

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

MIRTAZAPINA ACTAVIS 15 mg compresse orodispersibili

MIRTAZAPINA ACTAVIS 30 mg compresse orodispersibili

MIRTAZAPINA ACTAVIS 45 mg compresse orodispersibili

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni MIRTAZAPINA ACTAVIS 15 mg compressa orodispersibile contiene 15 mg di mirtazapina.

Ogni MIRTAZAPINA ACTAVIS 30 mg compressa orodispersibile contiene 30 mg di mirtazapina.

Ogni MIRTAZAPINA ACTAVIS 45 mg compressa orodispersibile contiene 45 mg di mirtazapina.

Eccipienti con effetto noto:

Ogni MIRTAZAPINA ACTAVIS 15 mg compressa orodispersibile contiene 6 mg di aspartame

Ogni MIRTAZAPINA ACTAVIS 30 mg compressa orodispersibile contiene 12 mg di aspartame

Ogni MIRTAZAPINA ACTAVIS 45 mg compressa orodispersibile contiene 18 mg di aspartame

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

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse orodispersibili.

Compresse da 15 mg: bianche o biancastre, rotonde, con diametro di 8 mm, biconvesse, non rivestite marcate con M1.

Compresse da 30 mg: bianche o biancastre, rotonde, con diametro di 10 mm, biconvesse, non rivestite marcate con M2.

Compresse da 45 mg: bianche o biancastre, rotonde, con diametro di 12 mm, biconvesse, non rivestite marcate con M4.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento di episodi di depressione maggiore.

MIRTAZAPINA ACTAVIS è indicata 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.

#### Anziani

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

#### Popolazione pediatrica

MIRTAZAPINA ACTAVIS non deve essere usato nei bambini e negli adolescenti sotto i 18 anni poiché l'efficacia non è stata dimostrata in due studi clinici a breve termine (vedere paragrafo 5.1) e anche per motivi di sicurezza (vedere paragrafo 4.4 , 4.8 e 5.1)

#### Compromissione renale

La clearance della mirtazapina può risultare ridotta nei pazienti con danno 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 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).

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

I pazienti affetti da depressione devono essere trattati per un periodo sufficiente di tempo di almeno 6 mesi per assicurare il sollievo dai sintomi.

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

#### Modo di somministrazione:

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

### **4.3 Controindicazioni**

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

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

#### Popolazione pediatrica

Mirtazapina non deve essere usata per trattare bambini e adolescenti sotto i 18 anni di età. Comportamenti suicidari (tentativi di suicidio e ideazione suicidaria) e ostilità (essenzialmente aggressività, comportamento di opposizione e collera) sono stati osservati con maggiore frequenza negli studi clinici effettuati su bambini e adolescenti trattati con antidepressivi rispetto a quelli trattati con placebo. Qualora, in base ad esigenze mediche, debba essere presa la decisione di effettuare comunque il trattamento, il paziente deve essere sorvegliato attentamente per escludere la comparsa di sintomi suicidari. Inoltre, non sono disponibili i dati

sulla sicurezza a lungo termine per i bambini e gli adolescenti relativi a crescita, maturazione e sviluppo cognitivo e comportamentale.

#### Suicidio/pensieri suicidari o peggioramento clinico

La depressione si associa a un rischio elevato di pensieri suicidari, autolesionismo e suicidio (eventi correlati al suicidio). Questo rischio persiste fino al conseguimento di una significativa remissione. Poiché il miglioramento può non avvenire durante le primissime settimane o più di trattamento, i pazienti devono essere seguiti attentamente fino al miglioramento. Secondo l'esperienza clinica generale, il rischio di suicidio può aumentare nelle prime fasi del miglioramento.

Pazienti con anamnesi positiva di eventi correlati al suicidio, o con un livello significativo di ideazioni suicidarie antecedente il trattamento, presentano un rischio maggiore di pensieri suicidari o di tentativi suicidari 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 e in seguito a correzioni della dose. I pazienti (e coloro che li assistono) devono essere informati riguardo la necessità di monitorare la comparsa di qualsiasi peggioramento clinico, di comportamenti o ideazioni suicidari e di cambiamenti insoliti del comportamento e di chiedere immediatamente il consiglio medico se questi sintomi dovessero presentarsi.

Per quanto riguarda la possibilità di suicidio, specie all'inizio del trattamento, è bene fornire al paziente solo una quantità ridotta di mirtazapina compresse orodispersibili.

