

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Mirtazapina Mylan Generics Italia 15 mg compresse orodispersibili

Mirtazapina Mylan Generics Italia 30 mg compresse orodispersibili

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa orodispersibile contiene 15 mg di mirtazapina.

Ogni compressa orodispersibile contiene 30 mg di mirtazapina.

Eccipiente con effetto noto:

Ogni compressa orodispersibile contiene 3 mg di aspartame.

Ogni compressa orodispersibile contiene 6 mg di aspartame.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa orodispersibile.

Compressa bianca, rotonda con impresso "A" su di un lato ed impresso "36" sull'altro lato.

Compressa bianca, rotonde con impresso "A" su di un lato ed impresso "37" sull'altro lato.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento di episodi di depressione maggiore negli adulti.

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 affetti da depressione devono essere trattati per un periodo di tempo sufficiente di almeno 6 mesi per assicurare che siano esenti da sintomi.

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

Anziani

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

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 a questa categoria di pazienti (vedere paragrafo 4.4).

Compromissione epatica

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

Popolazione pediatrica

Mirtazapina non deve essere usata nei bambini e negli adolescenti al di sotto dei 18 anni poiché non ne è stata dimostrata l'efficacia in due studi clinici a breve termine (vedere paragrafo 5.1) e per motivi di sicurezza (vedere paragrafi 4.4, 4.8 e 5.1).

Metodo di somministrazione

La mirtazapina ha un'emivita di eliminazione di 20-40 ore e pertanto Mirtazapina Mylan Generics Italia è adatta alla singola somministrazione giornaliera. La dose unica deve essere assunta preferibilmente la sera prima di coricarsi. Mirtazapina Mylan Generics Italia può essere somministrata anche frazionata in due dosi (una al mattino e una la sera, la dose maggiore deve essere presa la sera).

Le compresse devono essere assunte per via orale. La compressa si disgrega rapidamente e può essere deglutita senz'acqua.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o a uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Uso concomitante di mirtazapina ed inibitori delle monoamminossidasi (I-MAO) (vedere paragrafo 4.5).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Popolazione pediatrica

Mirtazapina Mylan Generics Italia non deve essere usata per trattare bambini e adolescenti sotto i 18 anni di età.

Comportamenti suicidi (tentativi di suicidio e pensieri suicidi) 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 comunque il trattamento, il paziente deve essere sorvegliato attentamente per escludere la comparsa di sintomi suicidi. 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 suicidi o peggioramento clinico

La depressione si associa a un rischio elevato di pensieri suicidi, 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 ideazione suicida antecedente il trattamento, presentano un rischio maggiore di sviluppare pensieri suicidi o di tentativi di suicidio e pertanto devono essere seguiti attentamente durante il trattamento. Una meta-analisi 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 comportamenti suicidari con gli antidepressivi rispetto al placebo nei pazienti di età inferiore ai 25 anni.

La terapia con antidepressivi deve essere accompagnata da un'attenta supervisione dei pazienti, in particolare di quelli a rischio elevato e specialmente nelle prime fasi del trattamento ed in seguito a correzioni della dose. I pazienti (e coloro che li assistono) devono essere informati riguardo alla necessità di monitorare la comparsa di qualsiasi peggioramento clinico, di comportamenti o ideazione suicida 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, in particolare all'inizio del trattamento, deve essere dato al paziente solo il più piccolo quantitativo di mirtazapina in accordo con la buona gestione del paziente, al fine di ridurre il rischio di sovradosaggio.

Depressione midollare

Durante il trattamento con la 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 la mirtazapina. Nel periodo successivo alla commercializzazione della mirtazapina sono stati riferiti casi molto rari 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 evidenzia che raramente si verificano attacchi epilettici nei pazienti trattati con mirtazapina, così come con altri antidepressivi, Mirtazapina Mylan Generics Italia 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 della creatinina < 40 ml/min) e grave (clearance della creatinina \leq 10 ml/min), la clearance della mirtazapina è risultata ridotta rispettivamente del 30 e del 50% circa rispetto ai pazienti con funzione renale nella norma. La concentrazione plasmatica media di mirtazapina è risultata aumentata rispettivamente del 55 e del 115% circa. Non sono state rilevate differenze significative nei pazienti con compromissione renale lieve (clearance della creatinina < 80 ml/min) rispetto al gruppo di controllo.
- 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 può 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; l'ideazione paranoide si può intensificare.

- Quando si tratta la fase depressiva di un disturbo bipolare, può verificarsi il passaggio alla fase maniacale. I pazienti con un'anamnesi di mania/ipomania devono essere monitorati attentamente. La mirtazapina deve essere sospesa in tutti i pazienti che entrano nella fase maniacale.
- Sebbene la mirtazapina non provochi dipendenza, l'esperienza successiva alla commercializzazione mostra che la brusca interruzione 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 la mirtazapina 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 necessità di muoversi spesso accompagnata da incapacità a rimanere seduti o fermi. Questo si verifica più probabilmente nelle primissime settimane di trattamento. Nei pazienti che sviluppano questi sintomi un aumento del dosaggio può peggiorare la sintomatologia.
- Prolungamento del QT: Casi di prolungamento del QT, torsioni di punta, tachicardia ventricolare e morte improvvisa, sono stati segnalati durante l'uso post-marketing di mirtazapina. La maggior parte delle segnalazioni si sono verificate in associazione con sovradosaggio o in pazienti con altri fattori di rischio per il prolungamento del QT, compreso l'uso concomitante di medicinali che prolungano il QTc (vedere paragrafi 4.5 e 4.9). Si deve usare cautela quando la mirtazapina viene prescritta in pazienti con malattia cardiovascolare nota o storia familiare di prolungamento del QT e che fanno uso concomitante di altri medicinali ritenuti in grado di prolungare l'intervallo QTc.

Iponatriemia

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

Deve essere adottata cautela nei pazienti a rischio quali quelli anziani o trattati contemporaneamente con medicinali noti per provocare iponatriemia.

Sindrome serotoninergica

Interazione con farmaci serotoninergici: può presentarsi sindrome serotoninergica quando gli inibitori selettivi della ricaptazione 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 autonoma e possibili fluttuazioni rapide dei segni vitali, cambiamenti dello stato mentale che comprendono confusione, irritabilità ed estrema agitazione che progredisce in delirio e coma. Deve essere usata cautela ed è richiesto uno stretto monitoraggio clinico quando questi principi attivi sono combinati con mirtazapina. Il trattamento con mirtazapina deve essere interrotto se si osservano tali reazioni e deve essere iniziato un trattamento sintomatico di supporto. Dall'esperienza successiva alla commercializzazione, sembra che la sindrome serotoninergica si verifichi molto raramente in pazienti trattati con mirtazapina da sola (vedere paragrafo 4.8).

Reazioni avverse cutanee gravi

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

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

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

Anziani

I pazienti 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 Mylan Generics Italia contiene aspartame, una fonte di fenilalanina. Ogni compressa da 15 mg e 30 mg di mirtazapina corrisponde rispettivamente a 1,68 mg e 3,36 mg di fenilalanina. Aspartame ingerito oralmente è idrolizzato nel tratto gastrointestinale. Fenilalanina è il principale prodotto della sua idrolisi. Può essere nociva per pazienti con fenilchetonuria.

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. 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, venlafaxina, litio e preparati a base di erba di S.Giovanni - *Hypericum perforatum*) può determinare un'incidenza di effetti associati alla serotonina (sindrome serotoninergica: vedere paragrafo 4.4). Deve essere raccomandata cautela ed è richiesto uno stretto monitoraggio clinico, quando 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 warfarina. 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 warfarina e mirtazapina.

- Il rischio di prolungamento del QT e/o di aritmie ventricolari (ad esempio torsioni di punta) può essere aumentato con l'uso concomitante di medicinali che prolungano l'intervallo QTc (ad esempio alcuni antipsicotici ed alcuni antibiotici).

Interazioni farmacocinetiche

- La carbamazepina e la fenitoina, induttori del CYP3A4, hanno aumentato di circa due volte la clearance della mirtazapina, provocando una riduzione rispettivamente del 60% e del 45% dei livelli plasmatici medi della mirtazapina. Quando la carbamazepina o un altro induttore del metabolismo epatico (quale rifampicina) viene somministrata 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 proteasi, antifungini azolici, eritromicina, cimetidina o nefazodone.

- Dagli studi sulle interazioni non sono emersi effetti farmacocinetici di rilievo associati al trattamento contemporaneo di mirtazapina con paroxetina, amitriptilina, risperidone o litio.

Popolazione pediatrica

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).

Dati epidemiologici hanno suggerito che l'uso di inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRIs) in gravidanza, soprattutto verso il termine 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 di azione connesso (aumento delle concentrazioni di serotonina).

Deve essere prestata attenzione, quando si prescrive mirtazapina a donne in gravidanza. Qualora mirtazapina sia utilizzata sino al parto o sospesa immediatamente prima, è raccomandato un 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 della mirtazapina nel latte materno. La decisione di continuare/interrompere l'allattamento al seno o continuare/interrompere la terapia con mirtazapina deve basarsi sulla valutazione del beneficio dell'allattamento al seno per il bambino e sul beneficio della terapia con mirtazapina per la donna.

Fertilità

Studi non-clinici di tossicità riproduttiva negli animali non hanno evidenziato alcun effetto sulla fertilità.

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

Mirtazapina altera in modo lieve o moderato la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari. Mirtazapina 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 richiedano 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 la mirtazapina.

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, bocca secca, aumento di peso, aumento dell'appetito, capogiri e affaticamento.

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

Gli effetti indesiderati della mirtazapina sono stati valutati in tutti i pazienti (compresi quelli con indicazioni diverse dalla depressione maggiore) arruolati negli studi randomizzati controllati con placebo. 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.

Nella tabella 1 è riportata l'incidenza per categoria delle reazioni avverse che si sono manifestate negli studi clinici 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 di tali eventi negli studi clinici. La frequenza delle reazioni avverse da segnalazione spontanea per le quali non sono stati osservati casi con mirtazapina negli studi randomizzati controllati verso placebo è stata classificata come "non nota".

Tabella 1. Reazioni avverse di mirtazapina

Classificazione organo-sistema	Molto comune (≥1/10)	Comune (da ≥1/100 a <1/10)	Non Comune (da ≥1/1000 a <1/100)	Raro (da ≥1/10000 a <1/1000)	Frequenza non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)
Patologie del sistema emolinfopoietico					<ul style="list-style-type: none"> • Depressione midollare (granulocitopenia, agranulocitosi, anemia aplastica, trombocitopenia) • Eosinofilia

Patologie endocrine					<ul style="list-style-type: none"> • Inappropriata secrezione dell'ormone antidiuretico • Iperprolattinemia (e sintomi correlati galattorrea e ginecomastia)
Patologie del metabolismo e della nutrizione	<ul style="list-style-type: none"> • Aumento di peso¹ • Aumento dell'appetito¹ 				<ul style="list-style-type: none"> • Iponatriemia
Disturbi psichiatrici		<ul style="list-style-type: none"> • Sogni anormali • Confusione • Ansia^{2,5} • Insonnia^{3,5} 	<ul style="list-style-type: none"> • Incubi² • Mania • Agitazione² • Allucinazioni • Irrequietezza psicomotoria (inclusa acatisia, ipercinesia) 	<ul style="list-style-type: none"> • Aggressività 	<ul style="list-style-type: none"> • Idea suicida⁶ • Comportamento suicida⁶ • Sonnambulismo
Patologie del sistema nervoso	<ul style="list-style-type: none"> • Sonnolenza^{1,4} • Sedazione^{1,4} • Cefalea² 	<ul style="list-style-type: none"> • Letargia¹ • Capogiro • Tremore • Amnesia⁷ 	<ul style="list-style-type: none"> • Parestesia² • Sindrome delle gambe senza riposo • Sincope 	<ul style="list-style-type: none"> • Mioclono 	<ul style="list-style-type: none"> • Convulsioni (traumi) • Sindrome serotoninergica • Parestesia orale • Disartria
Patologie vascolari		<ul style="list-style-type: none"> • Ipotensione ortostatica 	<ul style="list-style-type: none"> • Ipotensione² 		
Patologie gastrointestinali	<ul style="list-style-type: none"> • bocca secca 	<ul style="list-style-type: none"> • Nausea³ • Diarrea² • Vomito² • Stipsi¹ 	<ul style="list-style-type: none"> • Ipoestesia orale 	<ul style="list-style-type: none"> • Pancreatite 	<ul style="list-style-type: none"> • Edema orale • Aumento della salivazione
Patologie epatobiliari				<ul style="list-style-type: none"> • Aumento dell'attività delle transaminasi sieriche 	
Patologie della cute e del tessuto		<ul style="list-style-type: none"> • Esantema² 			<ul style="list-style-type: none"> • Sindrome di Stevens Johnson • Dermatite bollosa

sottocutaneo					<ul style="list-style-type: none"> • Eritema multiforme • Necrolisi epidermica tossica • Reazioni al farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS)
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo		<ul style="list-style-type: none"> • Artralgia • Mialgia • Dolore dorsale ¹ 			<ul style="list-style-type: none"> • Rabbdomiolisi
Patologie renali e urinarie					<ul style="list-style-type: none"> • Ritenzione urinaria
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione		<ul style="list-style-type: none"> • Edema periferico ¹ • Affaticamento 			<ul style="list-style-type: none"> • Edema generalizzato • Edema periferico
Esami di laboratorio					<ul style="list-style-type: none"> • Aumento della creatinichinasi

¹ Negli studi clinici questi eventi si sono manifestati 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 il placebo rispetto al trattamento con la mirtazapina.

³ Negli studi clinici questi eventi si sono manifestati con una frequenza maggiore, statisticamente significativa, nel corso del trattamento con placebo rispetto al trattamento con la mirtazapina.

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

⁵ Il trattamento con antidepressivi in genere può determinare l'insorgenza o il peggioramento di ansia e insonnia (che possono essere sintomi di depressione). Nel corso del trattamento con la 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 la mirtazapina o subito dopo l'interruzione del trattamento (vedere paragrafo 4.4).

⁷ Nella maggior parte dei casi i pazienti si sono ristabiliti in seguito alla sospensione del farmaco

Nelle analisi di laboratorio condotte negli studi clinici sono stati osservati innalzamenti transitori delle transaminasi e della gamma-glutamilttransferasi (tuttavia, gli eventi

avversi associati non sono stati riferiti con una frequenza statisticamente superiore con la 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 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 <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

4.9 Sovradosaggio

L'attuale esperienza relativa al sovradosaggio con la 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 riportati anche prolungamento del QT e torsioni di punta. I casi di sovradosaggio devono essere trattati con appropriata terapia sintomatica e di sostegno delle funzioni vitali. Deve essere effettuato un monitoraggio ECG. Si deve inoltre considerare la somministrazione di carbone attivo o la lavanda gastrica.

Popolazione pediatrica

Le azioni appropriate, così come descritte per gli adulti, devono essere intraprese nel caso di sovradosaggio in pazienti pediatrici.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: altri antidepressivi, codice ATC: N06AX11

Meccanismo di azione /effetti farmacodinamici

La mirtazapina è un α_2 -antagonista presinaptico attivo a livello centrale, capace di indurre un aumento della neurotrasmissione noradrenergica e serotoninergica centrale. L'aumento della neurotrasmissione serotoninergica è specificatamente mediato dai recettori 5-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 α_2 e 5-HT₂ e l'enantiomero R(-) i recettori 5-HT₃.

Efficacia clinica e sicurezza

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

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

Popolazione pediatrica

Due studi clinici randomizzati in doppio cieco controllati con placebo, in bambini di età compresa tra 7 e 18 anni affetti da disturbi depressivi maggiori (n=259) in cui è stata utilizzata 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 verso l'endpoint primario e su tutti i secondari.

Un significativo aumento di peso ($\geq 7\%$) 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%).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Dopo la somministrazione orale di mirtazapina, il principio attivo mirtazapina viene assorbito bene e rapidamente (biodisponibilità $\approx 50\%$); il picco dei livelli plasmatici viene raggiunto dopo circa due ore.

L'assunzione di cibo non influenza la farmacocinetica della mirtazapina.

Distribuzione

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

Biotrasformazione

La biotrasformazione avviene essenzialmente per demetilazione ed ossidazione, seguite da coniugazione. Dati in vitro ottenuti studiando microsomi di fegato umano indicano che gli enzimi citocromo P450, CYP2D6 e CYP1A2 sono coinvolti nella formazione dell'8-idrossi-metabolita della mirtazapina, mentre CYP3A4 è considerato responsabile della formazione dei metaboliti N-demetil e N-ossido. Il metabolita demetilato è farmacologicamente attivo e sembra avere lo stesso profilo farmacocinetico del composto dal quale deriva.

Eliminazione

La mirtazapina è ampiamente metabolizzata ed eliminata attraverso le urine e le feci in pochi giorni.

L'emivita media di eliminazione è di 20-40 ore; 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

Altre 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 di studi convenzionali di sicurezza farmacologica, tossicità a dosi ripetute, genotossicità, potenziale cancerogeno, tossicità della riproduzione e dello sviluppo.

Negli studi di tossicità riproduttiva condotti nel ratto e nel coniglio non è stato osservato alcun effetto teratogeno. 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 del peso del neonato e una riduzione della sopravvivenza dei neonati di ratti nei primi tre giorni di lattazione.

In una serie di test di mutazione genica, di danno cromosomico e del DNA, la mirtazapina non si è rivelata genotossica. I tumori della tiroide riscontrati in uno studio di carcinogenesi nel ratto e le neoplasie epatocellulari rilevate in uno studio di carcinogenicità nel topo sono considerati risposte specie-specifiche e non genotossiche associate al trattamento a lungo termine con dosi elevate di induttori degli enzimi epatici.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Crospovidone
Mannitolo
Cellulosa microcristallina
Aspartame (E951)
Aroma di fragola e guaranà
Aroma di menta
Silice colloidale anidra
Magnesio stearato.

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister in PVC/poliammide/alluminio/poliestere.

Sono disponibili le seguenti confezioni:

6, 12, 18, 30, 48, 60, 90, 96 compresse orodispersibili.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

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

15 mg compresse orodispersibili 6 cpr in blister PVC/PA/AL/POLYESTER AIC n. 038014015
15 mg compresse orodispersibili 12 cpr in blister PVC/PA/AL/POLYESTER AIC n. 038014027
15 mg compresse orodispersibili 18 (cpr in blister PVC/PA/AL/POLYESTER AIC n. 038014039
15 mg compresse orodispersibili 30 cpr in blister PVC/PA/AL/POLYESTER AIC n. 038014041
15 mg compresse orodispersibili 48 cpr in blister PVC/PA/AL/POLYESTER AIC n. 038014054
15 mg compresse orodispersibili 60 cpr in blister PVC/PA/AL/POLYESTER AIC n. 038014066
15 mg compresse orodispersibili 90 cpr in blister PVC/PA/AL/POLYESTER AIC n. 038014078
15 mg compresse orodispersibili 96 cpr in blister PVC/PA/AL/POLYESTER AIC n. 038014080

30 mg compresse orodispersibili 6 cpr in blister PVC/PA/AL/POLYESTER AIC n. 038014092
30 mg compresse orodispersibili 12 cpr in blister PVC/PA/AL/POLYESTER AIC n. 038014104
30 mg compresse orodispersibili 18 cpr in blister PVC/PA/AL/POLYESTER AIC n. 038014116
30 mg compresse orodispersibili 30 cpr in blister PVC/PA/AL/POLYESTER AIC n. 038014128
30 mg compresse orodispersibili 48 cpr in blister PVC/PA/AL/POLYESTER AIC n. 038014130
30 mg compresse orodispersibili 60 cpr in blister PVC/PA/AL/POLYESTER AIC n. 038014142
30 mg compresse orodispersibili 90 cpr in blister PVC/PA/AL/POLYESTER AIC n. 038014155
30 mg compresse orodispersibili 96 cpr in blister PVC/PA/AL/POLYESTER AIC n. 038014167

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Novembre 2007

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO