotoninergica: vedere paragrafo 4.4). Quando questi principi attivi vengono combinati con mirtazapina, si raccomanda cautela e un più attento monitoraggio clinico.
- Mirtazapina può potenziare le proprietà sedative delle benzodiazepine e di altri sedativi (particolarmente la maggior parte di antipsicotici, antistaminici antagonisti dei recettori H1 e oppioidi). Si raccomanda cautela quando questi prodotti medicinali vengono prescritti insieme a mirtazapina.
- Mirtazapina può potenziare l'azione depressiva dell'alcool sul sistema nervoso centrale. i pazienti devono pertanto essere istruiti affinché evitino gli alcolici durante la terapia con mirtazapina.
- A dosi di 30 mg una volta al giorno mirtazapina ha causato un piccolo ma statisticamente significativo aumento del Rapporto Internazionale Normalizzato (International Normalised Ratio - INR) nei pazienti trattati con warfarin. Poiché a dosi di mirtazapina più elevate non può essere escluso un effetto maggiormente pronunciato, in caso di trattamento concomitante con warfarin e mirtazapina si raccomanda di monitorare l'INR.

*Interazioni farmacocinetiche*
- Carbamazepina e fenitoina, induttori del CYP3A4, hanno determinato un aumento di circa due volte della clearance di mirtazapina, con una conseguente diminuzione della concentrazione plasmatica media di mirtazapina rispettivamente del 60 e del 45%. Quando carbamazepina o qualsiasi altro induttore del metabolismo epatico (come rifampicina) viene aggiunto alla terapia con mirtazapina, potrebbe essere necessario aumentare la dose di mirtazapina. Se il trattamento con tali medicinali viene interrotto, potrebbe essere necessario ridurre la dose di mirtazapina.
- La somministrazione concomitante di ketoconazolo, un potente inibitore del CYP3A4, ha determinato un aumento dei livelli plasmatici di picco e dell'AUC di mirtazapina rispettivamente di circa il 40 e il 50%.
- Quando cimetidina (un debole inibitore del CYP1A2, CYP2D6 e CYP3A4) viene somministrata con mirtazapina, la concentrazione plasmatica media di mirtazapina può aumentare di oltre il 50%. Quando mirtazapina viene somministrata in concomitanza con potenti inibitori del CYP3A4, inibitori dell'HIV-proteasi, antimicotici azolici, eritromicina, cimetidina o nefazodone, si deve prestare attenzione e potrebbe essere necessario diminuire la dose.
- Studi di interazione non indicano alcun effetto farmacocinetico rilevante nel trattamento concomitante di mirtazapina con paroxetina, amitriptilina, risperidone o litio.

## 4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

I dati limitati sull'uso di mirtazapina in donne in gravidanza non indicano alcun aumento del rischio per quanto concerne le malformazioni congenite. Gli studi condotti sugli animali non hanno mostrato alcun effetto teratogeno di rilevanza clinica, tuttavia è stata osservata tossicità evolutiva (vedere 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).

Quando mirtazapina viene prescritta a donne in gravidanza è necessario prestare attenzione. Se mirtazapina viene usata fino al parto o fino a poco prima del parto, si raccomanda un monitoraggio post-natale del neonato per possibili effetti da sospensione.



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

Allattamento al seno

Gli studi sugli animali e gli scarsi dati relativi all'uomo hanno mostrato che mirtazapina viene escreta nel latte solo in quantità molto limitate. La decisione di continuare/interrompere l'allattamento o continuare/interrompere la terapia con mirtazapina deve essere presa tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento per il neonato e il beneficio della terapia con mirtazapina per la madre.

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

Mirtazapina esercita un'influenza da lieve a moderata sulla capacità di guidare e di usare macchinari. Mirtazapina potrebbe compromettere la concentrazione e la vigilanza (in particolar modo nelle fasi iniziali del trattamento). Qualora i pazienti risentissero di effetti in grado di compromettere le loro capacità, devono evitare di svolgere attività potenzialmente pericolose, che richiedono elevati livelli di concentrazione e di vigilanza, come guidare un veicolo e usare macchinari.

## 4.8 Effetti indesiderati

I pazienti depressi presentano alcuni sintomi che sono associati alla malattia stessa. A volte è pertanto difficile accertare quali sintomi siano una conseguenza della malattia e quali siano dovuti al trattamento con mirtazapina.