#### Depressione midollare

Durante il trattamento con mirtazapina è stata segnalata depressione midollare, che si manifesta, di solito, sotto forma di granulocitopenia o agranulocitosi. Agranulocitosi reversibile è stata segnalata, raramente, anche nel corso degli studi clinici con mirtazapina. Nel periodo successivo alla commercializzazione di mirtazapina sono stati riferiti casi rarissimi di agranulocitosi, la maggior parte reversibili, ma in alcuni casi fatali. Casi fatali hanno interessato prevalentemente pazienti di età superiore a 65 anni. Il medico deve prestare particolare attenzione a sintomi quali febbre, mal di gola, stomatite o altri segni di infezione; quando questi si presentano, il trattamento deve essere interrotto e deve essere eseguito un esame emocromocitometrico completo.

#### Ittero

Il trattamento deve essere interrotto se compare ittero.

#### Condizioni che richiedono supervisione

È necessario dosare accuratamente il farmaco e porre sotto stretto e regolare controllo i pazienti con:

- epilessia e sindrome cerebrale organica: benché l'esperienza clinica evidenzia che raramente si verificano attacchi epilettici nei pazienti trattati con mirtazapina, così come con altri antidepressivi, la mirtazapina deve essere utilizzata 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  $\leq$  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 adottate le normali precauzioni e la terapia concomitante deve essere attuata con accortezza.
- ipotensione.
- diabete mellito; nei pazienti con diabete, gli antidepressivi possono alterare il controllo glicemico. Il dosaggio dell'insulina e/o degli ipoglicemizzanti orali potrebbe avere bisogno di essere modificato ed è raccomandato un monitoraggio stretto.

Inoltre, come con altri antidepressivi, si deve tenere conto delle seguenti circostanze:

- Quando gli antidepressivi sono somministrati a pazienti con schizofrenia o altri disturbi psicotici, si può verificare un peggioramento dei sintomi psicotici; 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 sospensione della somministrazione, dopo un lungo periodo di trattamento, può provocare talvolta sintomi da sospensione. La maggior parte di questi sintomi è lieve e autolimitata. Tra i vari sintomi da sospensione, i più frequenti sono vertigini, agitazione, ansia, cefalea, nausea. Benché siano stati riferiti come sintomi da sospensione, questi sintomi possono essere correlati alla malattia di base. Come consigliato nel paragrafo 4.2, si raccomanda di sospendere il trattamento con mirtazapina gradualmente.
- Cautela deve essere osservata nei pazienti con disturbi della minzione e ipertrofia prostatica e nei pazienti con glaucoma acuto ad angolo chiuso e ipertensione oculare (anche in questi casi la possibilità che si evidenzino problemi con mirtazapina 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 potrebbe peggiorare la sintomatologia.

#### 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 del reuptake della serotonina (SSRI) vengono somministrati in combinazione con altri farmaci serotoninergici (vedere paragrafo 4.5). Sintomi della sindrome serotoninergica possono essere ipertermia, rigidità, mioclono, instabilità 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. Quando questi principi attivi vengono combinati con mirtazapina, si raccomanda cautela e un più attento monitoraggio clinico. Il trattamento con mirtazapina deve essere sospeso se tali eventi accadono e deve essere intrapreso un trattamento sintomatico.

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).

#### Pazienti 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 ACTAVIS contiene aspartame, una fonte di fenilalanina. Può essere nocivo per pazienti con fenilchetonuria.

### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di 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. E, allo stesso modo, devono passare circa due settimane prima di trattare con gli inibitori delle MAO i pazienti in terapia con mirtazapina (vedere paragrafo 4.3). Inoltre, come con gli SSRI, la somministrazione concomitante di altre sostanze attive serotoninergiche (L-triptofano, triptani, tramadolo, linezolido, 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.

#### 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 somministrato contemporaneamente alla mirtazapina, può essere necessario aumentare la dose di quest'ultima. Se il trattamento con un medicinale di questo tipo viene interrotto, può essere necessario ridurre la dose di mirtazapina.

- La somministrazione concomitante del ketoconazolo, potente inibitore del CYP3A4, ha aumentato i livelli di picco plasmatici e dell'area sottesa alla curva (AUC) di mirtazapina rispettivamente del 40 e del 50 % circa.
- Quando la cimetidina (debole inibitore di CYP1A2, CYP2D6 e CYP3A4) viene somministrata assieme alla mirtazapina, la concentrazione plasmatica media di mirtazapina può aumentare di oltre il 50%. Deve essere adottata cautela e può essere necessario ridurre la dose, quando la mirtazapina è somministrata contemporaneamente a potenti inibitori del CYP3A4, inibitori dell'HIV 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.

