

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Mirtazapina Aurobindo Pharma Italia 30 mg compresse rivestite con film.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa rivestita con film contiene 30 mg di mirtazapina.

Eccipienti con effetto noto:

Ogni Mirtazapina Aurobindo Pharma Italia 30 mg compresse rivestite con film contiene 204 mg di lattosio (come monoidrato).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film.

Mirtazapina 30 mg compresse rivestite con film sono compresse bruno-rossastro, biconvesse, a forma di capsula con una linea di frattura tra "0" e "9" inciso su un lato e "A" sull'altro lato.

La compressa può essere divisa in dosi uguali.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Le compresse di Mirtazapina sono indicate per il trattamento degli episodi di depressione maggiore

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Adulti

La dose giornaliera efficace è normalmente di 15-45 mg; la dose iniziale è di 15 o 30 mg. Generalmente mirtazapina inizia ad avere effetto dopo 1-2 settimane di trattamento. Il trattamento con una dose adeguata deve dar esito a una risposta positiva entro 2-4 settimane. In caso di risposta insufficiente la dose può essere aumentata fino alla dose massima. Se non vi è risposta entro altre 2-4 settimane, il trattamento deve essere interrotto.

Persone anziane

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

Popolazione pediatrica

Mirtazapina non deve essere utilizzata nei bambini e adolescenti al di sotto dei 18 anni di età dato che non è stata dimostrata l'efficacia in due studi clinici a breve termine (vedere paragrafo 5.1) e per motivi di sicurezza (vedere sezioni 4.4, 4.8 e 5.1).

Insufficienza renale

La clearance della mirtazapina può diminuire in pazienti con insufficienza renale da moderata a severa (clearance della creatinine < 40 ml/min). Ciò deve essere tenuto in considerazione quando si prescrive Mirtazapina a queste categorie di pazienti (vedere paragrafo 4.4).

Insufficienza epatica

La clearance della mirtazapina può essere diminuita in pazienti con insufficienza epatica. Ciò deve essere tenuto in considerazione quando si prescrive Mirtazapina a questa categoria di pazienti, in particolare con insufficienza epatica grave, poiché non sono stati effettuati studi con pazienti con insufficienza epatica grave (vedere paragrafo 4.4).

Modo di somministrazione

L'emivita di eliminazione di Mirtazapina è di 20-40 ore e pertanto Mirtazapina può essere assunta una volta al giorno. Il farmaco deve essere assunto preferibilmente come dose singola subito prima di coricarsi.

Mirtazapina può anche essere suddivisa in 2 dosi separate (una al mattino ed una alla sera, la dose maggiore deve essere assunta alla sera).

Le compresse devono essere assunte per via orale, con liquidi, e ingerite senza essere masticate.

I pazienti affetti da depressione devono essere trattati per un periodo sufficiente di almeno 6 mesi per assicurarsi che siano liberi da sintomi.

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

4.3 Controindicazioni

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

Uso concomitante di mirtazapina con inibitori della monoammino ossidasi (MAO) (vedere paragrafo 4.5).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Popolazione pediatrica

Mirtazapina non deve essere utilizzata per il trattamento di bambini e adolescenti al di sotto dei 18 anni di età. Comportamenti suicidari (tentativi di suicidio e ideazione suicidaria) e ostilità (essenzialmente aggressività, comportamento di opposizione e collera) sono stati osservati con maggiore frequenza negli studi clinici effettuati su bambini ed adolescenti trattati con antidepressivi rispetto a quelli trattati con placebo. Qualora, in base ad esigenze mediche, dovesse essere presa la decisione di effettuare il trattamento, il paziente deve essere sorvegliato attentamente per quanto concerne la comparsa di sintomi suicidari. Per di più, non sono disponibili i dati sulla sicurezza a lungo termine per i bambini e gli adolescenti per quanto concerne la crescita, la maturazione e lo sviluppo cognitivo e comportamentale.

