RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

MIRTAZAPINA SANDOZ GMBH 15 mg compresse orodispersibili
MIRTAZAPINA SANDOZ GMBH 30 mg compresse orodispersibili
MIRTAZAPINA SANDOZ GMBH 45 mg compresse orodispersibili

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

MIRTAZAPINA SANDOZ GMBH 15 mg compresse orodispersibili
Ogni compressa orodispersibile contiene 15 mg di mirtazapina.
Eccipienti con effetto noto: aspartame 3 mg, solfiti 0,000015 mg.

MIRTAZAPINA SANDOZ GMBH 30 mg compresse orodispersibili
Ogni compressa orodispersibile contiene 30 mg di mirtazapina.
Eccipienti con effetto noto: aspartame 6 mg, solfiti 0,00003 mg.

MIRTAZAPINA SANDOZ GMBH 45 mg compresse orodispersibili
Ogni compressa orodispersibile contiene 45 mg di mirtazapina.
Eccipienti con effetto noto: aspartame 9 mg, solfiti 0,000045 mg.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa orodispersibile.

Compresse rotonde, piatte, di colore da bianco a bianco-avorio, con margini smussati e lisce su entrambi i lati.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Mirtazapina Sandoz GmbH 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.
La 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, si può aumentare la dose fino a raggiungere la dose

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).

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 paragrafo 4.4).

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

Popolazione pediatrica
Mirtazapina Sandoz GmbH non deve essere usata nei bambini e negli adolescenti sotto i 18 anni perché l'efficacia non è stata dimostrata in due studi clinici a breve termine (vedere paragrafo 5.1) e ai fini della sicurezza (vedere paragrafi 4.4, 4.8 e 5.1).

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

Compromissione epatica
La clearance della mirtazapina può risultare ridotta nei pazienti che presentano un'alterazione della funzione epatica. Di ciò si deve tenere conto quando si prescrive Mirtazapina Sandoz GmbH a questa categoria di pazienti, in particolare in presenza di grave compromissione epatica, poiché i pazienti con grave disfunzione epatica non sono stati oggetto di studio (vedere paragrafo 4.4).

Modo di somministrazione
Mirtazapina Sandoz GmbH ha un'emivita di eliminazione di 20-40 ore e pertanto Mirtazapina Sandoz GmbH è adatto alla singola somministrazione giornaliera. La dose unica deve essere assunta preferibilmente la sera prima di coricarsi. Mirtazapina Sandoz GmbH 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. La compressa si disgrega rapidamente e può essere deglutita senz'acqua.

4.3 Controindicazioni

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

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

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Popolazione pediatrica
Mirtazapina Sandoz GmbH 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 ad esigenze mediche, debba essere presa la decisione di effettuare il trattamento, il paziente deve essere sorvegliato attentamente per quanto concerne la comparsa di sintomi suicidari. Inoltre, non sono disponibili i dati sulla sicurezza a lungo termine per i bambini e gli adolescenti relativi a crescita, maturazione e sviluppo cognitivo e comportamentale.

Suicidio/pensieri suicidari o peggioramento clinico
La depressione si associa a un rischio elevato di pensieri suicidari, autolesionismo e suicidio (eventi correlati al suicidio). Questo rischio persiste fino al conseguimento di una significativa remissione. Poiché il miglioramento può non avvenire durante le primissime settimane o più di trattamento, i pazienti devono essere seguiti attentamente fino al miglioramento. Secondo l'esperienza clinica generale il rischio di suicidio può aumentare nelle prime fasi del miglioramento.
Pazienti con anamnesi positiva di eventi correlati al suicidio, o con un livello significativo di ideazioni suicidarie antecedenti il trattamento, presentano un rischio maggiore di pensieri suicidari o di tentativi suicidari e pertanto devono essere seguiti attentamente durante il trattamento. Una metanalisi di studi clinici controllati con placebo condotti sull'impiego di farmaci antidepressivi in pazienti affetti da disturbi psichiatrici, ha mostrato un aumento del rischio di comportamento suicidario con gli antidepressivi rispetto al placebo nei pazienti di età inferiore a 25 anni. La terapia con antidepressivi deve essere sempre accompagnata da un'attenta supervisione dei pazienti, in particolare di quelli a rischio elevato e specialmente nelle prime fasi del trattamento e in seguito a correzioni della dose. I pazienti (e coloro che li assistono) devono essere informati riguardo la necessità di monitorare la comparsa di qualsiasi peggioramento clinico, di comportamenti o ideazioni suicidari e di cambiamenti insoliti del comportamento e di chiedere immediatamente il consiglio medico se questi sintomi dovessero presentarsi.
Per quanto riguarda la possibilità di suicidio, specie all'inizio del trattamento, è bene fornire al paziente solo la minima quantità di Mirtazapina Sandoz GmbH compresse orodispersibili 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. Agranulocitosi reversibile è stata segnalata, raramente, anche nel corso degli studi clinici con mirtazapina. Nel periodo successivo alla commercializzazione

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).

di mirtazapina sono stati riferiti casi rarissimi di agranulocitosi, la maggior parte reversibili, ma in alcuni casi fatali. Casi fatali hanno interessato prevalentemente pazienti di età superiore a 65 anni. Il medico deve prestare particolare attenzione a sintomi quali febbre, mal di gola, stomatite o altri segni di infezione; quando questi si presentano, il trattamento deve essere interrotto e deve essere eseguito un esame emocromocitometrico completo.

Ittero
Il trattamento deve essere interrotto se compare ittero.

Condizioni che richiedono supervisione
È necessario dosare accuratamente il farmaco e porre sotto stretto e regolare controllo i pazienti con:
- epilessia e sindrome cerebrale organica; benché l'esperienza clinica evidenzi che raramente si verificano attacchi epilettici nei pazienti trattati con mirtazapina, cosi come con altri antidepressivi, Mirtazapina Sandoz GmbH deve essere utilizzato con cautela nei pazienti con una storia di attacchi epilettici. Il trattamento deve essere sospeso nei pazienti che manifestano attacchi epilettici, o quando si verifica un aumento nella frequenza degli attacchi epilettici.
- compromissione epatica; dopo somministrazione di una singola dose orale da 15 mg di mirtazapina, la clearance della mirtazapina è risultata ridotta del 35% circa in pazienti con un'insufficienza epatica da lieve a moderata rispetto ai pazienti con una funzione epatica nella norma. La concentrazione plasmatica media di mirtazapina è risultata aumentata del 55% circa.
- compromissione renale; dopo somministrazione di una singola dose orale da 15 mg di mirtazapina. nei pazienti con insufficienza renale moderata (clearance dalla creatinina < 40 ml/min) e grave (clearance della creatinina ≤ 10 ml/min), la clearance della mirtazapina è risultata ridotta rispettivamente del 30 e del 50% circa rispetto ai pazienti con funzione renale nella norma. La concentrazione plasmatica media di mirtazapina è risultata aumentata rispettivamente del 55 e del 115% circa. Non sono state rilevate differenze significative nei pazienti con insufficienza renale lieve (clearance della creatinina < 80 ml/min) rispetto al gruppo di controllo.
- malattie cardiache quali difetti della conduzione, angina pectoris, infarto del miocardio recente; in questi casi debbono essere adottate le normali precauzioni e la terapia concomitante deve essere attuata con accortezza.
- ipotensione.
- diabete mellito; nei pazienti con diabete, gli antidepressivi possono alterare il controllo glicemico. Il dosaggio dell'insulina e/o degli ipoglicemizzanti orali potrebbe avere bisogno di essere modificato ed è raccomandato un monitoraggio stretto.

Inoltre, come con altri antidepressivi, si deve tenere conto delle seguenti circostanze:
- Quando gli antidepressivi sono somministrati a pazienti con schizofrenia o altri disturbi psicotici, si può verificare un peggioramento dei sintomi psicotici; i pensieri paranoici possono essere intensificati.
- 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 nelle fase maniacale.

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

- Sebbene Mirtazapina Sandoz Gmbh non provochi dipendenza, l'esperienza successiva alla commercializzazione mostra che la brusca sospensione della somministrazione, dopo un lungo periodo di trattamento, può provocare talvolta sintomi da sospensione. La maggior parte di questi sintomi è lieve e autolimitata. Tra i vari sintomi da sospensione, i più frequenti sono vertigini, agitazione, ansia, cefalea, nausea. Benché siano stati riferiti come sintomi da sospensione, questi sintomi possono essere correlati alla malattia di base. Come consigliato nel paragrafo 4.2, si raccomanda di sospendere il trattamento con mirtazapina gradualmente.
- Cautela deve essere osservata nei pazienti con disturbi della minzione e ipertrofia prostatica e nei pazienti con glaucoma acuto ad angolo chiuso e ipertensione oculare (anche in questi casi la possibilità che si evidenzino problemi con Mirtazapina Sandoz GmbH è scarsa, poiché essa è dotata di un'attività anticolinergica molto debole).
- Acatisia/irrequietezza psicomotoria. L'uso di antidepressivi è stato associato allo sviluppo di acatisia, caratterizzata da sensazione di mancanza di riposo soggettivamente spiacevole o stressante e necessita di muoversi spesso accompagnata da incapacità a rimanere seduti o fermi. Questo si verifica più probabilmente nelle primissime settimane di trattamento. Nei pazienti che sviluppano questi sintomi un aumento del dosaggio potrebbe peggiorare la sintomatologia.
- Casi di prolungamento del QT, 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 GmbH è prescritta a pazienti con patologie cardiovascolari note o storia familiare di prolungamento dell'intervallo QT, e a pazienti 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 ad inappropriata secrezione dì ormone antidiuretico (SIADH).
Deve essere adottata cautela nei pazienti a rischio quali quelli anziani o trattati contemporaneamente con medicinali noti per provocare iponatriemia.

<u>Sindrome serotoninergica</u>
Interazione con farmaci serotoninergici: può presentarsi sindrome serotoninergica quando gli inibitori selettivi del reuptake della serotonina (SSRI) vengono somministrati in combinazione con altri farmaci serotoninergici (vedere paragrafo 4.5). Sintomi della sindrome serotoninergica possono essere: ipertermia, rigidità, mioclono, instabilità autonomica e possibili fluttuazioni rapide dei segni vitali; cambiamenti dello stato mentale che comprendono confusione, irritabilità ed estrema agitazione che progredisce in delirio e coma. Si deve prestare la massima cautela e monitorare attentamente da un punto di vista clinico il paziente quando questi principi attivi sono associati a mirtazapina. Il trattamento con mirtazapina deve essere interrotto se tali sintomi si manifestano e si deve iniziare una terapia sintomatica e di supporto.

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

Dall'esperienza successiva alla commercializzazione, sembra che la sindrome serotoninergica si verifichi molto raramente in pazienti trattati con Mirtazapina Sandoz GmbH da sola (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 mirtazapina non sono stati segnalati effetti indesiderati più frequenti negli anziani rispetto ai pazienti appartenenti alle altre fasce di età.

Aspartame
Mirtazapina Sandoz Gmbh contiene aspartame, una fonte di fenilalanina. Ogni compressa da 15 mg, 30 mg e 45 mg di mirtazapina corrisponde rispettivamente a 2,6 mg, 5,2 mg e 7,8 mg di fenilalanina. Può essere nocivo per pazienti con fenilchetonuria.

Questo medicinale contiene una piccola quantità di solfiti, come ingredienti dell'aromatizzante al sapore di menta piperita. In casi rari queste sostanze possono provocare reazioni allergiche e broncospasmo.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Interazioni farmacodinamiche

- La mirtazapina non deve essere somministrata in concomitanza con inibitori delle MAO o entro due settimane dalla sospensione della terapia con inibitori delle MAO. E, allo stesso modo, devono passare circa due settimane prima di trattare con gli inibitori delle MAO i pazienti in terapia con mirtazapina (vedere paragrafo 4.3).
  Inoltre, come con gli SSRI, la somministrazione concomitante di altre sostanze attive serotoninergiche (L-triptofano, triptani, tramadolo, linezolide, blu di metilene, SSRI, venlaf
  axina, litio e preparati a base di erba di San Giovanni - Hypericum perforatum) può determinare un'incidenza di effetti associati alla serotonina (sindrome serotoninegica: vedere paragrafo 4.4). Deve essere raccomandata cautela ed è richiesto uno stretto monitoraggio clinico, quando queste sostanze attive sono somministrate in combinazione con la mirtazapina.
- La mirtazapina può aumentare le proprietà sedative delle benzodiazepine e di altri sedativi (in particolare della maggior parte degli antipsicotici, degli antistaminici H1 antagonisti, degli oppioidi). Bisogna fare attenzione qualora questi medicinali siano prescritti insieme alla mirtazapina.
- La mirtazapina può aumentare gli effetti deprimenti dell'alcool sul sistema nervoso centrale. Pertanto, ai pazienti si deve consigliare di evitare l'assunzione di bevande alcoliche durante la terapia con mirtazapina.
- La mirtazapina, alla dose di 30 mg una volta al giorno, provoca un aumento lieve, ma statisticamente significativo del rapporto internazionale normalizzato (INR) nei soggetti trattati con 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.

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).

- 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).

Interazioni farmacocinetiche
- La carbamazepina e la fenitoina, induttori del CYP3A4, hanno aumentato di circa due volte la clearance della mirtazapina, provocando una riduzione rispettivamente dei 45 e del 60% dei livelli plasmatici medi della mirtazapina. Quando la carbamazepina o un altro induttore del metabolismo epatico (quale rifampicina) viene somministrato contemporaneamente alla mirtazapina, può essere necessario aumentare la dose di quest'ultima. Se il trattamento con un medicinale di questo tipo viene interrotto, può essere necessario ridurre la dose di mirtazapina.
- La somministrazione concomitante del ketoconazolo, potente inibitore del CYP3A4, ha aumentato i livelli di picco plasmatici e dell'area sottesa alla curva (AUC) di mirtazapina rispettivamente del 40 e del 50% circa.
- Quando la cimetidina (debole inibitore di CYP1A2, CYP2D6 e CYP3A4) viene somministrata assieme alla mirtazapina, la concentrazione plasmatica media di mirtazapina può aumentare di oltre il 50%. Deve essere adottata cautela e può essere necessario ridurre la dose quando la mirtazapina è somministrata contemporaneamente a potenti inibitori del CYP3A4, inibitori dell'HIV protessi, antifungini azotici, 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
Studi di interazione sono stati effettuati solo negli adulti.

4.6 Fertilità ,gravidanza e allattamento

Gravidanza
I limitati dati riguardanti l'uso della mirtazapina in donne in gravidanza non indicano un rischio aumentato di malformazioni congenite. Gli studi condotti su animali non hanno evidenziato effetti teratogeni di rilevanza clinica, tuttavia è stata osservata tossicità dello sviluppo (vedere paragrafo 5.3). I dati epidemiologici hanno suggerito che l'uso di SSRI in gravidanza, in particolare in gravidanza avanzata, può aumentare il rischio di ipertensione polmonare persistente nel neonato (PPHN). Anche se nessuno studio ha esaminato l'associazione di PPHN al trattamento con mirtazapina, non si può escludere che tale rischio potenziale tenga conto del relativo meccanismo di azione (aumento delle concentrazioni di serotonina).
Deve essere prestata attenzione quando si prescrive mirtazapina a donne in gravidanza. Qualora Mirtazapina Sandoz GmbH 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 GmbH nel latte materno.

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).

La decisione di continuare/interrompere l'allattamento al seno o continuare/interrompere la terapia con Mirtazapina Sandoz GmbH deve basarsi sulla valutazione del beneficio dell'allattamento al seno per il bambino e sul beneficio della terapia con la mirtazapina per la donna.

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

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

Mirtazapina Sandoz GmbH altera in modo lieve o moderato la capacità dì guidare veicoli o di usare macchinari. Mirtazapina Sandoz GmbH può ridurre la capacità di concentrazione e lo stato di vigilanza (in particolare nelle fasi iniziali del trattamento). In tal caso, i pazienti devono evitare lavori potenzialmente pericolosi che richiedono vigilanza e buona concentrazione, come guidare un veicolo a motore o usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

I pazienti depressi manifestano un certo numero di sintomi che sono dovuti alla malattia stessa. È pertanto difficile, talvolta, accertare quali sintomi siano espressione della malattia e quali il risultato del trattamento con Mirtazapina Sandoz GmbH.
Le reazioni avverse riferite più frequentemente, che si sono verificate in più del 5% dei pazienti trattati con la mirtazapina negli studi randomizzati e controllati con placebo (vedere sotto) sono sonnolenza, sedazione, secchezza della bocca, aumento di peso, aumento dell'appetito, capogiri e affaticamento. Gli affetti indesiderati della mirtazapina sono stati valutati in tutti gli studi randomizzati controllati con placebo condotti sui pazienti (compresi quelli con indicazioni diverse dalla depressione maggiore). La meta-analisi ha riguardato 20 studi, con una durata pianificata di trattamento di un massimo di 12 settimane, con 1501 pazienti (134 anni persona) trattati con dosi di mirtazapina fino a 60 mg e 850 pazienti (79 anni persona) trattati con placebo. Le fasi di estensione di questi studi sono state escluse per mantenere la raffrontabilità con il trattamento con placebo.
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 la 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 dì tali eventi negli studi clinici. La frequenza delle reazioni avverse da segnalazione spontanea per le quali non siano stati osservati casi con mirtazapina negli studi randomizzati controllati verso placebo è stata classificata come "non nota".

Tabella 1: reazioni avverse di Mirtazapina Sandoz GmbH

Classificazione	Molto commune	Comune (≥ 1/100,	Non comune	Raro (≥	Non nota (la

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

per sistemi e organi	(≥ 1/10)	< 1/10)	(≥ 1/1.000, < 1/100)	1/10.000, < 1/1.000)	frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)
Patologie del sistema emolinfo-poietico					Depressione midollare (granu-locitopenia, agranulocitosi, anemia aplastica, trombocitopenia) Eosinofilia
Patologie endocrine					Inappropriata secrezione dell'ormone antidiuretico
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Aumento dell'appetito[1] Aumento di peso[1]				Iponatriemia
Disturbi psichiatrici		Sogni anormali Confusione Ansia[2,5] Insonnia[3,5]	Incubi[2] Mania Agitazione[2] Allucinazioni Irrequietezza psicomotoria (inclusa acatisia, ipercinesia)	Aggressività	Idee suicide[6] comportamento suicida[6]
Patologie del sistema nervoso	Sonnolenza[1,4] Sedazione[1,4] Cefalea[2]	Letargia[1] Capogiro Tremore	Parestesia[2] Sindrome delle gambe senza riposo	Mioclono	Convulsioni Sindrome sero-toninergica Parestesia orale

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

			Sincope		Disartria
Patologie vascolari		Ipotensione ortostatica	Ipotensione[2]		
Patologie gastrointestinali	Secchezza della bocca	Nausea[3] Diarrea[2] Vomito[2] Stipsi[1]	Ipoestesia orale	Pancreatiti	Edema orale Aumento della salivazione
Patologie epatobiliari				Aumento delle transaminasi sieriche	
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Esantema[2]			Syndrome di Stevens-Johnson Dermatite bollosa Eritema multiforme Necrolisi epidermica tossica
Patologie del sistema muscolo-scheletrico e del tessuto connettivo		Artralgia Mialgia Dolore dorsale[1]			• Rabdomiolisi
Patologie renali e urinarie					• Ritenzione urinaria
Patologie sistemiche e condizioni relative		Edema periferico[1] Affaticamento			Sonnambulismo Edema generalizzato Edema localizzato

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).

alla sede di sommini stra-zione					
Esami diagnost ici					Aumento della creatinchinas i

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

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

Popolazione pediatrica:
I seguenti eventi avversi sono stati osservati comunemente negli 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 il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili.

4.9 Sovradosaggio

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).

L'attuale esperienza relativa al sovradosaggio con mirtazapina da sola indica che i sintomi sono di solito lievi. Sono stati riportati depressione del sistema nervoso centrale con disorientamento e sedazione prolungata, insieme a tachicardia e lieve iper- o ipotensione. Tuttavia, esiste la possibilità di conseguenze più gravi (incluse fatalità) a dosaggi più alti rispetto alla dose terapeutica, specialmente con sovradosaggi misti. In questi casi sono stati anche segnalati prolungamento dell'intervallo QT e torsioni di punta.

I casi di sovradosaggio devono essere trattati con appropriata terapia sintomatica e di sostegno delle funzioni vitali. Deve essere preso in considerazione un monitoraggio dell'ECG. Si deve inoltre considerare la somministrazione di carbone attivo e la 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:
La mirtazapina è un α2-antagonista presinaptico attivo a livello centrale, capace di indurre un aumento della neurotrasmissione noradrenergica e serotoninergica centrale. L'aumento della neurotrasmissione serotoninergica è specificatamente mediato dai recettori 5-HT1, poiché i recettori 5-HT2 e 5-HT3 vengono bloccati dalla mirtazapina. Si presume che entrambi gli enantiomeri della mirtazapina contribuiscano all'attività antidepressiva, bloccando l'enantiomero S(+) i recettori α2 e 5-HT2 e l'enantiomero R(-) i recettori 5-HT3.

Sicurezza e efficacia cliniche
L'attività antagonista della mirtazapina verso i recettori Hl-istaminergici è responsabile delle sue proprietà sedative. La mirtazapina è pressoché priva di attiva 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 in bambini di età compresa tra i 7 e i 18 anni con disturbo depressivo maggiore (n=259) utilizzando una dose flessibile per le prime 4 settimane (15-45 mg mirtazapina), seguita da una dose fissa (15, 30 o 45 mg di mirtazapina) per altre 4 settimane non hanno dimostrato differenze significative fra mirtazapina e placebo sugli endpoint primari e tutti gli endpoint secondari. È stato osservato un aumento di peso significativo (≥ 7%) nel 48,8% dei soggetti trattati con mirtazapina rispetto al 5.7% nel braccio placebo. Sono stati anche comunemente osservati orticaria (11,8% vs 6,8%) e ipertrigliceridemia (2,9% vs 0%).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

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

Assorbimento:
Dopo la somministrazione orale di Mirtazapina Sandoz GmbH, 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 della 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, la mirtazapina mostra una farmacocinetica lineare.

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

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati non-clinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base dì studi convenzionali di *safety pharmacology,* tossicità a dosi ripetute, genotossicità, potenziale cancerogeno o tossicità della riproduzione e sviluppo.
Negli studi di tossicità riproduttiva condotti nel ratto e nel coniglio non è stato osservato alcun effetto teratogeno. Ad un livello di esposizione sistemica doppio rispetto all'esposizione terapeutica massima nell'uomo, è stato osservato un aumento dell'aborto dopo l'impianto, una riduzione dei pesi dei neonati e una riduzione della sopravvivenza dei neonati di ratti nei primi tre giorni di lattazione.

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

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).

uno studio di carcinogenesi nel ratto e le neoplasie epatocellulari rilevate in uno studio di carcinogenicità nei topo sono considerati risposte specie-specifiche e non genotossiche associate al trattamento a lungo termine con dosi elevate di induttori degli enzimi epatici.

5 INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

5.1 Elenco degli accidenti

Mannitolo (E421)
Povidone K30
Crospovidone
Silice colloidale anidra
Aspartame (E951)
Stearato di calcio
Aroma di arancia (maltodestrina, aromatizzanti naturali e artificiali, dl-alfa-tocoferolo)
Aroma di menta (maltodestrina, aromatizzanti naturali, destrina, solfiti)

5.2 Incompatibilità

Non pertinente.

5.3 Periodo di validità

3 anni

5.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperature superiori ai 30°C. Conservare il medicinale nella confezione originale per proteggerlo dall'umidità.

5.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister in alluminio/alluminio contenenti 6, 10, 14. 18. 20- 28, 30, 30 (dosi unitarie), 48, 50. 56, 60, 84, 90, 96, 100 o 100 (dosi unitarie) compresse orodispersibili

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate

5.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

6 TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Sandoz GmbH – Biochemiestrasse 10 – 6250 Kundl (Austria)

7 NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

15 mg compresse orodispersibili 6 compresse in blister AL/AL AIC n.

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

037885011/M
15 mg compresse orodispersibili 10 compresse in blister AL/AL AIC n.
037885023/M
15 mg compresse orodispersibili 14 compresse in blister AL/AL AIC n.
037885035/M
15 mg compresse orodispersibili 18 compresse in blister AL/AL AIC n.
037885047/M
15 mg compresse orodispersibili 20 compresse in blister AL/AL AIC n.
037885050/M
15 mg compresse orodispersibili 28 compresse in blister AL/AL AIC n.
037885062/M
15 mg compresse orodispersibili 30 compresse in blister AL/AL AIC n.
037885074/M
15 mg compresse orodispersibili 30X1 compresse in blister AL/AL AIC n.
037885086/M
15 mg compresse orodispersibili 48 compresse in blister AL/AL AIC n.
037885098/M
15 mg compresse orodispersibili 50 compresse in blister AL/AL AIC n.
037885100/M
15 mg compresse orodispersibili 56 compresse in blister AL/AL AIC n.
037885112/M
15 mg compresse orodispersibili 60 compresse in blister AL/AL AIC n.
037885124/M
15 mg compresse orodispersibili 84 compresse in blister AL/AL AIC n.
037885136/M
15 mg compresse orodispersibili 90 compresse in blister AL/AL AIC n.
037885148/M
15 mg compresse orodispersibili 96 compresse in blister AL/AL AIC n.
037885151/M
15 mg compresse orodispersibili 100 compresse in blister AL/AL AIC n.
037885163/M
15 mg compresse orodispersibili 100X1 compresse in blister AL/AL AIC n.
037885175/M
30 mg compresse orodispersibili 6 compresse in blister AL/AL AIC n.
037885187/M
30 mg compresse orodispersibili 10 compresse in blister AL/AL AIC n.
037885199/M
30 mg compresse orodispersibili 14 compresse in blister AL/AL AIC n.
037885201/M
30 mg compresse orodispersibili 18 compresse in blister AL/AL AIC n.
037885213/M
30 mg compresse orodispersibili 20 compresse in blister AL/AL AIC n.
037885225/M
30 mg compresse orodispersibili 28 compresse in blister AL/AL AIC n.
037885237/M
30 mg compresse orodispersibili 30 compresse in blister AL/AL AIC n.
037885249/M
30 mg compresse orodispersibili 30X1 compresse in blister AL/AL AIC n.
037885252/M
30 mg compresse orodispersibili 48 compresse in blister AL/AL AIC n.
037885264/M

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

30 mg compresse orodispersibili 50 compresse in blister AL/AL AIC n. 037885276/M
30 mg compresse orodispersibili 56 compresse in blister AL/AL AIC n. 037885288/M
30 mg compresse orodispersibili 60 compresse in blister AL/AL AIC n. 037885290/M
30 mg compresse orodispersibili 84 compresse in blister AL/AL AIC n. 037885302/M
30 mg compresse orodispersibili 90 compresse in blister AL/AL AIC n. 037885314/M
30 mg compresse orodispersibili 96 compresse in blister AL/AL AIC n. 037885326/M
30 mg compresse orodispersibili 100 compresse in blister AL/AL AIC n. 037885338/M
30 mg compresse orodispersibili 100X1 compresse in blister AL/AL AIC n. 037885340/M
45 mg compresse orodispersibili 6 compresse in blister AL/AL AIC n. 037885353/M
45 mg compresse orodispersibili 10 compresse in blister AL/AL AIC n. 037885365/M
45 mg compresse orodispersibili 14 compresse in blister AL/AL AIC n. 037885377/M
45 mg compresse orodispersibili 18 compresse in blister AL/AL AIC n. 037885389/M
45 mg compresse orodispersibili 20 compresse in blister AL/AL AIC n. 037885391/M
45 mg compresse orodispersibili 28 compresse in blister AL/AL AIC n. 037885403/M
45 mg compresse orodispersibili 30 compresse in blister AL/AL AIC n. 037885415/M
45 mg compresse orodispersibili 30X1 compresse in blister AL/AL AIC n. 037885427/M
45 mg compresse orodispersibili 48 compresse in blister AL/AL AIC n. 037885439/M
45 mg compresse orodispersibili 50 compresse in blister AL/AL AIC n. 037885441/M
45 mg compresse orodispersibili 56 compresse in blister AL/AL AIC n. 037885454/M
45 mg compresse orodispersibili 60 compresse in blister AL/AL AIC n. 037885466/M
45 mg compresse orodispersibili 84 compresse in blister AL/AL AIC n. 037885478/M
45 mg compresse orodispersibili 90 compresse in blister AL/AL AIC n. 037885480/M
45 mg compresse orodispersibili 96 compresse in blister AL/AL AIC n. 037885492/M
45 mg compresse orodispersibili 100 compresse in blister AL/AL AIC n. 037885504/M
45 mg compresse orodispersibili 100X1 compresse in blister AL/AL AIC n. 037885516/M

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 DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

10 maggio 2008

9 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).