#### **4.6 Fertilità, gravidanza ed 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'assunzione di SSRI in gravidanza, in particolare in fase avanzata, può aumentare il rischio di ipertensione polmonare persistente del neonato. Sebbene nessuno studio abbia valutato l'associazione dell'ipertensione polmonare persistente del neonato al trattamento con la mirtazapina, questo rischio potenziale non può essere escluso considerando il meccanismo di azione correlato (aumento delle concentrazioni di serotonina).

Deve essere prestata attenzione, quando si prescrive mirtazapina a donne in gravidanza. Se mirtazapina è utilizzata sino al parto o sospesa immediatamente prima, si raccomanda 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 della mirtazapina nel latte materno solo in quantità molto piccole. La decisione se continuare/interrompere l'allattamento al seno o continuare/interrompere la terapia con mirtazapina deve essere fatta prendendo in considerazione il beneficio dell'allattamento al seno per il bambino ed il beneficio della terapia con mirtazapina per la donna.

#### **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 mirtazapina.

Le reazioni avverse riferite più frequentemente, che si sono verificate in più del 5 % dei pazienti trattati con mirtazapina negli studi randomizzati e controllati con placebo (vedere

sotto) sono sonnolenza, sedazione, secchezza delle fauci, aumento di peso, aumento dell'appetito, capogiri e affaticamento.

Gli effetti indesiderati di mirtazapina sono stati valutati in tutti gli studi randomizzati controllati con placebo condotti sui pazienti (compresi quelli con indicazioni diverse dalla depressione maggiore). La meta-analisi ha riguardato 20 studi, con una durata pianificata di trattamento di un massimo di 12 settimane, con 1501 pazienti (134 anni persona) trattati con dosi di mirtazapina fino a 60 mg e 850 pazienti (79 anni persona) trattati con placebo. Le fasi di estensione di questi studi sono state escluse per mantenere la raffrontabilità con il trattamento con placebo.

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 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 siano stati osservati casi con mirtazapina negli studi randomizzati controllati verso placebo è stata classificata come "non nota".

**Tabella 1. Reazioni avverse di MIRTAZAPINA ACTAVIS**

Classificazione per sistemi e organi	Molto comuni (≥ 1/10)	Comuni (≥ 1/100, <1/10)	Non comuni (≥ 1/1000, <1/100)	Rari (≥ 1/1000, <1/10000)	Frequenza non nota
<b>Esami diagnostici</b>	Aumento di peso <sup>1</sup>				
<b>Patologie del sistema emolinfopoietico</b>					<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Depressione e midollare (granulocitopenia, agranulocitosi, anemia aplastica, trombocitopenia)</li> <li>▪ Eosinofilia</li> </ul>
<b>Patologie del sistema nervoso</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Sonnolenza<sup>1,4</sup></li> <li>▪ Sedazione<sup>1,4</sup></li> <li>▪ Cefalea<sup>2</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Letargia<sup>1</sup></li> <li>▪ Capogiro</li> <li>▪ Tremore</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Parestesia<sup>2</sup></li> <li>▪ Sindrome delle gambe senza riposo</li> <li>▪ Sincope</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Mioclono</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Convulsioni</li> <li>▪ Sindrome serotoninergica</li> <li>▪ Parestesia orale</li> <li>▪ Disartria</li> </ul>
<b>Patologie gastrointestinali</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Secchezza delle fauci</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Nausea<sup>3</sup></li> <li>▪ Diarrea<sup>2</sup></li> <li>▪ Vomito<sup>2</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Ipoestesia orale</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Pancreatite</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Edema orale</li> <li>▪ Salivazione aumentata</li> </ul>
<b>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</b>		<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Esantema<sup>2</sup></li> </ul>			<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Sindrome di Steven Johnson</li> <li>▪ Dermatite bollosa</li> <li>▪ Eritema</li> </ul>