Suicidio/pensieri suicidari o peggioramento clinico

La depressione è associata ad un aumento del rischio di pensieri suicidari, autolesionismo e suicidio (eventi correlati al suicidio). Questo rischio persiste fino a che non si verifica una significativa remissione. Poiché un miglioramento può non verificarsi durante le prime settimane di trattamento, o oltre, i pazienti devono essere strettamente monitorati fino a che non si verifica tale miglioramento. È esperienza clinica generale che il rischio di suicidio possa aumentare nelle prime fasi di guarigione.

È noto che i pazienti con un'anamnesi di eventi correlati al suicidio o quelli che mostrano un grado significativo di ideazione suicidaria prima dell'inizio del trattamento sono a rischio maggiore di pensieri suicidari o tentativi di suicidio, e devono essere sottoposti ad un attento monitoraggio durante il trattamento. Una meta-analisi di studi clinici controllati con placebo su antidepressivi in pazienti adulti con disturbi psichiatrici ha mostrato un aumento del rischio di comportamento suicidario con antidepressivi rispetto al placebo in pazienti di età inferiore ai 25 anni.

La terapia con antidepressivi deve essere accompagnata da una stretta supervisione dei pazienti e in particolare quelli ad elevato rischio, soprattutto all'inizio del trattamento e in seguito a cambiamenti di dose. I pazienti (e chi si prende cura di loro) devono essere avvertiti della necessità di monitorare qualsiasi peggioramento clinico, comportamento o pensieri suicidari e cambiamenti insoliti nel comportamento e di cercare immediatamente assistenza medica se questi sintomi si presentano.

Per quanto riguarda la possibilità di suicidio, in particolare all'inizio del trattamento, al paziente deve essere somministrato solo un numero limitato di compresse rivestite con film di Mirtazapina congruo con una corretta gestione del paziente, al fine di ridurre il rischio di sovradosaggio.

Depressione midollare

Durante il trattamento con mirtazapina è stata riportata depressione midollare che solitamente si manifesta con granulocitopenia o agranulocitosi. Agranulocitosi reversibile è stata riportata, come

evenienza rara in studi clinici con mirtazapina. Nel periodo di post-marketing con mirtazapina sono stati riportati casi molto rari di agranulocitosi, in gran parte reversibile, ma in qualche caso fatale. I casi con esito fatale hanno riguardato in gran parte pazienti di età superiore ai 65 anni. Il medico deve essere allertato da sintomi quali febbre, mal di gola, stomatite o altri sintomi di infezione. Se si manifestano tali sintomi, il trattamento deve essere sospeso e deve essere eseguita una conta delle cellule del sangue.

Itterizia

Il trattamento deve essere interrotto se compare itterizia.

Condizioni che necessitano di supervisione

Un'attenta scelta del dosaggio ed un adeguato monitoraggio sono necessari in pazienti con:

- epilessia o sindrome organica cerebrale: nonostante l'esperienza indichi che attacchi epilettici siano rari durante il trattamento con mirtazapina, come per altri antidepressivi, mirtazapina deve essere introdotta con cautela in pazienti che hanno un'anamnesi di attacchi epilettici. Il trattamento deve essere interrotto in qualsiasi paziente che sviluppa attacchi epilettici, o laddove ci sia un aumento nella frequenza degli attacchi.
- insufficienza epatica: nei pazienti con insufficienza epatica da lieve a moderata, in seguito a dose singola orale di 15 mg di mirtazapina, la clearance della mirtazapina era ridotta di circa il 35% rispetto ai soggetti con normale funzione epatica. La concentrazione plasmatica media di mirtazapina era aumentata di circa il 55%.
- insufficienza renale: nei pazienti con insufficienza renale moderata (clearance della creatinina ≤ 40 ml/min) e grave (clearance della creatinina ≤ 10 ml/min), in seguito a dose singola orale di 15 mg di mirtazapina, la clearance della mirtazapina era ridotta di circa il 30% e 50% rispettivamente, rispetto ai soggetti normali. La concentrazione plasmatica media di mirtazapina era aumentata di circa il 55% e 115% rispettivamente. Non sono state riscontrate differenze significative in pazienti con compromissione renale lieve (clearance della creatinina < 80 ml/min), rispetto al gruppo di controllo.
- malattie cardiache come disturbi della conduzione, angina pectoris o infarto recente del miocardio, nei quali devono essere prese le normali precauzioni e deve essere esercitata cautela quando si devono somministrare farmaci concomitanti.
- ipotensione.
- diabete mellito: nei pazienti con diabete, gli antidepressivi possono alterare il controllo glicemico. L'insulina e/o la dose ipoglicemica orale possono dover essere aggiustati e si raccomanda uno stretto monitoraggio.

Come per altri antidepressivi si deve tenere in considerazione quanto segue:

- può verificarsi un peggioramento dei sintomi psicotici quando gli antidepressivi vengono somministrati a pazienti con schizofrenia o altri disturbi psicotici; i pensieri paranoici possono essere intensificati.
- quando si tratta la fase depressiva del disturbo bipolare, questa si può trasformare nella fase maniacale. I pazienti con un'anamnesi di mania/ipomania devono essere strettamente monitorati. mirtazapina deve essere interrotta in qualsiasi paziente che entri in una fase maniacale.
- Sebbene mirtazapina non sia additiva, l'esperienza post-marketing dimostra che l'interruzione improvvisa del trattamento dopo una somministrazione a lungo termine può causare sintomi da astinenza. La maggioranza delle reazioni da astinenza sono lievi ed autolimitanti. Tra i vari sintomi da astinenza riferiti, i più frequentemente riportati sono vertigini, agitazione, ansia, cefalea e nausea. Benché riferiti come sintomi da astinenza, si deve tener conto che questi sintomi possono essere correlati alla malattia di base. Come sconsigliato al paragrafo 4.2, si raccomanda di interrompere il trattamento con mirtazapina in maniera graduale.
- Si deve esercitare cautela in pazienti con disturbi della minzione, come ipertrofia prostatica e in pazienti con glaucoma acuto ad angolo chiuso ed aumentata pressione intra-oculare (anche se vi è una scarsa probabilità di avere problemi con mirtazapina grazie alla sua debole attività anticolinergica);
- Acatisia/irrequietezza psicomotoria: l'uso di antidepressivi è stato associato a sviluppo di acatisia, caratterizzata da una irrequietezza spiacevole e stressante per il soggetto e dalla necessità di muoversi spesso accompagnata da una incapacità a stare seduti o fermi. È più

probabile che ciò si verifichi nelle prime settimane di trattamento. Nei pazienti che sviluppano questi sintomi, l'aumento della dose può essere dannoso.

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

Iponatriemia

Con l'uso di mirtazapina è stata riferita molto raramente iponatriemia, dovuta probabilmente a una inappropriata secrezione dell'ormone antidiuretico (SIADH). Si deve esercitare cautela nei pazienti a rischio, come i pazienti anziani o i pazienti trattati contemporaneamente con farmaci che notoriamente causano iponatriemia.

Sindrome della serotonina

Interazione con principi attivi serotoninergici: la sindrome della serotonina può verificarsi quando gli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI) vengono usati contemporaneamente a altri principi attivi serotoninergici (vedere paragrafo 4.5). I sintomi della sindrome della serotonina possono essere ipertermia, rigidità, miocloni, instabilità autonoma con possibile fluttuazione dei segni vitali, alterazioni dello stato mentale che includono confusione, irritabilità e agitazione estrema 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 post-marketing sembra che la sindrome della serotonina si verifichi molto raramente nei pazienti trattati con la sola mirtazapina (vedere paragrafo 4.8).

Persone anziane

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

Lattosio

Questo medicinale contiene lattosio. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit di Lapp lattasi, o da malassorbimento di glucosio o galattosio non devono assumere questo medicinale.

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazioni.

Interazioni farmacodinamiche

- Mirtazapina non deve essere somministrata in combinazione con i MAO inibitori o entro due settimane dalla fine del trattamento con queste sostanze. Al contrario, devono passare circa due settimane prima che i pazienti trattati con mirtazapina debbano essere trattati con MAO inibitori (vedere paragrafo 4.3).

Inoltre, come con gli SSRI, la somministrazione concomitante con altri principi attivi serotoninergici (L-triptofano, triptani, tramadolo, linezolid, blu di metilene, SSRI, venlafaxina, litio e preparazioni a base di erba di San Giovanni - *Hypericum perforatum*) possono portare a una incidenza di effetti associati alla serotonina (sindrome della serotonina: vedere paragrafo 4.4). Si consiglia cautela e uno stretto monitoraggio clinico è richiesto quando questi principi attivi vengono associati a mirtazapina.

- Mirtazapina può aumentare le proprietà sedative delle benzodiazepine e altri sedativi (specialmente la maggior parte degli antipsicotici, degli antagonisti dell'antistamina H1, oppioidi). Si deve esercitare cautela quando questi medicinali vengono prescritti insieme alla mirtazapina.

- Mirtazapina può aumentare l'effetto depressivo sul sistema nervoso centrale dell'alcool. I pazienti devono quindi essere avvisati di evitare l'uso di bevande alcoliche.
- Mirtazapina alla dose di 30 mg una volta al giorno, ha causato un modesto ma significativo aumento dell'International Normalized Ratio (INR) in soggetti trattati con warfarin. Poiché a dosi più elevate di mirtazapina non può essere escluso un effetto più pronunciato, si consiglia di monitorare l'INR in caso di trattamento concomitante di warfarin con mirtazapina.
- Il rischio di prolungamento dell'intervallo QT e/o di aritmie ventricolari (ad es. torsioni di punta) può aumentare con l'uso concomitante di medicinali che prolungano l'intervallo QTc (ad es. alcuni antipsicotici e antibiotici).

Interazioni farmacocinetiche

- Carbamazepina e fenitoina, che inducono il CYP3A4, aumentano la clearance della mirtazapina di circa 2 volte e quindi riducono la sua concentrazione plasmatica media rispettivamente del 60% e del 45%. Se la carbamazepina o un'altra sostanza che induce il metabolismo epatico (come la rifampicina), viene associata alla mirtazapina può essere necessario aumentare la dose di mirtazapina. Se viene interrotto il trattamento con questo farmaco, può essere necessario ridurre la dose di mirtazapina.
- L'associazione del ketoconazolo, potente inibitore del CYP3A4 ha aumentato i livelli plasmatici di picco e l'AUC della mirtazapina rispettivamente di circa il 40 % e 50%.
- Nella somministrazione concomitante con cimetidina (debole inibitore di CYP1A2, CYP2D6 e CYP3A4), la concentrazione plasmatica media della mirtazapina può aumentare di oltre il 50%. Si deve esercitare cautela e la dose può dover essere ridotta quando si somministra mirtazapina in concomitanza con potenti inibitori di CYP3A4, inibitori della HIV-proteasi, farmaci antifungini contenenti azoli, eritromicina, cimetidina e nefazodone.
- Studi di interazione non hanno indicato alcun effetto rilevante sul trattamento concomitante di mirtazapina con paroxetina, amitriptilina, risperidone e litio.

Popolazione pediatrica

Studi di interazione sono stati eseguiti solo su adulti.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

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

Dati epidemiologici hanno suggerito che l'uso di inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI) nelle donne in gravidanza, soprattutto durante la gravidanza avanzata, può aumentare il rischio di ipertensione polmonare persistente nel neonato (PPHN).

Sebbene nessuno studio ha dimostrato l'associazione di PPHN con il trattamento della mirtazapina, tale rischio potenziale non può essere escluso, tenendo in considerazione il relativo meccanismo d'azione (aumento delle concentrazioni di serotonina).

Si deve esercitare cautela quando si prescrive mirtazapina a donne in gravidanza. Se mirtazapina viene utilizzata fino alla nascita, o fino a poco prima della nascita, si raccomanda un monitoraggio postnatale del neonato per valutare possibili effetti dovuti all'interruzione.

Allattamento

Studi condotti su animali e limitati dati sull'uomo hanno dimostrato che mirtazapina è escreta nel latte materno in quantità molto piccole. La decisione di continuare/interrompere l'allattamento al seno o di continuare/interrompere la terapia con mirtazapina deve essere presa tenendo conto dei benefici dell'allattamento per il bambino e dei benefici della terapia con mirtazapina per la donna.

Fertilità

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

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

Mirtazapina altera lievemente o moderatamente la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari. Mirtazapina può compromettere la concentrazione o lo stato di allerta (specialmente all'inizio della terapia). I pazienti devono evitare attività potenzialmente pericolose che richiedono speciale vigilanza e buona concentrazione, come guidare un veicolo a motore ed usare macchinari, in qualsiasi momento quando ciò avviene.

4.8 Effetti indesiderati

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

Le reazioni avverse più comunemente riportate, che si verificano in più del 5% dei pazienti trattati con mirtazapina in studi randomizzati controllati con placebo (vedere sotto) sono sonnolenza, sedazione, secchezza delle fauci, aumento di peso, aumento dell'appetito, vertigini ed affaticamento.

Tutti gli studi clinici randomizzati controllati con placebo in pazienti (incluse le indicazioni diverse da disturbo depressivo maggiore), sono stati valutati per le reazioni avverse di mirtazapina. La meta-analisi ha considerato 20 studi, con una durata programmata di trattamento fino a 12 settimane, con 1501 pazienti (134 persone all'anno) trattati con dosi di mirtazapina fino a 60 mg e 850 pazienti (79 persone all'anno) trattati con placebo.

Le fasi di estensione di questi studi sono state escluse per mantenere la comparabilità con il trattamento con placebo.

La tabella 1 mostra l'incidenza categorizzata delle reazioni avverse, che si sono verificate durante studi clinici in maniera statisticamente significativa più frequentemente durante il trattamento con mirtazapina rispetto al placebo, più le reazioni avverse da segnalazioni spontanee. Le frequenze delle reazioni avverse da segnalazioni spontanee sono basate sulla frequenza di segnalazione di questi eventi negli studi clinici. La frequenza delle reazioni avverse da segnalazioni spontanee per le quali non sono stati osservati con mirtazapina casi negli studi su pazienti randomizzati controllati con placebo è stata classificata come "non nota".

Classificazione sistemica organica	Molto comune (≥1/10)	Comune (≥1/100 a <1/10)	Non comune (≥1/1000 a <1/100)	Raro (≥1/10.000 a <1/1000)	Frequenza non nota
<i>Patologie del sistema emolinfopoietico</i>					<ul style="list-style-type: none">• Depressione midollare (gran ulocitopenia, agranulocitosi, anemia aplastica e trombocitopenia)• Eosinofilia
<i>Patologie endocrine</i>					<ul style="list-style-type: none">• secrezione inappropriata dell'ormone antidiuretico
<i>Disturbi del metabolism e della nutrizione</i>	<ul style="list-style-type: none">• Aumento dell'appetito¹• Aumento di peso¹				<ul style="list-style-type: none">• Iponatriemia
<i>Disturbi psichiatrici</i>		<ul style="list-style-type: none">• Sogni anomali	<ul style="list-style-type: none">• Incubi²	<ul style="list-style-type: none">• I Aggressività	<ul style="list-style-type: none">• Id ea suicida⁶,

		<ul style="list-style-type: none"> • Confusione • Ansia^{2,5} • Insonnia^{3,5} 	<ul style="list-style-type: none"> • Anemia • Agitazione² • Allucinazioni • Irritabilità • Inquietezza psicomotoria (incluse acatasia, ipercinesia) 	M		<ul style="list-style-type: none"> • Comportamento suicida
Patologie del sistema nervoso	<ul style="list-style-type: none"> • Sonnolenza^{1,4} • Sedazione^{1,4} • Cefalea² 	<ul style="list-style-type: none"> • Letargia¹ • Capogiri • Tremore 	<ul style="list-style-type: none"> • Parestesie • Sindrome delle gambe senza riposo • Sincopo 	P S S	<ul style="list-style-type: none"> • Mioclono 	<ul style="list-style-type: none"> • Attacchi epilettici (insulti) • Sindrome della serotonina • Parestesie orali • 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"> • Secchezza delle fauci 	<ul style="list-style-type: none"> • Costipazione¹ • Nausea³ • Diarrea² • Vomito² 	<ul style="list-style-type: none"> • Ipoestesia orale 		<ul style="list-style-type: none"> • Pancreatite 	<ul style="list-style-type: none"> • Edema alla bocca • Salivazione aumentata
Patologie epatobiliari					<ul style="list-style-type: none"> • Aumento dell'attività delle transaminasi sieriche 	
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		<ul style="list-style-type: none"> • Esantema² 				<ul style="list-style-type: none"> • Sindrome di Stevens-Johnson • Dermatite bollosa • Eritema multiforme • Necrolisi epidermica tossica
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo		<ul style="list-style-type: none"> • Artralgia • Mialgia • Mal di schiena¹ 		A M M		
Patologie		<ul style="list-style-type: none"> • Edema 				<ul style="list-style-type: none"> • Sottile

sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione		periferico ¹ • faticamento	A		nnambulismo • E dema generalizzato • E dema localizzato
Esami diagnostici					Aumento della creatinichinasi

¹ Negli studi clinici questi eventi si sono verificati in maniera statisticamente significativa più frequentemente durante il trattamento con mirtazapina rispetto al placebo.

² Negli studi clinici questi eventi si sono verificati più frequentemente durante il trattamento con placebo rispetto alla mirtazapina, tuttavia non in maniera statisticamente significativa più frequentemente.

³ Negli studi clinici questi eventi si sono verificati in maniera statisticamente significativa più frequentemente durante il trattamento con placebo rispetto mirtazapina.

⁴ N.B. la riduzione della dose generalmente non porta a minor sonnolenza/sedazione ma può mettere a rischio l'efficacia antidepressiva.

⁵ In generale in trattamento con gli antidepressivi, ansia ed insonnia (che possono essere sintomi della depressione) possono comparire o aggravarsi. Durante il trattamento con mirtazapina sono stati riportati la comparsa o l'aggravamento dell'ansia e dell'insonnia.

⁶ Casi di ideazione e comportamenti suicidari sono stati riportati durante la terapia della mirtazapina o subito dopo l'interruzione del trattamento (vedere paragrafo 4.4).

Nelle valutazioni di laboratorio in studi clinici sono stati osservati aumenti transitori delle transaminasi e della gamma-glutamilttransferasi (tuttavia non sono stati riportati eventi avversi associati statisticamente significativi più frequentemente 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

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

4.9 Sovradosaggio

L'esperienza attuale sul sovradosaggio con mirtazapina da sola indica che i sintomi sono solitamente lievi. Sono stati riportati depressione del sistema nervoso centrale con disorientamento e sedazione prolungata, assieme a tachicardia e lieve iper- o ipotensione. Tuttavia esiste la possibilità di esiti più gravi (incluso il decesso) a dosi più alte di quelle terapeutiche, soprattutto con sovradosaggi misti. In questi casi sono stati riportati anche prolungamenti dell'intervallo QT e torsioni di punta.

I casi di sovradosaggio devono essere trattati con terapia sintomatica e di supporto per le funzioni vitali. Deve essere eseguito un monitoraggio ECG. Si può prendere in considerazione il carbone attivo o il lavaggio gastrico.

Popolazione pediatrica

Le azioni appropriate così come descritte per gli adulti devono essere eseguite in casi di sovradosaggio nella popolazione pediatrica.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Gruppo farmacoterapeutico: psicoanalitici, altri antidepressivi.

Codice ATC: N06AX11.

Meccanismo di azione/effetti farmacodinamici

Mirtazapina è un antagonista pre-sinaptico α_2 , attivo centralmente, che aumenta la neurotrasmissione noradrenergica e serotoninergica nel sistema nervoso centrale. L'aumento della neurotrasmissione serotoninergica è mediato specificatamente via recettori 5-HT₁, poiché i recettori 5-HT₂ e 5-HT₃ sono bloccati dalla mirtazapina. Si presume che entrambi gli enantiomeri della mirtazapina contribuiscano all'attività antidepressiva, l'enantiomero S(+) bloccando i recettori α_2 e 5-HT₂ e l'enantiomero R(-) bloccando i recettori 5-HT₃.

Efficacia clinica ed sicurezza

L'attività istamina-H₁-antagonista della mirtazapina è associata alle sue proprietà sedative. Non presenta attività anticolinergica di rilievo ed alle dosi terapeutiche ha solo limitati effetti (ad es. ipotensione ortostatica) 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 ($\geq 7\%$) 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%).

5.2 **Proprietà farmacocinetiche**

Assorbimento

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

Distribuzione

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

Biotrasformazione

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

Eliminazione

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

Linearità/non linearità

Mirtazapina mostra una farmacocinetica lineare, entro le dosi raccomandate.

Popolazioni speciali

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

5.3 **Dati preclinici di sicurezza**

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

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

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

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa

Lattosio monoidrato

Amido di mais

Idrossipropil-cellulosa

Idrossipropil cellulosa basso sostituita

Magnesio stearato (E470b)

Silice colloidale anidra

Rivestimento

Idrossipropil-cellulosa

Ipromellosa (E464)

Titanio diossido (E 171)

Ossido di ferro giallo (E172)

Ossido di ferro rosso (E172)

Ossido di ferro nero (E172)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister in PVC/PVDC/Alluminio

Confezioni:

10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 100, 250 e 500 compresse rivestite con film

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

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

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Aurobindo Pharma (Italia) Srl - Via San Giuseppe n.102 -
21047 Saronno (VA) (Italia).

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AIC n.

041627011 "30 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 10 COMPRESSE IN BLISTER
PVC/PVDC/AL

041627023 "30 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 14COMPRESSE IN BLISTER
PVC/PVDC/AL

041627035 "30 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 20 COMPRESSE IN BLISTER
PVC/PVDC/AL

041627047 "30 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 28 COMPRESSE IN BLISTER
PVC/PVDC/AL

041627050 "30 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 30 COMPRESSE IN BLISTER
PVC/PVDC/AL

041627062 "30 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 50 COMPRESSE IN BLISTER
PVC/PVDC/AL

041627074 "30 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 56 COMPRESSE IN BLISTER
PVC/PVDC/AL

041627086 "30 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 60 COMPRESSE IN BLISTER
PVC/PVDC/AL

041627098 "30 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 100 COMPRESSE IN BLISTER
PVC/PVDC/AL

041627100 "30 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 250 COMPRESSE IN BLISTER
PVC/PVDC/AL

041627112 "30 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 500 COMPRESSE IN BLISTER
PVC/PVDC/AL

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

21/02/2013

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