Le reazioni avverse segnalate più comunemente, che nel corso di studi randomizzati controllati con placebo (vedere di seguito) si sono verificate in oltre il 5% dei pazienti trattati con mirtazapina, sono sonnolenza, sedazione, bocca secca, aumento di peso, aumento dell'appetito, capogiri e affaticamento.

In tutti gli studi randomizzati controllati con placebo i pazienti (alcuni dei quali erano affetti da disturbi diversi dalla depressione maggiore) sono stati esaminati per reazioni avverse dovute a mirtazapina. La meta-analisi ha preso in considerazione 20 studi clinici, con una durata di trattamento prevista fino a 12 settimane, con 1501 pazienti (134 anni-persona) che ricevevano dosi di mirtazapina fino a 60 mg e 850 pazienti (79 anni-persona) che ricevevano placebo.
Per mantenere la comparabilità verso il trattamento con placebo sono state escluse le fasi di estensione di questi studi.

La tabella 1 mostra la classificazione dell'incidenza delle reazioni avverse che nel corso degli studi clinici si sono verificate più frequentemente in modo statisticamente significativo durante il trattamento con mirtazapina rispetto al placebo, con l'aggiunta delle reazioni avverse provenienti da segnalazioni spontanee. Le frequenze delle reazioni avverse provenienti da segnalazioni spontanee si basano sul tasso di segnalazione di questi eventi nel corso degli studi clinici. La frequenza delle reazioni avverse provenienti da segnalazioni spontanee delle quali non sono stati osservati casi durante gli studi randomizzati con mirtazapina controllati con placebo, è stata classificata come "non nota".

**Tabella 1. Reazioni avverse a mirtazapina**

| **Classificazione per sistema organico** | **Molto comune (≥1/10)** | **Comune (da ≥1/100 a <1/10)** | **Non comune (da ≥1/1.000 a <1/100)** | **Raro (da ≥1/10.000 a <1/1.000)** | **Non nota** (La frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili) |
|---|---|---|---|---|---|
| ***Patologie del sistema emolinfopoietico*** | | | | | Depressione del midollo osseo (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).*
Agenzia Italiana del Farmaco

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| ***Patologie endocrine*** | | | | | Inappropriata secrezione dell'ormone antidiuretico |
| ***Disturbi del metabolismo e della nutrizione*** | Aumento dell'appetito [1]<br>Aumento di peso [1] | | | | Iponatriemia |
| ***Disturbi psichiatrici*** | | Sogni anomali, confusione, ansia[2,5], insonnia[3,5] | Incubi [2]<br>Mania<br>Agitazione[2], allucinazioni, irrequietezza psicomotoria (incluse acatisia, ipercinesia) | Aggressività | Ideazione suicida[6], comportamento suicida[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 (insulti convulsivi), sindrome da serotonina, parestesia orale, disartria |
| ***Patologie vascolari*** | | Ipotensione ortostatica | Ipotensione[2] | | |
| ***Patologie gastrointestinali*** | Bocca secca | Nausea[3], diarrea[2], vomito[2] costipazione[1] | Ipoestesia orale | Pancreatite | Edema della bocca<br>Aumento della salivazione |
| ***Patologie epatobiliari*** | | | | Aumento delle transaminasi sieriche | |
| ***Patologie della cute ed del tessuto sottocutaneo*** | | Esantema [2] | | | Sindrome di Stevens-Johnson<br>Dermatite bollosa<br>Eritema multiforme<br>Necrolisi epidermica tossica |
| ***Patologie del sistema muscoloscheletrico ed del tessuto connettivo*** | | Artralgia, mialgia, Mal di schiena[1] | | | Rabdomiolisi |
| ***Patologie renali e urinarie*** | | | | | Ritenzione urinaria |



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

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| ***Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione*** | | Edema periferico [1]<br>Affaticamento | | | Sonnambulismo |
| ***Esami diagnostici*** | | | | | Aumento della creatinchinasi |

[1] Negli studi clinici tali eventi si sono verificati più frequentemente in modo statisticamente significativo durante il trattamento con mirtazapina rispetto al placebo
[2] Negli studi clinici tali eventi si sono verificati più frequentemente durante il trattamento con il placebo rispetto a mirtazapina, ma non in modo statisticamente significativo
[3] Negli studi clinici tali eventi si sono verificati più frequentemente in modo statisticamente significativo durante il trattamento con il placebo rispetto a mirtazapina
[4]N.B. La riduzione della dose in genere non comporta una diminuzione della sonnolenza/sedazione, ma può compromettere l'efficacia antidepressiva.
[5] In corso di trattamento con antidepressivi in generale, possono svilupparsi o aggravarsi ansia e insonnia (che possono essere sintomi di depressione). In corso di trattamento con mirtazapina è stato osservato sviluppo o aggravamento di ansia e insonnia.
[6] Durante la terapia con mirtazapina, o poco dopo l'interruzione del trattamento, sono stati segnalati casi di ideazioni suicide e di comportamenti suicidi (vedere paragrafo 4.4).

Nel corso degli studi clinici, nelle valutazioni di laboratorio sono stati osservati aumenti transitori delle transaminasi e delle gamma-glutamiltransferasi (tuttavia gli eventi avversi correlati non sono stati segnalati più frequentemente in modo statisticamente significativo con mirtazapina rispetto al placebo)

Popolazione pediatrica:
In corso di studi clinici sui bambini sono stati osservati frequentemente 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. 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 odierna relativa al sovradosaggio di mirtazapina in monoterapia indica che i sintomi sono di solito lievi. È stata riportata depressione del sistema nervoso centrale con disorientamento e sedazione prolungata, insieme a tachicardia e lieve iper- o ipotensione. A dosi molto superiori alla dose terapeutica, e in particolare a sovradosaggi misti, esiste tuttavia la possibilità che insorgano conseguenze più serie, (inclusi eventi fatali).
I casi di sovradosaggio devono essere trattati con appropriate terapie sintomatiche e di supporto delle funzioni vitali. Si possono prendere in considerazione anche i carboni attivi o la lavanda gastrica.

## 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: altri antidepressivi

Codice ATC: N06AX11

Mirtazapina è un alfa2-antagonista presinaptico centralmente attivo che aumenta la neurotrasmissione noradrenergica e serotoninergica. L'aumento della neurotrasmissione serotoninergica è specificamente



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

mediato dai recettori 5-HT1, poiché i recettori 5-HT2 e 5-HT3 vengono bloccati da mirtazapina. Si ritiene che entrambi gli enantiomeri di mirtazapina contribuiscano all'attività antidepressiva, l'enantiomero S(+) bloccando i recettori alfa2 e 5-HT2, e l'enantiomero R(-) bloccando i recettori 5-HT3.
L'attività antagonista di mirtazapina sui recettori H1 per l'istamina è associata alle sue proprietà sedative. Mirtazapina non possiede quasi alcuna attività anticolinergica e, alle dosi terapeutiche, non esercita in pratica alcun effetto 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 (≥ 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

In seguito a somministrazione orale di mirtazapina il principio attivo mirtazapina viene assorbito bene e rapidamente (biodisponibilità ≈ 50%), raggiungendo i livelli plasmatici di picco dopo circa 2 ore. Il legame di mirtazapina alle proteine plasmatiche è di circa l'85%. L'emivita media di eliminazione è 20-40 ore; sono state occasionalmente riportate emivite più lunghe, fino a 65 ore, e più brevi, nei pazienti giovani di sesso maschile.
L'emivita di eliminazione è sufficiente a giustificare un regime di somministrazione una volta al giorno. Lo stato stazionario viene raggiunto dopo 3-4 giorni, dopo di che non si verifica più ulteriore accumulo. Nell'intervallo di dosi raccomandate, mirtazapina mostra una farmacocinetica lineare. L'assunzione di cibo non influisce sulla farmacocinetica di mirtazapina.

Mirtazapina viene ampiamente metabolizzata ed è eliminata attraverso le urine e le feci entro pochi giorni. La biotrasformazione avviene soprattutto attraverso demetilazione e ossidazione, seguite da coniugazione. Dati in vitro sui microsomi epatici umani indicano che gli enzimi del citocromo P450 (CYP2D6 e CYP1A2) sono coinvolti nella formazione dell'8-idrossi-metabolita di mirtazapina, mentre l'enzima CYP3A4 è considerato responsabile della formazione dei metaboliti N-demetil e N-ossido. Il metabolita N-demetil è farmacologicamente attivo e sembra possedere lo stesso profilo farmacocinetico del composto progenitore. La clearance di mirtazapina potrebbe diminuire a causa della compromissione della funzione renale o epatica

## 5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici derivanti da studi convenzionali di sicurezza farmacologica, tossicità a dosi ripetute, tossicità riproduttiva o genotossicità non rivelano alcun rischio particolare per l'uomo.

Nel corso di studi di tossicità riproduttiva condotti su ratti e conigli non è stato osservato alcun effetto teratogeno. A un'esposizione sistemica pari a due volte la massima esposizione terapeutica per l'uomo si sono verificati un aumento delle perdite post-impianto, una diminuzione del peso dei cuccioli alla nascita e una riduzione di sopravvivenza dei cuccioli di ratto durante i primi giorni di allattamento.
In una serie di test di mutazione genica e 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 i neoplasmi epatocellulari rilevati in uno studio di carcinogenesi nel topo sono considerati risposte specifiche per la specie 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



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

amido di mais
idrossipropilcellulosa
silice colloidale anidra
magnesio stearato

Rivestimento:
15 mg compresse rivestite con film:
ipromellosa
titanio diossido (E171)
macrogol 8000
ferro ossido giallo (E172)
giallo chinolina (E104)
giallo tramonto FCF (E110)

30 mg compresse rivestite con film:
ipromellosa
titanio diossido (E171)
macrogol 8000
ferro ossido rosso (E172)
ferro ossido giallo (E172)
ferro ossido nero (E172)

45 mg compresse rivestite con film:
ipromellosa
titanio diossido (E171)
macrogol 8000

### 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.

### 6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister in PVC-PVDC/Al, bianco/opaco.
Confezioni da 15 mg, 30 mg e 45 mg: 10, 14, 20, 28, 30, 40, 48, 50, 60, 90, 98, 100, 110, 150, 200, 250, 300, 350, 500, 1000 compresse.

Le confezioni con più di 100 compresse sono intese per uso ospedaliero.

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

EG S.p.A. Via Pavia 6 - 20136 Milano



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

## 8. NUMERO(I) DELLE AUTORIZZAZIONI ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

| | |
|---|---|
| Mirtazapina EG "15 mg Compresse rivestite con film" 10 compresse | A.I.C. n. 036555.201 |
| Mirtazapina EG "15 mg Compresse rivestite con film" 14 compresse | A.I.C. n. 036555.213 |
| Mirtazapina EG "15 mg Compresse rivestite con film" 20 compresse | A.I.C. n. 036555.225 |
| Mirtazapina EG "15 mg Compresse rivestite con film" 28 compresse | A.I.C. n. 036555.237 |
| Mirtazapina EG "15 mg Compresse rivestite con film" 30 compresse | A.I.C. n. 036555.249 |
| Mirtazapina EG "15 mg Compresse rivestite con film" 40 compresse | A.I.C. n. 036555.252 |
| Mirtazapina EG "15 mg Compresse rivestite con film" 50 compresse | A.I.C. n. 036555.264 |
| Mirtazapina EG "15 mg Compresse rivestite con film" 60 compresse | A.I.C. n. 036555.276 |
| Mirtazapina EG "15 mg Compresse rivestite con film" 90 compresse | A.I.C. n. 036555.288 |
| Mirtazapina EG "15 mg Compresse rivestite con film" 100 compresse | A.I.C. n. 036555.290 |
| Mirtazapina EG "15 mg Compresse rivestite con film" 110 compresse | A.I.C. n. 036555.302 |
| Mirtazapina EG "15 mg Compresse rivestite con film" 150 compresse | A.I.C. n. 036555.314 |
| Mirtazapina EG "15 mg Compresse rivestite con film" 200 compresse | A.I.C. n. 036555.326 |
| Mirtazapina EG "15 mg Compresse rivestite con film" 250 compresse | A.I.C. n. 036555.338 |
| Mirtazapina EG "15 mg Compresse rivestite con film" 300 compresse | A.I.C. n. 036555.340 |
| Mirtazapina EG "15 mg Compresse rivestite con film" 350 compresse | A.I.C. n. 036555.353 |
| Mirtazapina EG "15 mg Compresse rivestite con film" 500 compresse | A.I.C. n. 036555.365 |
| Mirtazapina EG "15 mg Compresse rivestite con film" 1000 compresse | A.I.C. n. 036555.377 |
| Mirtazapina EG "30 mg Compresse rivestite con film" 10 compresse | A.I.C. n. 036555.011 |
| Mirtazapina EG "30 mg Compresse rivestite con film" 14 compresse | A.I.C. n. 036555.023 |
| Mirtazapina EG "30 mg Compresse rivestite con film" 20 compresse | A.I.C. n. 036555.035 |
| Mirtazapina EG "30 mg Compresse rivestite con film" 28 compresse | A.I.C. n. 036555.047 |
| Mirtazapina EG "30 mg Compresse rivestite con film" 30 compresse | A.I.C. n. 036555.050 |
| Mirtazapina EG "30 mg Compresse rivestite con film" 40 compresse | A.I.C. n. 036555.062 |
| Mirtazapina EG "30 mg Compresse rivestite con film" 50 compresse | A.I.C. n. 036555.074 |
| Mirtazapina EG "30 mg Compresse rivestite con film" 60 compresse | A.I.C. n. 036555.098 |
| Mirtazapina EG "30 mg Compresse rivestite con film" 90 compresse | A.I.C. n. 036555.100 |
| Mirtazapina EG "30 mg Compresse rivestite con film" 100 compresse | A.I.C. n. 036555.112 |
| Mirtazapina EG "30 mg Compresse rivestite con film" 110 compresse | A.I.C. n. 036555.124 |
| Mirtazapina EG "30 mg Compresse rivestite con film" 150 compresse | A.I.C. n. 036555.136 |
| Mirtazapina EG "30 mg Compresse rivestite con film" 200 compresse | A.I.C. n. 036555.148 |
| Mirtazapina EG "30 mg Compresse rivestite con film" 250 compresse | A.I.C. n. 036555.151 |
| Mirtazapina EG "30 mg Compresse rivestite con film" 300 compresse | A.I.C. n. 036555.163 |
| Mirtazapina EG "30 mg Compresse rivestite con film" 350 compresse | A.I.C. n. 036555.175 |
| Mirtazapina EG "30 mg Compresse rivestite con film" 500 compresse | A.I.C. n. 036555.187 |
| Mirtazapina EG "30 mg Compresse rivestite con film" 1000 compresse | A.I.C. n. 036555.199 |
| Mirtazapina EG "45 mg Compresse rivestite con film" 10 compresse | A.I.C. n. 036555.389 |
| Mirtazapina EG "45 mg Compresse rivestite con film" 14 compresse | A.I.C. n. 036555.391 |
| Mirtazapina EG "45 mg Compresse rivestite con film" 20 compresse | A.I.C. n. 036555.403 |
| Mirtazapina EG "45 mg Compresse rivestite con film" 28 compresse | A.I.C. n. 036555.415 |
| Mirtazapina EG "45 mg Compresse rivestite con film" 30 compresse | A.I.C. n. 036555.427 |
| Mirtazapina EG "45 mg Compresse rivestite con film" 40 compresse | A.I.C. n. 036555.439 |
| Mirtazapina EG "45 mg Compresse rivestite con film" 50 compresse | A.I.C. n. 036555.441 |
| Mirtazapina EG "45 mg Compresse rivestite con film" 60 compresse | A.I.C. n. 036555.454 |
| Mirtazapina EG "45 mg Compresse rivestite con film" 90 compresse | A.I.C. n. 036555.466 |
| Mirtazapina EG "45 mg Compresse rivestite con film" 100 compresse | A.I.C. n. 036555.478 |
| Mirtazapina EG "45 mg Compresse rivestite con film" 110 compresse | A.I.C. n. 036555.480 |
| Mirtazapina EG "45 mg Compresse rivestite con film" 150 compresse | A.I.C. n. 036555.492 |
| Mirtazapina EG "45 mg Compresse rivestite con film" 200 compresse | A.I.C. n. 036555.504 |
| Mirtazapina EG "45 mg Compresse rivestite con film" 250 compresse | A.I.C. n. 036555.516 |
| Mirtazapina EG "45 mg Compresse rivestite con film" 300 compresse | A.I.C. n. 036555.528 |
| Mirtazapina EG "45 mg Compresse rivestite con film" 350 compresse | A.I.C. n. 036555.530 |
| Mirtazapina EG "45 mg Compresse rivestite con film" 500 compresse | A.I.C. n. 036555.542 |
| Mirtazapina EG "45 mg Compresse rivestite con film" 1000 compresse | A.I.C. n. 036555.086 |



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

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

23 Dicembre 2004

## 10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

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).*