					<ul style="list-style-type: none"> <li>multiforme</li> <li>Necrolisi epidermica tossica</li> </ul>
<b>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</b>		<ul style="list-style-type: none"> <li>Artralgia</li> <li>Mialgia</li> <li>Dolore dorsale<sup>1</sup></li> </ul>			
<b>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Aumento dell'appetito<sup>1</sup></li> </ul>				<ul style="list-style-type: none"> <li>Iponatriemia</li> </ul>
<b>Patologie vascolari</b>		<ul style="list-style-type: none"> <li>Ipotensione ortostatica</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ipotensione<sup>2</sup></li> </ul>		
<b>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</b>		<ul style="list-style-type: none"> <li>Edema periferico<sup>1</sup></li> <li>Affaticamento</li> </ul>			<ul style="list-style-type: none"> <li>Sonnambulismo</li> </ul>
<b>Patologie epatobiliari</b>				<ul style="list-style-type: none"> <li>Aumento dell'attività delle transaminasi sieriche</li> </ul>	
<b>Disturbi psichiatrici</b>		<ul style="list-style-type: none"> <li>Sogni anomali</li> <li>Confusione</li> <li>Ansia<sup>2,5</sup></li> <li>Insonnia<sup>3,5</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Incubi<sup>2</sup></li> <li>Mania</li> <li>Agitazione<sup>2</sup></li> <li>Allucinazioni</li> <li>Irrequietezza psicomotoria (includendo acatisia, ipercinesia)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Aggressività</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ideazioni suicidarie<sup>6</sup></li> <li>Comportamento suicidario<sup>6</sup></li> </ul>
<b>Patologie endocrine</b>					<ul style="list-style-type: none"> <li>Secrezione inappropriata di ormone antidiuretico</li> </ul>

<sup>1</sup>Negli studi clinici questi eventi si sono manifestati con una frequenza maggiore, statisticamente significativa, nel corso del trattamento con mirtazapina rispetto al trattamento con placebo.

<sup>2</sup>Negli studi clinici questi eventi si sono manifestati con una frequenza maggiore, ma non statisticamente significativa, nel corso del trattamento con mirtazapina rispetto al trattamento con placebo.

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

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

<sup>5</sup>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.

<sup>6</sup>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 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 mirtazapina rispetto al placebo).

### *Popolazione pediatrica*

Le seguenti reazioni avverse sono state osservate comunemente negli studi clinici in bambini: aumento di peso, orticaria e ipertrigliceridemia (vedere anche paragrafo 5.1).

### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo [www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili](http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili).

## **4.9 Sovradosaggio**

L'attuale esperienza relativa al sovradosaggio con mirtazapina 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 devono 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. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: altri antidepressivi, codice ATC: N06AX11

#### Meccanismo d'azione

La mirtazapina è un  $\alpha_2$ -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-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  $\alpha_2$  e 5-HT<sub>2</sub> e l'enantiomero R(-) i recettori 5-HT<sub>3</sub>.

L'attività antagonista della mirtazapina verso i recettori H<sub>1</sub>-istaminergici è responsabile delle sue proprietà sedative. La mirtazapina è pressoché priva di attività anticolinergica e, alle dosi terapeutiche, non ha praticamente effetti sul sistema cardiovascolare.

### *Popolazione pediatrica*

Due studi clinici randomizzati, in doppio cieco, controllati con placebo in bambini di età compresa tra i 7 e i 18 anni con disturbi di depressione maggiore (n=259) che hanno usato una dose flessibile per 4 settimane (15 – 45 mg) seguita da una dose fissa (15, 30 o 45 mg di mirtazapina) per ulteriori 4 settimane non è riuscito a dimostrare differenze significative tra mirtazapina e placebo verso l'endpoint primario e secondario.

Un significativo aumento di peso (> 7%) è stato osservato nel 48,8% dei soggetti trattati con mirtazapina rispetto al 5,7% dei soggetti trattati con placebo. Sono stati comunemente osservati anche orticaria (11,8% vs 6,8%) e ipertrigliceridemia (2,9% vs 0,0%).

### **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.

#### Distribuzione

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

#### Eliminazione

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.

#### Linearità/Non linearità

Lo stato stazionario è raggiunto dopo 3-4 giorni, dopo i quali non vi è ulteriore accumulo. Nell'intervallo di dosi raccomandato, la mirtazapina mostra una farmacocinetica lineare. L'assunzione di cibo non influenza la farmacocinetica della mirtazapina.

#### Biotrasformazione

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

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 safety pharmacology, tossicità a dosi ripetute, potenziale cancerogeno o genotossicità. 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**

Mannitolo  
Cellulosa microcristallina  
Magnesio carbonato pesante  
Idrossipropilcellulosa a bassa sostituzione  
Crospovidone (Poliplasdone XL-10)  
Silice colloidale anidra  
L-metionina

Cellulosa microcristallina e gomma di Guar (Avicel CE-15)  
Aspartame (E951)  
Aroma di arancio  
Magnesio stearato

## 6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

## 6.3 Periodo di validità

2 anni

## 6.4 Speciali precauzioni per la conservazione

Blister: Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità e dalla luce.

Contenitore: conservare nel contenitore originale e tenerlo ben chiuso per tenerlo al riparo dalla luce e umidità.

## 6.5 Natura e contenuto della contenitore

Confezioni:

Blister Al/Al:

Confezioni: 6, 18, 30, 48, 90, 96, 180 (confezione ospedaliera 18 x10) compresse.

Blister Al/Al perforato a singole dosi, con apertura a strappo:

Confezioni: 6, 18, 30, 48, 90, 96, 180 (confezione ospedaliera 18 x10) compresse.

Flacone in polipropilene o in HDPE con capsula di chiusura LDPE o LDPE/HDPE ed essiccante:

Confezioni: 50 e 100 compresse

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

## 6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare.

## 7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALLA IMMISSIONE IN COMMERCIO

ACTAVIS Group PTC ehf, Reykjavíkurvegi 76-78, 220 Hafnarfjörður (Islanda)

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

MIRTAZAPINA ACTAVIS 15 mg compresse orodispersibili – 6 compresse in blister Al/Al AIC n.	037969019
MIRTAZAPINA ACTAVIS 15 mg compresse orodispersibili – 18 compresse in blister Al/Al AIC n.	037969021
MIRTAZAPINA ACTAVIS 15 mg compresse orodispersibili – 30 compresse in blister Al/Al AIC n.	037969033
MIRTAZAPINA ACTAVIS 15 mg compresse orodispersibili – 48 compresse in blister Al/Al AIC n.	037969045
MIRTAZAPINA ACTAVIS 15 mg compresse orodispersibili – 90 compresse in blister Al/Al AIC n.	037969058
MIRTAZAPINA ACTAVIS 15 mg compresse orodispersibili – 96 compresse in blister Al/Al AIC n.	037969060
MIRTAZAPINA ACTAVIS 15 mg compresse orodispersibili – 180 compresse in blister Al/Al AIC n.	037969072
MIRTAZAPINA ACTAVIS 15 mg compresse orodispersibili – 6x1 compresse in blister Al/Al AIC n.	037969084
MIRTAZAPINA ACTAVIS 15 mg compresse orodispersibili – 18x1 compresse in blister Al/Al AIC n.	037969096
MIRTAZAPINA ACTAVIS 15 mg compresse orodispersibili – 30x1 compresse in blister Al/Al AIC n.	037969108
MIRTAZAPINA ACTAVIS 15 mg compresse orodispersibili – 48x1 compresse in blister Al/Al AIC n.	037969110
MIRTAZAPINA ACTAVIS 15 mg compresse orodispersibili – 90x1 compresse in blister Al/Al AIC n.	037969122

MIRTAZAPINA ACTAVIS 15 mg compresse orodispersibili – 96x1 compresse in blister Al/Al AIC n. 037969134  
MIRTAZAPINA ACTAVIS 15 mg compresse orodispersibili – 180x1 compresse in blister Al/Al AIC n. 037969146  
MIRTAZAPINA ACTAVIS 15 mg compresse orodispersibili – 50 compresse in contenitore PP AIC n. 037969159  
MIRTAZAPINA ACTAVIS 15 mg compresse orodispersibili – 100 compresse in contenitore PP AIC n. 037969161  
MIRTAZAPINA ACTAVIS 15 mg compresse orodispersibili – 50 compresse in contenitore Hdpe AIC n. 037969173  
MIRTAZAPINA ACTAVIS 15 mg compresse orodispersibili – 100 compresse in contenitore Hdpe AIC n. 037969185  
MIRTAZAPINA ACTAVIS 30 mg compresse orodispersibili – 6 compresse in blister Al/Al AIC n. 037969197  
MIRTAZAPINA ACTAVIS 30 mg compresse orodispersibili – 18 compresse in blister Al/Al AIC n. 037969209  
MIRTAZAPINA ACTAVIS 30 mg compresse orodispersibili – 30 compresse in blister Al/Al AIC n. 037969211  
MIRTAZAPINA ACTAVIS 30 mg compresse orodispersibili – 48 compresse in blister Al/Al AIC n. 037969223  
MIRTAZAPINA ACTAVIS 30 mg compresse orodispersibili – 90 compresse in blister Al/Al AIC n. 037969235  
MIRTAZAPINA ACTAVIS 30 mg compresse orodispersibili – 96 compresse in blister Al/Al AIC n. 037969247  
MIRTAZAPINA ACTAVIS 30 mg compresse orodispersibili – 180 compresse in blister Al/Al AIC n. 037969250  
MIRTAZAPINA ACTAVIS 30 mg compresse orodispersibili – 6x1 compresse in blister Al/Al AIC n. 037969262  
MIRTAZAPINA ACTAVIS 30 mg compresse orodispersibili – 18x1 compresse in blister Al/Al AIC n. 037969274  
MIRTAZAPINA ACTAVIS 30 mg compresse orodispersibili – 30x1 compresse in blister Al/Al AIC n. 037969286  
MIRTAZAPINA ACTAVIS 30 mg compresse orodispersibili – 48x1 compresse in blister Al/Al AIC n. 037969298  
MIRTAZAPINA ACTAVIS 30 mg compresse orodispersibili – 90x1 compresse in blister Al/Al AIC n. 037969300  
MIRTAZAPINA ACTAVIS 30 mg compresse orodispersibili – 96x1 compresse in blister Al/Al AIC n. 037969312  
MIRTAZAPINA ACTAVIS 30 mg compresse orodispersibili – 180x1 compresse in blister Al/Al AIC n. 037969324  
MIRTAZAPINA ACTAVIS 30 mg compresse orodispersibili – 50 compresse in contenitore PP AIC n. 037969336  
MIRTAZAPINA ACTAVIS 30 mg compresse orodispersibili – 100 compresse in contenitore PP AIC n. 037969348  
MIRTAZAPINA ACTAVIS 30 mg compresse orodispersibili – 50 compresse in contenitore Hdpe AIC n. 037969351  
MIRTAZAPINA ACTAVIS 30 mg compresse orodispersibili – 100 compresse in contenitore Hdpe AIC n. 037969363  
MIRTAZAPINA ACTAVIS 45 mg compresse orodispersibili – 6 compresse in blister Al/Al AIC n. 037969375  
MIRTAZAPINA ACTAVIS 45 mg compresse orodispersibili – 18 compresse in blister Al/Al AIC n. 037969387  
MIRTAZAPINA ACTAVIS 45 mg compresse orodispersibili – 30 compresse in blister Al/Al AIC n. 037969399  
MIRTAZAPINA ACTAVIS 45 mg compresse orodispersibili – 48 compresse in blister Al/Al AIC n. 037969401  
MIRTAZAPINA ACTAVIS 45 mg compresse orodispersibili – 90 compresse in blister Al/Al AIC n. 037969413  
MIRTAZAPINA ACTAVIS 45 mg compresse orodispersibili – 96 compresse in blister Al/Al AIC n. 037969425  
MIRTAZAPINA ACTAVIS 45 mg compresse orodispersibili – 180 compresse in blister Al/Al AIC n. 037969437  
MIRTAZAPINA ACTAVIS 45 mg compresse orodispersibili – 6x1 compresse in blister Al/Al AIC n. 037969449  
MIRTAZAPINA ACTAVIS 45 mg compresse orodispersibili – 18x1 compresse in blister Al/Al AIC n. 037969452  
MIRTAZAPINA ACTAVIS 45 mg compresse orodispersibili – 30x1 compresse in blister Al/Al AIC n. 037969464  
MIRTAZAPINA ACTAVIS 45 mg compresse orodispersibili – 48x1 compresse in blister Al/Al AIC n. 037969476  
MIRTAZAPINA ACTAVIS 45 mg compresse orodispersibili – 90x1 compresse in blister Al/Al AIC n. 037969488  
MIRTAZAPINA ACTAVIS 45 mg compresse orodispersibili – 96x1 compresse in blister Al/Al AIC n. 037969490  
MIRTAZAPINA ACTAVIS 45 mg compresse orodispersibili – 180x1 compresse in blister Al/Al AIC n. 037969502  
MIRTAZAPINA ACTAVIS 45 mg compresse orodispersibili – 50 compresse in contenitore PP AIC n. 037969514  
MIRTAZAPINA ACTAVIS 45 mg compresse orodispersibili – 100 compresse in contenitore PP AIC n. 037969526  
MIRTAZAPINA ACTAVIS 45 mg compresse orodispersibili – 50 compresse in contenitore Hdpe AIC n. 037969538  
MIRTAZAPINA ACTAVIS 45 mg compresse orodispersibili – 100 compresse in contenitore Hdpe AIC n. 037969540

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

Data della prima Autorizzazione: 14.02.2008

Data del rinnovo più recente: 22.09.2012

## 10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco