

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

MIRTAZAPINA ALTER 30 mg compresse rivestite con film

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene:

*Principio attivo:* 30 mg di mirtazapina.

Eccipienti con effetti noti:

Ogni compressa rivestita con film di MIRTAZAPINA ALTER 30 mg contiene lattosio (monoidrato)

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

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse rivestite con film.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Episodi di depressione maggiore negli adulti.

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

Adulti:

La dose efficace giornaliera è di solito compresa tra 15 e 45 mg; la dose iniziale è 15 o 30 mg (la dose più alta deve essere presa alla sera).

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 sufficiente di tempo 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 uguale a quella degli adulti. Nei pazienti anziani l'aumento del dosaggio deve avvenire sotto stretto controllo medico per assicurare una risposta efficace e sicura.

#### Compromissione renale

La clearance della mirtazapina può essere ridotta in pazienti con compromissione renale da moderata a grave (clearance della creatinina <40 ml/min); ciò deve essere tenuto presente, quando si prescrive MIRTAZAPINA ALTER a queste categorie di pazienti (vedere paragrafo 4.4).

#### Compromissione epatica

La clearance della mirtazapina può essere ridotta in pazienti con compromissione epatica; ciò deve essere tenuto presente, quando si prescrive MIRTAZAPINA ALTER a queste categorie di pazienti in particolare in presenza di grave disfunzione epatica, poiché i pazienti con grave disfunzione epatica non sono stati oggetto di studio (vedere paragrafo 4.4).

#### Popolazione pediatrica

MIRTAZAPINA ALTER non deve essere usato nei bambini e negli adolescenti al di sotto dei 18 anni di età poiché la sua efficacia non è stata dimostrata 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).

#### Modo di somministrazione

Poiché l'emivita della mirtazapina è di 20-40 ore, MIRTAZAPINA ALTER è adatto per essere somministrato in dose unica giornaliera: è preferibile assumere la dose unica di sera, prima di andare a dormire. La dose prescritta di MIRTAZAPINA ALTER può anche essere assunta in 2 somministrazioni, suddividendola in parti uguali tra mattino e sera.

Le compresse devono essere assunte per via orale, se necessario con un po' di liquido, ed inghiottite senza essere masticate.

### **4.3 Controindicazioni**

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

Uso concomitante di mirtazapina ed inibitori delle monoaminoossidasi (MAO) (vedere paragrafo 4.5).

### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego**

#### Popolazione pediatrica

MIRTAZAPINA ALTER non deve essere utilizzato 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 e adolescenti trattati con antidepressivi rispetto a quelli trattati con placebo. Qualora, in base ad esigenze mediche, debba essere presa la decisione di effettuare il trattamento, il paziente deve essere sorvegliato attentamente per quanto concerne la comparsa di sintomi suicidari. Inoltre, non sono disponibili i dati sulla sicurezza a lungo termine per i bambini e gli adolescenti per quanto concerne la crescita, la maturazione e lo sviluppo cognitivo e comportamentale.

#### Suicidio/pensieri suicidari o peggioramento clinico

La depressione è associata con un rischio elevato di pensieri suicidari, autolesionismo e suicidio (eventi correlati al suicidio). Questo rischio persiste fino alla 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 che mostrano un livello significativo di ideazioni suicidarie antecedenti il trattamento, presentano un rischio maggiore di pensieri suicidari o di tentativi suicidari e pertanto devono essere seguiti attentamente durante il trattamento. Inoltre, è possibile un aumento del rischio di comportamenti suicidari in giovani adulti.

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 e in seguito a correzioni della dose

I pazienti (e coloro che li assistono) devono essere informati riguardo della necessità di monitorare la comparsa di qualsiasi peggioramento clinico di comportamenti o pensieri suicidi e di cambiamenti insoliti del comportamento e chiedere immediatamente il consiglio medico se questi sintomi dovessero presentarsi.

Per quanto riguarda la possibilità di suicidio, specie all'inizio del trattamento, è bene fornire al paziente solo il minimo numero di compresse di MIRTAZAPINA ALTER in accordo con la buona gestione del paziente, al fine di ridurre il rischio di sovradosaggio.

## Depressione midollare

Durante il trattamento con MIRTAZAPINA ALTER, è stata segnalata depressione midollare, che si manifesta, di solito, sotto forma di granulocitopenia o agranulocitosi.

Agranulocitosi reversibile è stata segnalata, raramente, anche nel corso degli studi clinici con MIRTAZAPINA ALTER. Nel periodo successivo alla commercializzazione di MIRTAZAPINA ALTER, sono stati riportati casi rari di agranulocitosi, la maggior parte reversibili, ma in alcuni casi fatali. Casi fatali riguardano pazienti sopra i 65 anni di età. Il medico deve prestare particolare attenzione a sintomi quali febbre, mal di gola, stomatite od altri segni di infezione; quando questi si presentano, il trattamento deve essere interrotto e deve essere eseguito un esame emocromocitometrico completo.

## Ittero

Se compare ittero, il trattamento deve essere interrotto.

## Condizioni che richiedono controllo

E' necessario dosare accuratamente il farmaco e porre sotto stretto 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 ALTER deve essere utilizzato con cautela nei pazienti con 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 insufficienza renale lieve (clearance della creatinina < 80 ml/min) rispetto al gruppo di controllo;
- malattie cardiache quali difetti della conduzione, angina pectoris, infarto del miocardio recente; in questi casi debbono essere prese le normali precauzioni e la terapia concomitante deve essere attuata con accortezza;
- ipotensione;
- diabete mellito; nei pazienti con diabete, gli antidepressivi possono alterare il controllo glicemico. Il dosaggio dell'insulina e/o degli ipoglicemizzanti orali potrebbe avere bisogno di essere modificato ed è raccomandato un monitoraggio stretto.

Inoltre, come con altri antidepressivi, si deve tenere conto che:

- 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 viene trattata la fase depressiva di una psicosi maniaco-depressiva (come disturbo bipolare), essa si può trasformare in fase maniacale. I pazienti con una storia di mania/ipomania devono essere strettamente monitorati. La mirtazapina deve essere sospesa nei pazienti che entrano nella fase maniacale.
- sebbene MIRTAZAPINA ALTER non provochi dipendenza, l'esperienza successiva alla commercializzazione mostra che la brusca sospensione della somministrazione, dopo un lungo periodo di trattamento, può provocare talvolta sintomi da sospensione. La maggior parte di questi sintomi è lieve ed autolimitata. Tra i vari sintomi da sospensione, i più frequenti sono vertigini, agitazione, ansia, mal di testa, nausea. Benché essi siano stati riportati come sintomi da

sospensione, questi sintomi possono essere correlati alla malattia di base. Come consigliato nella sezione 4.2, si raccomanda di sospendere il trattamento con mirtazapina gradualmente.

- Cautela deve essere osservata nei pazienti con disturbi della minzione e ipertrofia prostatica e nei pazienti con glaucoma acuto ad angolo chiuso e ipertensione oculare (anche in questi casi la possibilità che si evidenzino problemi con Mirtazapina Alter è scarsa, poiché esso è dotato di un'attività anticolinergica molto debole).
- Acatisia/irrequietezza psicomotoria. L'uso di antidepressivi è stato associato allo sviluppo di acatisia, caratterizzata da irrequietezza soggettivamente spiacevole o stressante e dalla 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 della dose può essere dannoso.
- 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 paragrafo 4.5 e paragrafo 4.9). Si deve usare cautela quando Mirtazapina Alter viene prescritto 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 segnalata iponatriemia, probabilmente dovuta a inappropriata secrezione di ormone antidiuretico (SIADH).

Si deve prestare attenzione nei pazienti a rischio come i pazienti anziani o i pazienti trattati in concomitanza con medicinali noti per causare iponatriemia.

#### Sindrome serotoninergica

Interazione con farmaci serotoninergici: la sindrome serotoninergica può presentarsi quando gli inibitori selettivi del reuptake della serotonina (SSRIs) vengono somministrati in combinazione con altri farmaci serotoninergici (vedere paragrafo 4.5). Sintomi della sindrome serotoninergica possono essere ipertermia, rigidità, miocloni, 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. Si raccomanda cautela e un più stretto controllo clinico quando questi principi attivi vengono somministrati in associazione con la mirtazapina. Il trattamento con mirtazapina deve essere interrotto al manifestarsi di questi eventi 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 ALTER da solo (vedere paragrafo 4.8).

#### Persone anziane

Le persone anziane 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.

Informazioni importanti su alcuni eccipienti di MIRTAZAPINA ALTER:

**MIRTAZAPINA ALTER contiene lattosio.**

Pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit di Lapp lattasi o da malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questo medicinale.

## 4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'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. Nella situazione contraria, occorre attendere circa 2 settimane dalla fine della terapia con mirtazapina prima di iniziare la terapia con gli inibitori della MAO (vedere paragrafo 4.3). Inoltre, come con gli SSRI, la somministrazione concomitante di altre sostanze attive serotoninergiche (L-triptofano, triptani, tramadolo, linezolido, 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 questi principi attivi sono somministrati 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 (CNS). Pertanto, ai pazienti si deve consigliare di *evitare* l'assunzione di bevande alcoliche durante la terapia con mirtazapina.
- Mirtazapina, al dosaggio di 30 mg una volta al giorno, provoca un aumento lieve, ma statisticamente significativo dell'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 di 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 il doppio la *clearance* della mirtazapina, provocando una riduzione del 45-60% dei livelli plasmatici. Quando la carbamazepina o un altro induttore del metabolismo dei farmaci (quale rifampicina o fenitoina) viene somministrato contemporaneamente alla mirtazapina, può essere necessario aumentare la dose di quest'ultima. Se il trattamento con un induttore 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 plasmatico e dell'area sotto la curva (AUC) di mirtazapina approssimativamente del 40 e 50%, rispettivamente.
- 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%. Si deve prestare 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.
- In studi sulle interazioni *in vivo*, la mirtazapina non ha influenzato la farmacocinetica di risperidone o paroxetina (substrato CYP2D6), amitriptilina, o litio.
- Non sono stati osservati effetti clinici rilevanti o modificazioni della farmacocinetica nell'uomo, nel caso di somministrazione contemporanea di mirtazapina e litio.

## 4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

### Gravidanza

I dati limitati riguardanti l'uso della mirtazapina in donne in gravidanza non indicano un rischio aumentato di malformazioni congenite.

Gli studi condotti negli animali non hanno dimostrato effetti teratogeni o di tossicità riproduttiva di rilevanza clinica tuttavia è stata osservata tossicità evolutiva (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).

MIRTAZAPINA ALTER non deve essere impiegato durante la gravidanza a meno che non sia strettamente necessario, e soltanto dopo un'attenta valutazione clinica del rapporto rischio/beneficio. Deve essere prestata attenzione, quando si prescrive mirtazapina a donne in gravidanza. Qualora MIRTAZAPINA ALTER sia utilizzato sino al parto o poco prima del parto, è raccomandato un monitoraggio post-natale del neonato per valutare possibili effetti da sospensione.

#### Allattamento

Gli studi condotti su animali e i dati limitati rilevati sull'uomo hanno evidenziato che la mirtazapina è escreta nel latte materno solo in piccole quantità. La decisione di continuare/interrompere l'allattamento al seno o continuare/interrompere la terapia con MIRTAZAPINA ALTER deve basarsi sulla valutazione del beneficio dell'allattamento al seno per il bambino e del beneficio della terapia con MIRTAZAPINA ALTER per la donna.

#### Fertilità

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

### **4.7 EFFETTI SULLA CAPACITA' DI GUIDARE VEICOLI E SULL'USO DI MACCHINARI**

MIRTAZAPINA ALTER influenza poco o in maniera moderata la capacità di guidare veicoli e usare macchinari.

MIRTAZAPINA ALTER può ridurre la capacità di concentrazione e lo stato di vigilanza. I pazienti trattati con antidepressivi devono evitare lavori potenzialmente pericolosi che richiedono vigilanza e buona concentrazione, come guidare un veicolo a motore o usare macchinari.

### **4.8 EFFETTI INDESIDERATI**

I pazienti depressi manifestano un certo numero di sintomi che sono dovuti alla malattia stessa. E' pertanto difficile, talvolta, accertare quali sintomi siano espressione della malattia e quali il risultato del trattamento con MIRTAZAPINA ALTER.

Gli effetti indesiderati segnalati più comunemente, che si sono verificati in più del 5 % dei pazienti trattati con MIRTAZAPINA ALTER negli studi randomizzati e controllati con placebo (vedere sotto) sono sonnolenza, sedazione, bocca secca, aumento di peso, aumento dell'appetito, capogiri e affaticamento.

Gli effetti indesiderati di MIRTAZAPINA ALTER sono stati valutati in tutti gli studi randomizzati controllati con placebo condotti sui pazienti (compresi quelli con indicazioni diverse dalla depressione maggiore). La meta-analisi ha riguardato 20 studi, con una durata pianificata di trattamento fino a 12 settimane, con 1.501 pazienti (134 anni persona) trattati con dosi di mirtazapina fino a 60 mg e 850 pazienti (79 anni persona) trattati con placebo. Le fasi di estensione di questi studi sono state escluse per mantenere la comparabilità con il trattamento con placebo.

Nella tabella 1 è riportata l'incidenza per categoria degli effetti indesiderati che negli studi clinici si sono manifestati con una frequenza maggiore, statisticamente significativa, durante il trattamento con MIRTAZAPINA ALTER rispetto al trattamento con placebo, e in aggiunta gli effetti indesiderati riferiti spontaneamente. La frequenza degli effetti indesiderati emersa dalle segnalazioni spontanee è basata sul tasso di segnalazione di tali eventi negli studi clinici. La frequenza degli effetti indesiderati 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. Effetti indesiderati di MIRTAZAPINA ALTER

Classificazioni per sistemi e organi	Molto comuni (≥1/10)	Comuni (da ≥1/100 a <1/10)	Non comuni (da ≥1/1000 a <1/100)	Rari (da ≥1/10.000 a <1/1000)	Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)
Patologie del sistema emolinfopoietico					Depressione midollare (granulocitopenia, agranulocitosi, anemia aplastica, trombocitopenia), eosinofilia
Patologie endocrine					Secrezione inappropriata dell'ormone antidiuretico
Disturbi del metabolismo e della nutrizione		Aumento dell'appetito <sup>(1)</sup> Aumento di peso <sup>(1)</sup>			Iponatriemia
Disturbi psichiatrici		Sogni anomali, confusione, ansia <sup>(2),(5)</sup> , insonnia <sup>(3),(5)</sup>	Incubi, mania, agitazione <sup>(2)</sup> , allucinazioni, irrequietezza psicomotoria (incluse acatisia, ipercinesia)	Aggressività	Pensieri suicidi <sup>(6)</sup> comportamento suicida <sup>(6)</sup>
Patologie del sistema nervoso	Sonnolenza <sup>(1),(4)</sup> Sedazione <sup>(1),(4)</sup> cefalea <sup>(2)</sup>	Letargia <sup>(1)</sup> capogiro, tremore	Parestesia <sup>(2)</sup> Sindrome delle gambe senza riposo Sincope	Mioclono	Convulsioni, sindrome serotoninergica, parestesia orale, disartria
Patologie vascolari		Ipotensione (ortostatica)	Ipotensione <sup>(2)</sup>		
Patologie gastrointestinali	Bocca secca	Nausea <sup>(3)</sup> Diarrea <sup>(2)</sup> Vomito <sup>(2)</sup> Costipazione <sup>(1)</sup>	Ipoestesia orale	Pacreatite	Edema orale Aumento della salivazione
Patologie epatobiliari				Aumento dei livelli sierici delle transaminasi	
Patologie della cute e del tessuto		Esantema <sup>(2)</sup>			Sindrome di Stevens-Johnson,

<b>sottocutaneo</b>					dermatite bollosa, eritema multiforme, necrolisi epidermica tossica
<b>Patologie del sistema muscolo scheletrico e del tessuto connettivo</b>		Artralgia/mialgia Dolore dorsale <sup>(1)</sup>			Rabdomiolisi
<b>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</b>		Edema periferico <sup>(1)</sup> Affaticamento			Sonnambulismo edema esteso, edema localizzato
<b>Patologie renali ed urinarie</b>					Ritenzione urinaria
<b>Esami diagnostici</b>					Aumento della creatinasi

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

(2) Negli studi clinici questi eventi si sono manifestati con una frequenza maggiore, ma non statisticamente significativa, nel corso del trattamento con MIRTAZAPINA ALTER rispetto al trattamento con placebo.

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

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

(5) Il trattamento con antidepressivi in genere può determinare l'insorgenza o il peggioramento di ansia e insonnia (che possono essere sintomi di depressione). Nel corso del trattamento con mirtazapina sono stati riferiti sviluppo o peggioramento di ansia e insonnia.

(6) Casi di ideazione suicida e comportamenti suicidi sono stati segnalati durante la terapia con mirtazapina o subito dopo l'interruzione del trattamento (vedere paragrafo 4.4).

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

#### Popolazione pediatrica:

In studi clinici nei bambini sono stati osservati comunemente i seguenti eventi avversi: aumento di peso, orticaria e ipertrigliceridemia (vedere anche paragrafo 5.1).

#### **Segnalazione delle reazioni avverse sospette**

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio



del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo: [www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili](http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili).

#### 4.9 Sovradosaggio

L'attuale esperienza relativa al sovradosaggio con MIRTAZAPINA ALTER da solo 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.

I casi di sovradosaggio debbono essere trattati con appropriata terapia sintomatica e di sostegno delle funzioni vitali. Si deve inoltre considerare la somministrazione di carbone attivo o la lavanda gastrica.

### 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

#### 5.1 PROPRIETÀ FARMACODINAMICHE

Categoria farmacoterapeutica: Antidepressivi

Codice ATC: N06AX11

##### Meccanismo d'azione

La mirtazapina è un  $\alpha_2$ -antagonista attivo centralmente a livello presinaptico, capace di indurre un aumento della neurotrasmissione noradrenergica e serotoninergica centrale. L'aumento della neurotrasmissione serotoninergica è specificatamente mediato dai recettori 5-HT<sub>1</sub>, poiché i recettori 5-HT<sub>2</sub> e 5-HT<sub>3</sub> vengono bloccati dalla mirtazapina. Si presume che entrambi gli enantiomeri della mirtazapina contribuiscano all'attività antidepressiva, bloccando, l'enantiomero S(+) i recettori alfa<sub>2</sub> e 5-HT<sub>2</sub> e l'enantiomero R(-) i recettori 5-HT<sub>3</sub>.

##### Efficacia e sicurezza clinica

L'attività antagonista della mirtazapina verso i recettori H<sub>1</sub>-istaminergici è responsabile delle sue proprietà sedative.

La mirtazapina è sprovvista di attività anticolinergica e, alle dosi terapeutiche, praticamente ha solamente effetti limitati (es. ipotensione ortostatica) sul sistema cardiovascolare.

##### Popolazione pediatrica

Due studi randomizzati, in doppio cieco, controllati con placebo, in bambini di età compresa tra i 7 e i 18 anni con disturbi depressivi maggiori (n= 259) utilizzando una dose flessibile per le prime 4 settimane (15 – 45 mg di mirtazapina) seguiti 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 sugli endpoints primari e su tutti i secondari. E' stato osservato un significativo aumento di peso ( $\geq 7\%$ ) nel 48,8% dei pazienti trattati con mirtazapina rispetto al 5,7% dei soggetti trattati con placebo. Sono stati osservati comunemente anche orticaria (11,8% vs 6,8%) e ipertrigliceridemia (2,9% vs 0%).

#### 5.2 PROPRIETÀ FARMACOCINETICHE

##### Assorbimento

Dopo somministrazione orale di MIRTAZAPINA ALTER, il principio attivo mirtazapina viene assorbito bene e rapidamente (biodisponibilità circa 50%); il picco dei livelli plasmatici viene raggiunto dopo circa 2 ore.

##### Distribuzione

Il legame della mirtazapina con le proteine plasmatiche è dell'85% circa. l'emivita media di eliminazione è di 20-40 ore; occasionalmente è stata osservata una emivita più lunga, fino a 65 ore, e - nei giovani - più breve. L'emivita di eliminazione è sufficiente a giustificare il trattamento con dosaggio unico giornaliero.

Lo stato stazionario (steady state) 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. L'assunzione di cibo non influenza la farmacocinetica della mirtazapina.

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

#### 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 degli N-demetil e N-ossido-metaboliti. Il metabolita demetilato è farmacologicamente attivo e sembra abbia lo stesso profilo del composto dal quale deriva.

#### Popolazioni speciali

La clearance della mirtazapina può risultare ridotta, in conseguenza di un'insufficienza renale od epatica.

### **5.5 DATI PRECLINICI DI SICUREZZA**

Dati preclinici basati su studi convenzionali di sicurezza farmacologica, tossicità a dosi ripetute, carcinogenicità, genotossicità o tossicità riproduttiva non rivelano particolare rischio per l'uomo.

La mirtazapina non ha indotto effetti clinici di rilievo negli studi sulla sicurezza dopo trattamento cronico, condotti nel ratto o nel cane.

Negli studi di tossicità riproduttiva, condotti nel ratto e nel coniglio, non è stato osservato alcun effetto teratogeno. A dosi elevate è stato osservato un aumento dell'aborto dopo l'impianto, diminuzione del peso del neonato e una diminuzione 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 carcinogenesi nel topo, sono considerate risposte specie-specifiche non genotossiche associate al trattamento a lungo termine con dosi elevate di induttori degli enzimi epatici.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

#### nucleo:

amido pregelatinizzato

ipromellosa

magnesio stearato

silice colloidale anidra

lattosio monoidrato

#### rivestimento:

ipromellosa

titanio diossido (E 171)

glicerolo triacetato.

### **6.2 INCOMPATIBILITÀ**

Non pertinente.

### **6.3 PERIODO DI VALIDITÀ**

3 anni.

### **6.4 PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

Conservare nella confezione originale per proteggerlo dalla luce e dall'umidità.

### **6.5 NATURA E CONTENUTO DEL CONTENITORE**

Astuccio di cartone contenente 30 compresse in blister.

### **6.6 PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO E LA MANIPOLAZIONE**

Nessuna istruzione particolare.

### **7. TITOLARE DELL' AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO (A.I.C.)**

Laboratori Alter S.r.l.

Via Egadi, 7 - 20144 Milano

### **8. NUMERO DELL' AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

30 compresse 30 mg N. AIC 036854014

### **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELLA AUTORIZZAZIONE**

Luglio 2009/ Giugno 2015

### **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**