RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Mirtazapina Mylan Generics 30 mg compresse rivestite con film.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa rivestita con film contiene 30 mg di mirtazapina.
Eccipienti con effetto noto:
Ogni compressa contiene 226,5 mg di lattosio anidro e 1,8 mg di lattosio monoidrato.

Per l'elenco completo degli eccipienti vederesezione 6.1

3. Forma farmaceutica

Compresse rivestite con film.
Compresse normali convesse, giallo scure, rivestite con film, con linea di frattura e con impresso "MR 30" su di un lato e "G" sull'altro.

La linea di frattura serve solo a facilitare la rottura per agevolare l'ingestione e non per dividere la compressa in due parti 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 generalmente compresa tra 15 e 45 mg; la dose iniziale è di 15 o 30 mg. La mirtazapina comincia a esercitare la sua azione generalmente dopo 1-2 settimane di trattamento. Il trattamento con una dose adeguata dovrebbe determinare una risposta positiva entro 2-4 settimane. In presenza di una risposta insufficiente, si può aumentare la dose fino a raggiungere la dose massima. Se non si osserva alcuna risposta nell'arco di ulteriori 2-4 settimane, si deve interrompere il trattamento.

I pazienti con depressione devono essere trattati per un periodo sufficiente, di almeno 6 mesi per assicurare che siano asintomatici.

Si raccomanda di sospendere il trattamento con mirtazapinain modo graduale per evitare sintomi da sospensione (vedere paragrafo 4.4).

Pazienti anziani:
La dose raccomandata è la stessa che per gli adulti. Negli anziani l'aumento della dose deve essere attuato, sotto attenta supervisione per ottenere una risposta sicura e soddisfacente.

Popolazione pediatrica:
MirtazapinaMylan Generics non deve essere utilizzata per i bambini e adolescenti al di sotto dei 18 anni di età poiché l'efficacia non è stata dimostrata in due studi clinici a breve termine (vedere paragrafo 5.1) e per problemi di sicurezza (vedere paragrafo 4.4, 4.8 e 5.1)

Documento reso disponibile da AIFA il 07/03/2021
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

Pazienti con compromissione renale:
L'eliminazione della mirtazapina può diminuire in pazienti con compromissione renale da moderata a grave (clearance della creatinina < 40 ml/min). Ciò deve essere tenuto in considerazione quando si prescrive mirtazapina a questa categoria di pazienti (vedere paragrafo 4.4).

Pazienti con compromissione epatica
L'eliminazione della mirtazapina può diminuire in pazienti con compromissione epatica. Ciò deve essere tenuto in considerazione quando si prescrive mirtazapina a questa categoria di pazienti, particolarmente con grave compromissione epatica, in quanto tali pazienti non sono stati studiati (vedere paragrafo 4.4).

Modo di somministrazione
L'emivita di eliminazione della mirtazapina è di 20-40 ore e pertanto mirtazapina può essere assunta una volta al giorno. Il farmaco deve essere assunto preferibilmente come dose singola notturna subito prima di coricarsi. Mirtazapina può anche essere suddivisa in 2 dosi separate assunte una al mattino ed una alla sera. La dose maggiore deve essere assunta alla sera.

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

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualunque dei suoi eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
Uso concomitante della mirtazapina con gli inibitori della aminomonossidasi (vedere paragrafo 4.5.)

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Popolazione pediatrica
La Mirtazapina non deve essere utilizzata per il trattamento di bambini e adolescenti al di sotto dei 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 ed adolescenti trattati con antidepressivi rispetto a quelli trattati con placebo. Qualora, in base ad esigenze mediche, dovesse essere presa la decisione di effettuare il trattamento, il paziente deve essere sorvegliato attentamente per quanto concerne la comparsa di sintomi suicidari. Per di più, non sono disponibili i dati sulla sicurezza a lungo termine per i bambini e gli adolescenti per quanto concerne la crescita, la maturazione e lo sviluppo cognitivo e comportamentale.

Suicidio/ideazione suicidaria o peggioramento clinico
La depressione è associata con un aumentato rischio di pensieri suicidari, autolesionismo e suicidio (eventi correlati al suicidio). Questo rischio persiste fino a quando non compare una significativa remissione. Poiché il miglioramento può non comparire durante le prime settimane di trattamento o in quelle immediatamente successive, i pazienti devono essere attentamente monitorati fino a quando non compare un miglioramento. E' esperienza clinica generale che il rischio di suicidio può aumentare nelle prime fasi del miglioramento.

Documento reso disponibile da AIFA il 07/03/2021
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 anamnesi positiva di eventi correlati al suicidio, quelli che presentano un rilevante grado di ideazione suicidaria prima dell'inizio del trattamento, sono noti per presentare un maggior rischio di ideazione suicidaria o di tentativi di suicidio e devono essere sottoposti ad attento monitoraggio durante il trattamento.
Una meta-analisi di studi clinici condotti con farmaci antidepressivi controllati con placebo in pazienti adulti con disturbi psichiatrici ha mostrato un aumentato rischio di comportamenti suicidari nei pazienti con età inferiore ai 25 anni in trattamento con antidepressivi rispetto a quelli trattati con placebo.

Attenta supervisione dei pazienti in particolare di quelli ad alto rischio deve accompagnare la terapia specialmente all'inizio del trattamento ed in seguito a cambio della dose.
I pazienti (e chi ne ha cura) devono essere allertati circa la necessità di monitorare ogni peggioramento clinico, comportamento o pensieri suicidari ed insoliti cambiamenti nel comportamento e chiedere immediatamente assistenza medica se sono presenti tali sintomi.

A causa del rischio di suicidio, si deve consegnare al paziente solo un limitato quantitativo di compresse di mirtazapina, particolarmente all'inizio della terapia, congruo con una corretta gestione del paziente, al fine di ridurre il rischio di sovradosaggio.

Depressione midollare
Durante il trattamento con mirtazapina è stata riportata depressione midollare che solitamente si manifesta con granulocitopenia o agranulocitosi. Agranulocitosi reversibile è pure stata riportata, come evenienza rara in studi clinici con mirtazapina.
Nel periodo successivo alla commercializzazione, sono stati riportati casi molto rari di agranulocitosi, per lo più reversibili, ma in alcuni casi fatali. I casi fatali nella maggior parte riguardavano pazienti con età maggiore di 65 anni. Il medico deve essere allertato da sintomi quali febbre, mal di gola, stomatite o altri sintomi di infezione. Se si manifestano tali sintomi, il trattamento deve essere sospeso e deve essere eseguita una conta delle cellule del sangue.

Ittero
Il trattamento deve essere sospeso se compare ittero.

Condizioni che richiedono supervisione
Un'attenta scelta del dosaggio ed un adeguato monitoraggio sono necessari in pazienti con:
- epilessia o sindrome organica cerebrale: sebbenel'esperienza clinica indichi che gli attacchi epilettici compaiono raramente in pazienti trattati con mirtazapina, come con altri antidepressivi, la mirtazapina deve essere introdotta con cautela in pazienti con precedenti di convulsioni. Il trattamento deve essere sospeso in qualsiasi paziente che presenta convulsioni o nel quale vi sia un aumento della frequenza delle convulsioni.
- compromissione epatica: dopo una singola dose orale di 15 mg di mirtazapina, la clearance della mirtazapina è diminuita di circa il 35% in pazienti con compromissione epatica da lieve a moderata, rispetto a soggetti con funzionalità epatica normale. La concentrazione plasmatica media della mirtazapina era aumentata di circa il 55%.
- compromissione renale: dopo una singola dose orale di 15 mg di mirtazapina in pazienti con compromissione renale moderata (clearance della creatinina < 40 mg/ml) e grave clearance della creatinina ≤ 10 mg/ml), la clearance della mirtazapina è diminuita rispettivamente di circa il 30% e 50%, rispetto ai soggetti normali.La concentrazione plasmatica media di mirtazapina è risultata aumentata

Documento reso disponibile da AIFA il 07/03/2021
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

rispettivamente del 55% e del 115%. Non sono state trovate differenze significative in pazienti con compromissione renale lieve (clearance della creatinina < 80 mg/ml) rispetto al gruppo di controllo.

- malattie cardiache come disturbi della conduzione, angina pectoris o infarto recente del miocardio, nei quali devono essere prese le normali precauzioni e deve essere esercitata cautela quando si devono somministrare farmaci concomitanti;
- ipotensione;
- diabete mellito: nei pazienti diabetici, gli antidepressivi possono alterare il controllo glicemico. Il dosaggio dell'insulina e/o degli ipoglicemizzanti orali possono aver bisogno di un aggiustamento e si raccomanda un attento monitoraggio.

Inoltre, come per gli altri antidepressivi si deve prendere in considerazione che:

- i sintomi psicotici possono peggiorare quando gli antidepressivi sono somministrati a pazienti con schizofrenia o altri disturbi psicotici; i pensieri paranoici si possono intensificare.

- Quando la fase depressiva del disturbo bipolaredeve essere trattata, può trasformarsi in una fase maniacale. I pazienti con anamnesi di mania/ipomania devono essere monitorati attentamente. La mirtazapina deve essere sospesa nei pazienti che entrano in fase maniacale.

- Benché la mirtazapina non provochi dipendenza, l'esperienza post-marketing mostra che l'interruzione improvvisa del trattamento dopo somministrazione a lungo termine può, a volte, portare a sintomi da astinenza. La maggior parte delle reazioni da astinenza sono lievi e si risolvono spontaneamente. Tra i vari sintomi di astinenza riportati, capogiri, ansia, agitazione, mal di testa e nausea sono i più frequenti. Anche se sono stati riportati come sintomi da sospensione, si deve tener conto che questi sintomi possono essere correlati con la malattia di base. Come raccomandato nel paragrafo 4.2, il trattamento con mirtazapina deve essere sospeso gradualmente.
  Si deve usare cautela in pazienti con disturbi della minzione, come ipertrofia prostatica ed in pazienti con glaucoma acuto ad angolo stretto ed aumentata pressione intra-oculare (benché non ci si debba aspettare l'insorgere di problemi poiché la mirtazapina presenta solo una debole attività anticolinergica).
- Acatisia/irrequietezza psicomotoria: l'uso di antidepressivi è stato associato allo sviluppo di acatisia, caratterizzata da una irrequietezza soggettivamente spiacevole o penosa e di agitazione psicomotoria quale l'impossibilità di sedereo stare immobile. Ciòè più probabile che accada entro le prime settimane di trattamento. In pazienti che sviluppino questi sintomi, l'aumento della dose può esseredannosa.

- Prolungamento dell'intervallo QT: casi di prolungamento dell'intervallo QT, torsione di punta, tachicardia ventricolare e morte improvvisa sono stati riportati durante l'uso successivo alla commercializzazione della mirtazapina. La maggioranza dei casi si è verificata in associazione con sovradosaggio o in pazienti con altri fattori di rischio per il prolungamento QT, incluso l'uso concomitante di medicinali che prolungano l'intervallo QT (vedere paragrafi 4.5 e 4.9). Si deve usare cautela quando la mirtazapina viene prescritta in pazienti con malattie cardiovascolari note o con anamnesi familiare per il prolungamento dell'intervallo QT e nell'uso concomitante con altri medicinali che si ritiene prolunghino l'intervallo QT.

<u>Iposodiemia</u>

Documento reso disponibile da AIFA il 07/03/2021
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

Iponatremia, probabilmente dovuta ad inappropriata secrezione dell'ormone antidiuretico (SIADH) è stata riportata molto raramente con l'uso della mirtazapina. Si deve usare cautela nei pazienti a rischio, come i pazienti anziani o i pazienti in trattamento concomitante con medicinali noti per causare iponetramia.

Sindrome serotoninergica
Interazione con sostanze attive serotoninergiche: la sindrome serotoninergica può comparire quando inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI) vengono co-somministrati con altre sostanze attive serotoninergiche (vedere paragrafo 4.5). I sintomi della sindrome serotoninergicapossono essere: ipertermia, rigidità, mioclono, instabilità autonomia con possibili rapide fluttuazioni dei segni vitali, cambiamenti dello stato mentale che comprendono confusione, irritabilità ed agitazione estrema che progredisce in delirio e coma. Si deve usare cautela ed attento monitoraggio clinico quando queste sostanze vengono associate alla mirtazapina. Il trattamento con mirtazapina deve essere sospeso se compaiono tali eventi e deve essere iniziato un trattamento sintomatico di supporto. Dall'esperienza successiva alla commercializzazione risulta che la sindrome serotoninergicacompare molto raramente in pazienti trattati con mirtazapina da sola (vedere paragrafo 4.8).

Pazienti anziani
I pazienti anziani sono spesso più sensibili specialmente alle reazioni avverse degli antidepressivi. Durante la sperimentazione clinica con mirtazapina l'incidenza di effetti indesiderati non è stata superiore negli anziani rispetto ad altre fasce di età,

Lattosio
Questo medicinale contiene lattosio.I pazienti con rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, con deficienza della lattasi di Lapp o con malassorbimento di glucosio o galattosio non devono assumere questo farmaco.

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione.

Interazioni farmacodinamiche
La mirtazapina non deve essere somministrata in combinazione con i MAO inibitorientro due settimane dalla fine del trattamento con queste sostanze. Allo stesso mododevono passare circa 2 settimane prima che i pazienti trattati con mirtazapina possano essere trattati con MAO inibitori (vedere paragrafo 4.3).
Inoltre, come con gli SSRI, la co-somministrazione di altre sostanze serotoninergiche (L-triptofano, triptani, tramadolo, linezolid, blu di metilene, SRRI, venlafaxina, litio ed preparazioni di Erba di S. Giovanni – *Hypericumperforatum*), può portare ad un incidenza di effetti associati alla serotonina (sindrome serotoninergica: vedere paragrafo 4.4). Si raccomanda cautela ed attento monitoraggio clinicoquando queste sostanze attive vengono associate con la mirtazapina.

La mirtazapina può aumentare l'effetto sedativo delle benzodiazepine e di altri sedativi (in particolare antipsicotici, antistaminici H1antagonisti, oppiodi). Si raccomanda cautela se questi medicinali vengono prescritti in associazione a mirtazapina.

La mirtazapina può aumentare l'effetto depressivo sul sistema nervoso centrale dell'alcool. I pazienti devono quindi essere avvisati di evitare l'uso di bevande alcoliche mentre assumonomirtazapina.

La mirtazapina, alla dose di 30 mg una volta al giorno, provoca un aumento lieve, ma statisticamente significativo del rapporto internazionale normalizzato (INR) nei soggetti trattati con warfarina. Poiché a dosi più alte di mirtazapina non si può

Documento reso disponibile da AIFA il 07/03/2021
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

escludere un effetto più pronunciato, è consigliabile il monitoraggio dell'INR in caso di trattamento concomitante con warfarina e mirtazapina.

Il rischio di prolungamento dell'intervallo QT e/o di aritmie ventricolari (ad es. torsioni di punta) può aumentare con l'uso concomitante di medicinali che prolungano l'intervallo QT (ad es. alcuni antipsicotici e antibiotici).

Interazioni farmacocinetiche

La carbamazepinae la fenitoinache inducono il CYP3A4, aumentano la clearance della mirtazapina di circa 2 volte e quindi riducono i suoi livelli plasmatici medi rispettivamente del 45% e del 60%. Se la carbamazepina o un'altra sostanza che induce il metabolismo epatico (come la rifampicina), viene associata alla mirtazapina può essere necessario aumentarne la dose. Se viene interrotto il trattamento con questi medicinali, può essere necessario ridurre la dose di mirtazapina.

La co-somministrazione del ketoconazolo, un potente inibitore del CYP3A4 aumenta i livelli del picco plasmatico e l'AUC della mirtazapina rispettivamente di circa il 40% ed il 50%.

Quando la cimetidina (debole inibitore del CYP1A2, CYP2D6 E CYP3A4) viene somministrata con la mirtazapina, la concentrazione plasmatica media della mirtazapina può aumentare più del 50%. Si deve usare cautela e la dose può dover essere diminuita, quando la mirtazapina viene co-somministrata con potenti inibitori del CYP3A4, inibitori della proteasi HIV, antimicotici azoici, eritromicina, cimetidina o nafazodone.

Gli studi di interazionenon hanno rivelato alcun effetto farmacocinetico rilevante sui trattamenti concomitanti di mirtazapina con paroxetina, amitriptilina, risperidone o litio.

Popolazione pediatrica
Gli studi di interazione sono stati effettuati solo negli adulti.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza
Dati limitati sull'uso della mirtazapina in donne gravide non indicano un aumento del rischio di malformazioni congenite. Studi sugli animali non hanno mostrato effetti teratogeni di rilevanza clinica, tuttavia è stata osservata tossicità sullo sviluppo (vedere paragrafo 5.3).

Dati epidemiologici hanno suggerito che l'uso di inibitori selettivi del reuptake della serotonina (SSRIs) in gravidanza, soprattutto verso la fine della gravidanza, può aumentare il rischio di ipertensione polmonare persistente nel neonato (IPPN).Sebbene nessuno studio abbia analizzato l'associazione di IPPN al trattamento con mirtazapina, tale rischio potenziale non può essere escluso tenendo conto del meccanismo connesso di azione (aumento delle concentrazioni di serotonina).

Si deve usare cautela nella prescrizione a donne gravide. Se la mirtazapina viene usata fino alla nascita o fino a poco prima della nascita, si raccomanda il monitoraggio post-natale del neonato, per valutare possibili effetti da sospensione.

Allattamento

6

Documento reso disponibile da AIFA il 07/03/2021
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

Esperimenti sugli animali e dati limitati nella specie umana hanno mostrato che la quantità di mirtazapina escreta nel latte è molto piccola. La decisione se continuare/sospendere l'allattamento o continuare/sospendere la terapia con mirtazapina, deve essere presa tenendo conto del beneficio dell'allattamento al seno per il bambino ed il beneficio della terapiaperla madre.

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

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

La mirtazapina ha un effetto minimo o moderato sulla capacità di guidare o usare macchinari. La mirtazapina può alterare la concentrazione o lo stato di allerta specialmente all'inizio della terapia. I pazienti devono evitare di svolgere attività potenzialmente pericolose, che richiedono vigilanza e buona concentrazione, come guidare veicoli a motore o usare macchinari, in qualsiasi momento se influenzati dalla mirtazapina.

4.8 Effetti indesiderati

I pazienti depressi presentano numerosi sintomi che sono associati con lo stato della malattia stessa. Pertanto a volte è difficile stabilire quali sintomi provengono dalla malattia stessa e quali sono una conseguenza del trattamento con mirtazapina.

Le reazioni avverse riportate più comunemente, che si sono verificatein più del 5% dei pazienti trattati con mirtazapina in studi clinici randomizzati, controllati vs. placebo (vedere sotto) sono: sonnolenza, sedazione, secchezza del cavo orale, aumento ponderale, aumento dell'appetito, capogiri e affaticamento.

Tutti gli studi clinici randomizzati, controllati vs. placebo (incluse le indicazioni diverse dai disturbi depressivi maggiori), sono stati valutati per quanto riguarda le reazioni avverse alla mirtazapina. La metanalisi ha considerato 20 studi, con una durata pianificata del trattamento fino a 12 settimane, con 1501 pazienti (134 pazienti-anno) che hanno ricevuto dosi di mirtazapina fino a 60 mg e 850 pazienti (79 pazienti-anno) trattati con placebo.Le fasi di estensione di questi studi sono state escluse per mantenere la confrontabilità con il trattamento con placebo.

Nella tabella 1 è riportata l'incidenza per categoria delle reazioni avverse che negli studi clinici si sono manifestate con una frequenza maggiore, statisticamente significativa, durante il trattamento con MirtazapinaMylan Generics rispetto al trattamento con placebo, e delle reazioni avverse riferite spontaneamente. La frequenza delle reazioni avverse emerse dalle segnalazioni spontanee è basata sul tasso di segnalazione di tali eventi negli studi clinici. La frequenza delle reazioni avverse da segnalazione spontanea per le quali non siano stati osservati casi con mirtazapina negli studi randomizzati controllati verso placebo è stata classificata come "non nota".

Tabella 1: reazioni avverse con mirtazapina

Classi di organi e sistemi	**Molto comuni (≥1/10)**	**Comuni (≥1/100, <1/10)**	**Non comuni (≥1/1000, <1/100)**	**Rari (≥1/10000, <1/1000)**	**Frequenza non nota (non può essere stimata dai dati**

Documento reso disponibile da AIFA il 07/03/2021
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

					disponibili)
Patologie del sistema emolinfopoietico					• De pressione midollare (granulocitopenia, agranulocitosi, anemia aplastica e trombocitopenia) • Eosinofilia
Patologie endocrine					• Inappropriata secrezione dell'ormone antidiuretico
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	• Aumento dell'appetito[1] • Aumento del peso[1]				• Iponatremia
Disturbi psichiatrici		• Sogni anormali • Confusione • Ansia[2,5] • Insonnia[3.5]	• Incubi • Mania • Agitazione • Allucinazioni Irrequietezza psicomotoria (inc. acatisia, ipercinesia)	• Aggressività	• Ideazione di suicidio[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 • Sindrome serotoninergica • Parestesia orale • Disartria
Patologievascolari		• Ipotensione ortostatica	• Ipotensione[2]		
Patologie gastrointestinali	• Secchezza del cavo orale	• Nausea[3] • Diarrea [2] • Vomito [2] • Stitichezza[1]	• Ipoestesia orale	• Pancreatite	• Edema della bocca • Scialorrea
Patologie epato-biliari				• Aumento dell'attività delle transaminasi	

Documento reso disponibile da AIFA il 07/03/2021
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

				sieriche	
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		• Esantema[2]			• Sindrome di Stevens-Johnson • Dermatite bollosa • Eritema multiforme • Necrolisi epidermica tossica
Patologie del sistema muscolo-scheletrico e del tessuto connettivo		• Artralgia • Mialgia • Dolor eallaschiena[1]			• Rabdomiolisi
Patologie renali ed urinarie					• Ritenzione urinaria
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione		• Edema periferico • Affaticamento			• Sonnambulismo • Edema generalizzato • Edema localizzato
Esami di laboratorio					• Aumento della creatina chinasi

1. Negli studi clinici questi eventi si sono manifestati con una frequenza maggiore, statisticamente significativa, nel corso del trattamento con MirtazapinaMylan Generics 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 MirtazapinaMylan Generics 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 MirtazapinaMylan Generics rispetto al trattamento con placebo.
4. N.B. la riduzione della dose 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 paragrafo 4.4).

Nelle valutazioni di laboratorio degli studi clinici sono state osservati aumenti delle transaminasi e della gamma-glutamiltransferasi (tuttavia gli eventi avversi associati non sono stati riportati con frequenza statisticamente significativa con mirtazapina rispetto al placebo)

Popolazione pediatrica
I seguenti effetti indesiderati sono stati comunemente osservati in studi clinici nei bambini: aumento di peso, orticaria e ipertrigliceridemia (vedere anche paragrafo 5.1).

Documento reso disponibile da AIFA il 07/03/2021
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

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: http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili.

4.9 Sovradosaggio

L'esperienza attuale sul sovradosaggio con mirtazapina da sola indica che i sintomi sono solitamente lievi. Sono stati riportati depressione del sistema nervoso centrale con disorientamento e sedazione prolungata, assieme a tachicardia e lieve iper- o ipotensione. Tuttavia esiste la possibilità di esiti più gravi (incluso il decesso) a dosi più alte di quelle terapeutiche, soprattutto con sovradosaggi misti. In questi casi sono stati riportati anche prolungamenti dell'intervallo QT e torsioni di punta.
I casi di sovradosaggio devono essere trattati con un'adeguata terapia sintomatica e di sostegno delle funzioni vitali. Deve essere eseguito un monitoraggio dell'ECG. Può essere anche considerato l'uso di carbone attivo e della lavanda gastrica.

Popolazione pediatrica
In caso di un sovradosaggio nella popolazione pediatrica devono essere messe in atto azioni appropriate, le stesse descritte per gli adulti.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Gruppo farmacoterapeutico: antidepressivi, altri antidepressivi.
Codice ATC N06AX11.

Meccanismo di azione/effetti farmacodinamici
La mirtazapina è un $\alpha_2$antagonista pre-sinaptico, attivo centralmente, che aumenta la neurotrasmissione centrale noradrenergica e serotoninergica.L'aumento della neurotrasmissione serotoninergica è mediato specificatamente via recettori 5-HT_1, poiché i recettori 5-HT_2 e 5-HT_3 sono bloccati dalla mirtazapina. Si presume che entrambi gli enantiomeri della mirtazapina contribuiscano all'attività antidepressiva, l'enantionero S(+) bloccando i recettori alfa$_2$e5-HT_2 e l'enantionero R(-) bloccando i recettori 5-HT_3.

Efficacia clinica e sicurezza
L'attività istamina-H_1-antagonista della mirtazapina è associata alle sue proprietà sedative. Non presenta attività anticolinergica di rilievo ed alle dosi terapeutiche ha soloeffetti limitati (ad es. ipotensione ortostatica) sul sistema cardiovascolare.

Popolazione pediatrica:
Due studi clinici randomizzati in doppio cieco controllati con placebo, in bambini di età tra 7 e 18 anni con disturbi depressivi maggiori (n=259) che usano una dose flessibile per le prime 4 settimane (15-45 mg di mirtazapina) seguite da una dose fissa (15, 30 o 45 mg di mirtazapina) per altre 4 settimane, non sono riusciti a dimostrare differenze significative tra la mirtazapina e il placebo nei risultati primari e secondari.
Un significativo aumento di peso (≥ 7%) è stato osservato nel 48.8% dei pazienti trattati con mirtazapina verso il 5.7% di quelli trattati con placebo. Sono stati osservati comunemente orticaria (11,8% vs 6.8%) e ipertrigliceridemia (2,9% vs 0%).

Documento reso disponibile da AIFA il 07/03/2021
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

5.2 **Proprietà farmacocinetiche**

Assorbimento

Dopo somministrazione orale del componente attivo, mirtazapina viene rapidamente assorbita (biodisponibilità di circa il 50%), raggiungendo la concentrazione plasmatica massima dopo circa 2 ore. L'assunzione di cibo non ha effetti sulla farmacocinetica della mirtazapina.

Distribuzione

Il legame della mirtazapina con le proteine del plasma è approssimativamente del 85%.

Biotrasformazione

Le principali vie di biotrasformazione sono la demetilazione e l'ossidazione, seguite dalla coniugazione. Studi *in vitro* condotti su microsomi di fegato umano indicano che gli enzimi CYP2D6 e CYP1A2 del citocromo P450 sono coinvolti nella formazione del metabolita 8-idrossi della mirtazapina, mentre l'enzima CYP3A4 è considerato responsabile della formazione dei metaboliti N-demetilato ed N-ossido. Il metabolita demetilato è farmacologicamente attivo e sembra avere lo stesso profilo del prodotto non metabolizzato.

Eliminazione

La mirtazapina viene estensivamente metabolizzata ed eliminata con le urine e le feci in pochi giorni.

L'emivita media di eliminazione è di 20-40 ore; emivite più lunghe, fino a 65 ore, sono state registrate occasionalmente ed emivite più corte sono state osservate in individui giovani. L'emivita di eliminazione è sufficiente per giustificare la somministrazione una volta al giorno. Lo *steady state* viene raggiunto in 3-4 giorni, dopo di ché non si verifica ulteriore accumulo.

Linearità/Non linearità

La mirtazapina mostra una farmacocinetica lineare, entro l'intervallo di dosi raccomandato.

Altre popolazioni speciali

La clearance della mirtazapina può risultare diminuita come conseguenza di compromissione renale od epatica.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati non-clinici non hanno rivelato particolari rischi per l'uomo sulla base di studi convenzionali di sicurezza farmacologica, tossicità a dosi ripetute, genotossicità, potenziale carcinogenico, tossicità riproduttiva e sviluppo.

Negli studi di tossicità riproduttiva nel ratto e nel coniglio non sono stati osservati effetti teratogeni. Ad un'esposizione sistemica doppia rispetto alla massima esposizione terapeutica nell'uomo, c'è statoun aumento delle perdite post-impianto, diminuzione del peso dei nati e riduzione della sopravvivenza dei neonati durante i primi 3 giorni di allattamento nei ratti.

Mirtazapina non è risultata genotossica in una serie di test di mutazione genetica e di danno cromosomico e al DNA. I tumori tiroidei trovatiin uno studio di carcinogenesi nel ratto e le neoplasie epatocellulari trovate in uno studio di carcinogenesi nel topo sono considerati come specie-specifici e non come una risposta genotossica al trattamento a lungo termine con alte dosi degli induttori degli enzimi epatici.

Documento reso disponibile da AIFA il 07/03/2021

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

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa

Lattosio anidro
Amido di mais
Silice anidra colloidale
Idrossi-propilcellulosa a bassa sostituzione
Magnesio stearato

Rivestimento

Diossido di titanio (E 171)
Lattosio monoidrato
Macrogol 4000
Ipromellosa
Ossido di ferro giallo (E172)
Ossido di ferro rosso (E172)
Ossido di ferro nero (E172)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

6.4 Speciali precauzioni per la conservazione

Conservare nella confezione originale.

Blister:

Tenere i blister nella confezione esterna.

Flacone:

Tenere il flacone ben chiuso.

6.5 Natura e contenuto della confezione

PVC/ PVdC trasparente/Al blister o flaconi in PP opaco con tappo in PE opaco provvisto di un opzionale riempitore in PE.
Confezioni da10, 14, 20, 28, 30, 50, 100, 250 o 500 compresse rivestite con film.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Le confezioni con più di 100 compresse rivestite con film sono destinate all'uso ospedaliero.

6.6 Istruzioni per l'impiego e la manipolazione e lo smaltimento (se necessario)

Nessuna.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Mylan S.p.A. - Via Vittor Pisani, 20 – 20124 Milano, Italia

8. NUMERO DI AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

30 mg 10 compresse rivestite con film in blister PVC/PVDC/AL - AIC n. 036621011
30 mg 14 compresse rivestite con film in blister PVC/PVDC/AL - AIC n. 036621023
30 mg 20 compresse rivestite con film in blister PVC/PVDC/AL - AIC n. 036621035

12

Documento reso disponibile da AIFA il 07/03/2021
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 28 compresse rivestite con film in blister PVC/PVDC/AL - AIC n. 036621047
30 mg 30 compresse rivestite con film in blister PVC/PVDC/AL - AIC n. 036621050
30 mg 50 compresse rivestite con film in blister PVC/PVDC/AL - AIC n. 036621062
30 mg 100 compresse rivestite con film in blister PVC/PVDC/AL - AIC n. 036621074
30 mg 250 compresse rivestite con film in blister PVC/PVDC/AL - AIC n. 036621086
30 mg 500 compresse rivestite con film in blister PVC/PVDC/AL - AIC n. 036621098
30 mg 10 compresse rivestite con film in contenitore PP - AIC n. 036621100
30 mg 14 compresse rivestite con film in contenitore PP - AIC n. 036621112
30 mg 20 compresse rivestite con film in contenitore PP - AIC n. 036621124
30 mg 28 compresse rivestite con film in contenitore PP - AIC n. 036621136
30 mg 30 compresse rivestite con film in contenitore PP - AIC n. 036621148
30 mg 50 compresse rivestite con film in contenitore PP - AIC n. 036621151
30 mg 100 compresse rivestite con film in contenitore PP - AIC n. 036621163
30 mg 250 compresse rivestite con film in contenitore PP - AIC n. 036621175
30 mg 500 compresse rivestite con film in contenitore PP - AIC n. 036621187

9. Data di Prima Autorizzazione/Rinnovo dell'Autorizzazione:

9 dicembre 2005

10. Data di revisionedel testo

13

Documento reso disponibile da AIFA il 07/03/2021
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

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

MirtazapinaMylan Generics 45 mg compresse rivestite con film.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa rivestita con film contiene 45 mg di mirtazapina.
Eccipienti con effetto noto:
Ogni compressa contiene 339,75 mg di lattosio anidro e 2,7 mg di lattosio monoidrato.

Per l'elenco completo degli eccipienti vedere sezione 6.1

3. Forma farmaceutica

Compresse rivestite con film.
Compresse normali convesse, bianche, rivestite con film, con impresso "MR 45" su di un lato e "G" sull'altro.

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 generalmente compresa tra 15 e 45 mg; la dose iniziale è di 15 o 30 mg. La mirtazapina comincia a esercitare la sua azione generalmente dopo 1-2 settimane di trattamento. Il trattamento con una dose adeguata dovrebbe determinare una risposta positiva entro 2-4 settimane. In presenza di una risposta insufficiente, si può aumentare la dose fino a raggiungere la dose massima. Se non si osserva alcuna risposta nell'arco di ulteriori 2-4 settimane, si deve interrompere il trattamento.

I pazienti con depressione devono essere trattati per unperiodo sufficiente, di almeno 6 mesi per assicurare che siano asintomatici.

Si raccomanda di sospendere il trattamento con mirtazapina in modo graduale per evitare sintomi da sospensione (vedere paragrafo 4.4).

Pazienti anziani:
La dose raccomandata è la stessa che per gli adulti. Negli anziani l'aumento della dose deve essere attuato, sotto attenta supervisione per ottenere una risposta sicura e soddisfacente.

Popolazione pediatrica:
MirtazapinaMylan Generics non deve essere utilizzata per i bambini e adolescenti al di sotto dei 18 anni di età poiché l'efficacia non è stata dimostrata in due studi clinici a breve termine (vedere paragrafo 5.1) e per problemi di sicurezza (vedere paragrafo 4.4, 4.8 e 5.1)

Pazienti con compromissione renale:

Documento reso disponibile da AIFA il 07/03/2021
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

L'eliminazione della mirtazapina può diminuire in pazienti con compromissione renale da moderata a grave (clearance della creatinina < 40 ml/min). Ciò deve essere tenuto in considerazione quando si prescrive mirtazapina a questa categoria di pazienti (vedere paragrafo 4.4).

Pazienti con compromissione epatica
L'eliminazione della mirtazapina può diminuire in pazienti con compromissione epatica. Ciò deve essere tenuto in considerazione quando si prescrive mirtazapina a questa categoria di pazienti, particolarmente con grave compromissione epatica, in quanto tali pazienti non sono stati studiati (vedere paragrafo 4.4).

Modo di somministrazione
L'emivita di eliminazione della mirtazapina è di 20-40 ore e pertanto mirtazapina può essere assunta una volta al giorno. Il farmaco deve essere assunto preferibilmente come dose singola notturna subito prima di coricarsi. Mirtazapina può anche essere suddivisa in 2 dosi separate assunte una al mattino ed una alla sera. La dose maggiore deve essere assunta alla sera.

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

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualunque dei suoi eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
Uso concomitante della mirtazapina con gli inibitori della aminomonossidasi (vedere paragrafo 4.5.)

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Popolazione pediatrica
La Mirtazapina non deve essere utilizzata per il trattamento di bambini e adolescenti al di sotto dei 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 ed adolescenti trattati con antidepressivi rispetto a quelli trattati con placebo. Qualora, in base ad esigenze mediche, dovesse essere presa la decisione di effettuare il trattamento, il paziente deve essere sorvegliato attentamente per quanto concerne la comparsa di sintomi suicidari. Per di più, non sono disponibili i dati sulla sicurezza a lungo termine per i bambini e gli adolescenti per quanto concerne la crescita, la maturazione e lo sviluppo cognitivo e comportamentale.

Suicidio/ideazione suicidaria o peggioramento clinico
La depressione è associata con un aumentato rischio di pensieri suicidari, autolesionismo e suicidio (eventi correlati al suicidio). Questo rischio persiste fino a quando non compare una significativa remissione. Poiché il miglioramento può non comparire durante le prime settimane di trattamento o in quelle immediatamente successive, i pazienti devono essere attentamente monitorati fino a quando non compare un miglioramento. E' esperienza clinica generale che il rischio di suicidio può aumentare nelle prime fasi del miglioramento.

I pazienti con anamnesi positiva di eventi correlati al suicidio, quelli che presentano un rilevante grado di ideazione suicidaria prima dell'inizio del trattamento, sono noti per presentare un maggior rischio di ideazione suicidaria o di tentativi di suicidio e devono essere sottoposti ad attento monitoraggio durante il trattamento.

15

Documento reso disponibile da AIFA il 07/03/2021
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

Una meta-analisi di studi clinici condotti con farmaci antidepressivi controllati con placebo in pazienti adulti con disturbi psichiatrici ha mostrato un aumentato rischio di comportamenti suicidari nei pazienti con età inferiore ai 25 anni in trattamento con antidepressivi rispetto a quelli trattati con placebo.
Attenta supervisione dei pazienti in particolare di quelli ad alto rischio deve accompagnare la terapia specialmente all'inizio del trattamento ed in seguito a cambio della dose.
I pazienti (e chi ne ha cura) devono essere allertati circa la necessità di monitorare ogni peggioramento clinico, comportamento o pensieri suicidari ed insoliti cambiamenti nel comportamento e chiedere immediatamente assistenza medica se sono presenti tali sintomi.

A causa del rischio di suicidio, si deve consegnare al paziente solo un limitato quantitativo di compresse di mirtazapina, particolarmente all'inizio della terapia, congruo con una corretta gestione del paziente, al fine di ridurre il rischio di sovradosaggio.

Depressione midollare
Durante il trattamento con mirtazapina è stata riportata depressione midollare che solitamente si manifesta con granulocitopenia o agranulocitosi. Agranulocitosi reversibile è pure stata riportata, come evenienza rara in studi clinici con mirtazapina.
Nel periodo successivo alla commercializzazione, sono stati riportati casi molto rari di agranulocitosi, per lo più reversibili, ma in alcuni casi fatali. I casi fatali nella maggior parte riguardavano pazienti con età maggiore di 65 anni. Il medico deve essere allertato da sintomi quali febbre, mal di gola, stomatite o altri sintomi di infezione. Se si manifestano tali sintomi, il trattamento deve essere sospeso e deve essere eseguita una conta delle cellule del sangue.

Ittero
Il trattamento deve essere sospeso se compare ittero.

Condizioni che richiedono supervisione
Un'attenta scelta del dosaggio ed un adeguato monitoraggio sono necessari in pazienti con:
- epilessia o sindrome organica cerebrale: sebbene l'esperienza clinica indichiche gli attacchi epilettici compaiono raramente in pazienti trattati con mirtazapina, come con altri antidepressivi, la mirtazapina deve essere introdotta con cautela in pazienti con precedenti di convulsioni. Il trattamento deve essere sospeso in qualsiasi paziente che presenta convulsioni o nel quale vi sia un aumento della frequenza delle convulsioni.
- compromissione epatica: dopo una singola dose orale di 15 mg di mirtazapina, la clearance della mirtazapina è diminuita di circa il 35% in pazienti con compromissione epatica da lieve a moderata, rispetto a soggetti con funzionalità epatica normale. La concentrazione plasmatica media della mirtazapina era aumentata di circa il 55%.
- compromissione renale: dopo una singola dose orale di 15 mg di mirtazapina in pazienti con compromissione renale moderata (clearance della creatinina < 40 mg/ml) e grave clearance della creatinina ≤ 10 mg/ml), la clearance della mirtazapina è diminuita rispettivamente di circa il 30% e 50%, rispetto ai soggetti normali. La concentrazione plasmatica media di mirtazapina è risultata aumentata rispettivamente del 55% e del 115%. Non sono state trovate differenze significative in pazienti con compromissione renale lieve (clearance della creatinina < 80 mg/ml) rispetto al gruppo di controllo.
- malattie cardiache come disturbi della conduzione, angina pectoris o infarto recente del miocardio, nei quali devono essere prese le normali precauzioni e

16

Documento reso disponibile da AIFA il 07/03/2021
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

deve essere esercitata cautela quando si devono somministrare farmaci concomitanti;
- Ipotensione.
- diabete mellito: nei pazienti diabetici, gliantidepressivi possono alterare il controllo glicemico. Il dosaggio dell'insulina e/o degli ipoglicemizzanti orali possono aver bisogno di un aggiustamento e si raccomanda un attento monitoraggio.

Inoltre, come per gli altri antidepressivi si deve prendere in considerazione che:
- i sintomi psicotici possono peggiorare quando gli antidepressivi sono somministrati a pazienti con schizofrenia o altri disturbi psicotici; i pensieri paranoici si possono intensificare.

- Quando la fase depressiva del disturbo bipolare deve essere trattata, può trasformarsi in una fase maniacale. I pazienti con anamnesi di mania/ipomania devono essere monitorati attentamente. La mirtazapina deve essere sospesa nei pazienti che entrano in fase maniacale.

- Benché la mirtazapina non provochi dipendenza, l'esperienza post-marketing mostra che l'interruzione improvvisa del trattamento dopo somministrazione a lungo termine può, a volte, portare a sintomi da astinenza. La maggior parte delle reazioni da astinenza sono lievi e si risolvono spontaneamente. Tra i vari sintomi da astinenza riportati, capogiri, ansia, agitazione, mal di testa e nausea sono i più frequenti. Anche se sono stati riportati come sintomi da sospensione, si deve tener conto che questi sintomi possono essere correlati con la malattia di base. Come raccomandato nel paragrafo 4.2, il trattamento con mirtazapina deve essere sospeso gradualmente.

  Si deve usare cautela in pazienti con disturbi della minzione, come ipertrofia prostatica ed in pazienti con glaucoma acuto ad angolo stretto ed aumentata pressione intra-oculare (benché non ci si debba aspettare l'insorgere di problemi poiché la mirtazapina presenta solo una debole attività anticolinergica);

  Acatisia/irrequietezza psicomotoria: l'uso di antidepressivi è stato associato allo sviluppo di acatisia, caratterizzata da una irrequietezza soggettivamente spiacevole o penosae di agitazione psicomotoria quale l'impossibilità di sedereo stare immobile. Ciò è più probabile che accada entro le prime settimane di trattamento. In pazienti che sviluppino questi sintomi, l'aumento della dose può essere dannosa.

  - Prolungamento dell'intervallo QT: casi di prolungamento dell'intervallo QT, torsione di punta, tachicardia ventricolare e morte improvvisa sono stati riportati durante l'uso successivo alla commercializzazione della mirtazapina. La maggioranza dei casi si è verificata in associazione con sovradosaggio o in pazienti con altri fattori di rischio per il prolungamento QT, incluso l'uso concomitante di medicinali che prolungano l'intervallo QT (vedere paragrafi 4.5 e 4.9). Si deve usare cautela quando la mirtazapina viene prescritta in pazienti con malattie cardiovascolari note o con anamnesi familiare per il prolungamento dell'intervallo QT e nell'uso concomitante con altri medicinali che si ritiene prolunghino l'intervallo QT.

<u>Iposodiemia</u>
Iponatremia, probabilmente dovuta ad inappropriata secrezione dell'ormone antidiuretico (SIADH) è stata riportata molto raramente con l'uso della mirtazapina.

17

Documento reso disponibile da AIFA il 07/03/2021
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

Si deve usare cautela nei pazienti a rischio, come i pazienti anziani o i pazienti in trattamento concomitante con medicinali noti per causare iponetramia.

Sindrome serotoninergica
Interazione con sostanze attive serotoninergiche: la sindrome serotoninergica può comparire quando inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI) vengono co-somministrati con altre sostanze attive serotoninergiche (vedere paragrafo 4.5). I sintomi della sindrome serotoninergicapossono essere: ipertermia, rigidità, mioclono, instabilità autonomia con possibili rapide fluttuazioni dei segni vitali, cambiamenti dello stato mentale che comprendono confusione, irritabilità ed agitazione estrema che progredisce in delirio e coma. Si deve usare cautela ed attento monitoraggio clinico quando queste sostanze vengono associate alla mirtazapina. Il trattamento con mirtazapina deve essere sospeso se compaiono tali eventi e deve essere iniziato un trattamento sintomatico di supporto. Dall'esperienza successiva alla commercializzazione risulta che la sindrome serotoninergicacompare molto raramente in pazienti trattati con mirtazapina da sola (vedere paragrafo 4.8).

Pazienti anziani
I pazienti anziani sono spesso più sensibili specialmente alle reazioni avverse degli antidepressivi. Durante la sperimentazione clinica con mirtazapina l'incidenza di effetti indesiderati non è stata superiore negli anziani rispetto ad altre fasce di età,

Lattosio
Questo medicinale contiene lattosio.I pazienti con rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, con deficienza della lattasi di Lapp o con malassorbimento di glucosio o galattosio non devono assumere questo farmaco.

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione.

Interazioni farmacodinamiche
La mirtazapina non deve essere somministrata in combinazione con i MAO inibitorientro due settimane dalla fine del trattamento con queste sostanze. Allo stesso mododevono passare circa 2 settimane prima che i pazienti trattati con mirtazapina possano essere trattati con MAO inibitori (vedere paragrafo 4.3).
Inoltre, come con gli SSRI, la co-somministrazione di altre sostanze serotoninergiche (L-triptofano, triptani, tramadolo, linezolid, blu di metilene, SRRI, venlafaxina, litio ed preparazioni di Erba di S. Giovanni – *Hypericumperforatum*), può portare ad un incidenza di effetti associati alla serotonina (sindrome serotoninergica: vedere paragrafo 4.4). Si raccomanda cautela ed attento monitoraggio clinico quando queste sostanze attive vengono associate con la mirtazapina.

La mirtazapina può aumentare l'effetto sedativo delle benzodiazepine e di altri sedativi (in particolare antipsicotici, antistaminici H1antagonisti, oppiodi). Si raccomanda cautela se questi medicinali vengono prescritti in associazione a mirtazapina.

La mirtazapina può aumentare l'effetto depressivo sul sistema nervoso centrale dell'alcool. I pazienti devono quindi essere avvisati di evitare l'uso di bevande alcoliche mentre assumono mirtazapina.

La mirtazapina, alla dose di 30 mg una volta al giorno, provoca un aumento lieve, ma statisticamente significativo del rapporto internazionale normalizzato (INR) nei soggetti trattati con warfarina. Poiché a dosi più alte di mirtazapina non si può escludere un effetto più pronunciato, è consigliabile il monitoraggio dell'INR in caso di trattamento concomitante con warfarina e mirtazapina.

Documento reso disponibile da AIFA il 07/03/2021
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

Il rischio di prolungamento dell'intervallo QT e/o di aritmie ventricolari (ad es. torsioni di punta) può aumentare con l'uso concomitante di medicinali che prolungano l'intervallo QT (ad es. alcuni antipsicotici e antibiotici).

Interazioni farmacocinetiche

La carbamazepina e la fenitoina che inducono il CYP3A4, aumentano la clearance della mirtazapina di circa 2 volte e quindi riducono i suoi livelli plasmatici medi rispettivamente del 45% e del 60%. Se la carbamazepina o un'altra sostanza che induce il metabolismo epatico (come la rifampicina), viene associata alla mirtazapina può essere necessario aumentarne la dose. Se viene interrotto il trattamento con questi medicinali, può essere necessario ridurre la dose di mirtazapina.

La co-somministrazione del ketoconazolo, un potente inibitore del CYP3A4, aumenta i livelli del picco plasmatico e l'AUC della mirtazapina rispettivamente di circa il 40% ed il 50%.

Quando la cimetidina (debole inibitore del CYP1A2, CYP2D6 E CYP3A4) viene somministrata con la mirtazapina, la concentrazione plasmatica media della mirtazapina può aumentare più del 50%. Si deve usare cautela e la dose può dover essere diminuita, quando la mirtazapina viene co-somministratacon potenti inibitori del CYP3A4, inibitori della proteasi HIV, antimicotici azoici, eritromicina, cimetidina o nafazodone.

Gli studi di interazione non hanno rivelato alcun effetto farmacocinetico rilevante sui trattamenti concomitanti di mirtazapina con paroxetina, amitriptilina, risperidone o litio.

Popolazione pediatrica
Gli studi di interazione sono stati effettuati solo negli adulti.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza
Dati limitati sull'uso della mirtazapina in donne gravide non indicano un aumento del rischio di malformazioni congenite. Studi sugli animali non hanno mostrato effetti teratogeni di rilevanza clinica, tuttavia è stata osservata tossicità sullo sviluppo (vedere paragrafo 5.3).

Dati epidemiologici hanno suggerito che l'uso di inibitori selettivi del reuptake della serotonina (SSRIs) in gravidanza, soprattutto verso la fine della gravidanza, può aumentare il rischio di ipertensione polmonare persistente nel neonato (IPPN).Sebbene nessuno studio abbia analizzato l'associazione di IPPN al trattamento con mirtazapina, tale rischio potenziale non può essere escluso tenendo conto del meccanismo connesso di azione (aumento delle concentrazioni di serotonina).

Si deve usare cautela nella prescrizione a donne gravide. Se la mirtazapina viene usata fino alla nascita o fino a poco prima della nascita, si raccomanda il monitoraggio post-natale del neonato, per valutare possibili effetti da sospensione.

Allattamento
Esperimenti sugli animali e dati limitati nella specie umana hanno mostrato che la quantità di mirtazapina escreta nel latte è molto piccola. La decisione se continuare/sospendere l'allattamento o continuare/sospendere la terapia con

19

Documento reso disponibile da AIFA il 07/03/2021
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, deve essere presa tenendo conto del beneficio dell'allattamento al seno per il bambino ed il beneficio della terapia per la madre.

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

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

La mirtazapina ha un effetto minimo o moderato sulla capacità di guidare o usare macchinari. La mirtazapina può alterare la concentrazione o lo stato di allerta specialmente all'inizio della terapia. I pazienti devono evitare di svolgere attività potenzialmente pericolose, che richiedono vigilanza e buona concentrazione, come guidare veicoli a motore o usare macchinari, in qualsiasi momento se influenzati dalla mirtazapina.

4.8 Effetti indesiderati

I pazienti depressi presentano numerosi sintomi che sono associati con lo stato della malattia stessa. Pertanto a volte è difficile stabilire quali sintomi provengono dalla malattia stessa e quali sono una conseguenza del trattamento con mirtazapina.

Le reazioni avverse riportate più comunemente, che si sono verificate in più del 5% dei pazienti trattati con mirtazapina in studi clinici randomizzati, controllati vs. placebo (vedere sotto) sono: sonnolenza, sedazione, secchezza del cavo orale, aumento ponderale, aumento dell'appetito, capogiri e affaticamento.

Tutti gli studi clinici randomizzati, controllati vs. placebo (incluse le indicazioni diverse dai disturbi depressivi maggiori), sono stati valutati per quanto riguarda le reazioni avverse alla mirtazapina. La metanalisi ha considerato 20 studi, con una durata pianificata del trattamento fino a 12 settimane, con 1501 pazienti (134 pazienti-anno) che hanno ricevuto dosi di mirtazapina fino a 60 mg e 850 pazienti (79 pazienti-anno) trattati con placebo. Le fasi di estensione di questi studi sono state escluse per mantenere la confrontabilità con il trattamento con placebo.

Nella tabella 1 è riportata l'incidenza per categoria delle reazioni avverse che negli studi clinici si sono manifestate con una frequenza maggiore, statisticamente significativa, durante il trattamento con MirtazapinaMylan Generics rispetto al trattamento con placebo, e delle reazioni avverse riferite spontaneamente. La frequenza delle reazioni avverse emerse dalle segnalazioni spontanee è basata sul tasso di segnalazione di tali eventi negli studi clinici. La frequenza delle reazioni avverse da segnalazione spontanea per le quali non siano stati osservati casi con mirtazapina negli studi randomizzati controllati verso placebo è stata classificata come "non nota".

Tabella 1: reazioni avverse con mirtazapina

Classi di organi e sistemi	**Molto comuni (≥1/10)**	**Comuni (≥1/100, <1/10)**	**Non comuni (≥1/1000, <1/100)**	**Rari (≥1/10000, <1/1000)**	**Frequenza non nota (non può essere stimata dai dati disponibili)**
Patologie del sistema emolinfopoietico					• Depressione midollare

Documento reso disponibile da AIFA il 07/03/2021
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

					(granulocitopenia, agranulocitosi, anemia aplastica e trombocitopenia) • Eosinofilia
Patologie endocrine					• Inappropriata secrezione dell'ormone antidiuretico
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	• Aumento dell'appetito [1] • Aumento del peso[1]				• Iponatremia
Disturbi psichiatrici		• Sogni anormali • Confusione • Ansia [2,5] • Insonnia [3.5]	• Incubi • Mania • Agitazione • Allucinazioni Irrequietezza psicomotoria (inc. acatisia, ipercinesia)	• Aggressività	• Ideazione di suicidio[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 • Sindrome serotoninergica • Parestesia orale • Disartria
Patologievascolari		• Ipotensione ortostatica	• Ipotensione[2]		
Patologie gastrointestinali	• Secchezza del cavo orale	• Nausea [3] • Diarrea [2] • Vomito [2] • Stitichezza[1]	• Ipoestesia orale	• Pancreatite	• Edema della bocca • Scialorrea
Patologie epato-biliari				• Aumento dell'attività delle transaminasi sieriche	
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		• Esantema [2]			• Sindrome di Stevens-Johnson

Documento reso disponibile da AIFA il 07/03/2021
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

					• Dermatite bollosa • Eritema multiforme • Necrolisi epidermica tossica
Patologie del sistema muscolo-scheletrico e del tessuto connettivo		• Artralgia • Mialgia • Dolor eallaschiena[1]			• Rabdomiolisi
Patologie renali ed urinarie					• Ritenzione urinaria
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione		• Edema periferico • Affaticamento			• Sonnambulismo • Edema generalizzato • Edema localizzato
Esami di laboratorio					• Aumento della creatina chinasi

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

4 N.B. la riduzione della dose 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 paragrafo 4.4).

Nelle valutazioni di laboratorio degli studi clinici sono state osservati aumenti delle transaminasi e della gamma-glutamiltransferasi (tuttavia gli eventi avversi associati non sono stati riportati con frequenza statisticamente significativa con mirtazapina rispetto al placebo)

Popolazione pediatrica
I seguenti effetti indesiderati sono stati comunemente osservati in studi clinici nei bambini: aumento di peso, orticaria e ipertrigliceridemia (vedere anche paragrafo 5.1).

Segnalazione delle reazioni avverse sospette
La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio

Documento reso disponibile da AIFA il 07/03/2021
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

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: http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili.

4.9 Sovradosaggio

L'esperienza attuale sul sovradosaggio con mirtazapina da sola indica che i sintomi sono solitamente lievi. Sono stati riportati depressione del sistema nervoso centrale con disorientamento e sedazione prolungata, assieme a tachicardia e lieve iper- o ipotensione. Tuttavia esiste la possibilità di esiti più gravi (incluso il decesso) a dosi più alte di quelle terapeutiche, soprattutto con sovradosaggi misti. In questi casi sono stati riportati anche prolungamenti dell'intervallo QT e torsioni di punta.
I casi di sovradosaggio devono essere trattati con un'adeguata terapia sintomatica e di sostegno delle funzioni vitali. Deve essere eseguito un monitoraggio dell'ECG. Può essere anche considerato l'uso carbone attivo e della lavanda gastrica.

Popolazione pediatrica
In caso di un sovradosaggio nella popolazione pediatrica devono essere messe in atto azioni appropriate, le stesse descritte per gli adulti.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Gruppo farmacoterapeutico: antidepressivi, altri antidepressivi.
Codice ATC N06AX11.

Meccanismo di azione/effetti farmacodinamici
La mirtazapina è un $\alpha_2$antagonista pre-sinaptico, attivo centralmente, che aumenta la neurotrasmissione centrale noradrenergica e serotoninergica.L'aumento della neurotrasmissione serotoninergica è mediato specificatamente via recettori 5-HT_1, poiché i recettori 5-HT_2 e 5-HT_3 sono bloccati dalla mirtazapina. Si presume che entrambi gli enantiomeri della mirtazapina contribuiscano all'attività antidepressiva, l'enantionero S(+) bloccando i recettori alfa$_2$e5-HT_2 e l'enantionero R(-) bloccando i recettori 5-HT_3.

Efficacia clinica e sicurezza
L'attività istamina-H_1-antagonista della mirtazapina è associata alle sue proprietà sedative. Non presenta attività anticolinergica di rilievo ed alle dosi terapeutiche ha soloeffetti limitati (ad es. ipotensione ortostatica) sul sistema cardiovascolare.

Popolazione pediatrica:
Due studi clinici randomizzati in doppio cieco controllati con placebo, in bambini di età tra 7 e 18 anni con disturbi depressivi maggiori (n=259) che usano una dose flessibile per le prime 4 settimane (15-45 mg di mirtazapina) seguite da una dose fissa (15, 30 o 45 mg di mirtazapina) per altre 4 settimane, non sono riusciti a dimostrare differenze significative tra la mirtazapina e il placebo nei risultati primari e secondari.
Un significativo aumento di peso (≥ 7%) è stato osservato nel 48.8% dei pazienti trattati con mirtazapina verso il 5.7% di quelli trattati con placebo. Sono stati osservati comunemente orticaria (11,8% vs 6.8%) e ipertrigliceridemia (2,9% vs 0%).

5.3 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento
Dopo somministrazione orale del componente attivo, mirtazapina viene rapidamente assorbita (biodisponibilità di circa il 50%), raggiungendo la concentrazione

Documento reso disponibile da AIFA il 07/03/2021
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

plasmatica massima dopo circa 2 ore. L'assunzione di cibo non ha effetti sulla farmacocinetica della mirtazapina.

Distribuzione
Il legame della mirtazapina con le proteine del plasma è approssimativamente del 85%.

Biotrasformazione
Le principali vie di biotrasformazione sono la demetilazione e l'ossidazione, seguite dalla coniugazione. Studi *in vitro* condotti su microsomi di fegato umano indicano che gli enzimi CYP2D6 e CYP1A2 del citocromo P450 sono coinvolti nella formazione del metabolita 8-idrossi della mirtazapina, mentre l'enzima CYP3A4 è considerato responsabile della formazione dei metaboliti N-demetilato ed N-ossido. Il metabolita demetilato è farmacologicamente attivo e sembra avere lo stesso profilo del prodotto non metabolizzato.

Eliminazione
La mirtazapina viene estensivamente metabolizzata ed eliminata con le urine e le feci in pochi giorni.
L'emivita media di eliminazione è di 20-40 ore; emivite più lunghe, fino a 65 ore, sono state registrate occasionalmente ed emivite più corte sono state osservate in individui giovani. L'emivita di eliminazione è sufficiente per giustificare la somministrazione una volta al giorno. Lo *steady state* viene raggiunto in 3-4 giorni, dopo di ché non si verifica ulteriore accumulo.

Linearità/Non linearità
La mirtazapina mostra una farmacocinetica lineare, entro l'intervallo di dosi raccomandato.

Altre popolazioni speciali
La clearance della mirtazapina può risultare diminuita come conseguenza di compromissione renale od epatica.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati non-clinici non hanno rivelato particolari rischi per l'uomo sulla base di studi convenzionali di sicurezza farmacologica, tossicità a dosi ripetute, genotossicità, potenziale carcinogenico e tossicità riproduttiva e sviluppo.
Negli studi di tossicità riproduttiva nel ratto e nel coniglio non sono stati osservati effetti teratogeni. Ad un'esposizione sistemica doppia rispetto alla massima esposizione terapeutica nell'uomo, c'è stato un aumento delle perdite post-impianto, diminuzione del peso dei nati e riduzione della sopravvivenza dei neonati durante i primi 3 giorni di allattamento nei ratti.
Mirtazapina non è risultata genotossica in una serie di test di mutazione genetica e di danno cromosomico e al DNA. I tumori tiroidei trovatiin uno studio di carcinogenesi nel ratto e le neoplasie epatocellulari trovate in uno studio di carcinogenesi nel topo sono considerati come specie-specifici e non come una risposta genotossica al trattamento a lungo termine con alte dosi degli induttori degli enzimi epatici.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa

Lattosio anidro
Amido di mais

Documento reso disponibile da AIFA il 07/03/2021
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

Silice anidra colloidale
Idrossi-propilcellulosa a bassa sostituzione
Magnesio stearato

Rivestimento
Diossido di titanio (E 171)
Lattosio monoidrato
Macrogol 4000
Ipromellosa

6.2 Incompatibilità
Non pertinente.

6.3 Periodo di validità
3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione
Conservare nella confezione originale.
Blister:
Tenere i blister nella confezione esterna.
Flacone:
Tenere il flacone ben chiuso.

6.5 Natura e contenuto del contenitore
PVC/ PVdC trasparente/Al blister o flaconi in PP opaco con tappo in PE opaco provvisto di un opzionale riempitore in PE.
Confezioni da10, 14, 20, 28, 30, 50, 100, 250 o 500 compresse rivestite con film.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Le confezioni con più di 100 compresse rivestite con film sono destinate all'uso ospedaliero.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento
Nessuna.

8. **TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Mylan S.p.A. - Via Vittor Pisani, 20 – 20124 Milano, Italia

8. NUMERO DI AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

45 mg 10 compresse rivestite con film in blister PVC/PVDC/AL - AIC n. 036621199
45 mg 14 compresse rivestite con film in blister PVC/PVDC/AL - AIC n. 036621201
45 mg 20 compresse rivestite con film in blister PVC/PVDC/AL - AIC n. 036621213
45 mg 28 compresse rivestite con film in blister PVC/PVDC/AL - AIC n. 036621225
45 mg 30 compresse rivestite con film in blister PVC/PVDC/AL - AIC n. 036621237
45 mg 50 compresse rivestite con film in blister PVC/PVDC/AL - AIC n. 036621249
45 mg 100 compresse rivestite con film in blister PVC/PVDC/AL - AIC n. 036621252
45 mg 250 compresse rivestite con film in blister PVC/PVDC/AL - AIC n. 036621264
45 mg 500 compresse rivestite con film in blister PVC/PVDC/AL - AIC n. 036621276
45 mg 10 compresse rivestite con film in contenitore PP - AIC n. 036621288

Documento reso disponibile da AIFA il 07/03/2021
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

45 mg 14 compresse rivestite con film in contenitore PP - AIC n. 036621290
45 mg 20 compresse rivestite con film in contenitore PP - AIC n. 036621302
45 mg 28 compresse rivestite con film in contenitore PP - AIC n. 036621314
45 mg 30 compresse rivestite con film in contenitore PP - AIC n. 036621326
45 mg 50 compresse rivestite con film in contenitore PP - AIC n. 036621338
45 mg 100 compresse rivestite con film in contenitore PP - AIC n. 036621340
45 mg 250 compresse rivestite con film in contenitore PP - AIC n. 036621353
45 mg 500 compresse rivestite con film in contenitore PP - AIC n. 036621365

9. **Data di Prima Autorizzazione/Rinnovo dell'Autorizzazione: 9 dicembre 2005**

10. Data di revisione (parziale) del testo

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 07/03/2021
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).