

ALLEGATO I

**ELENCO DEI NOMI DEI MEDICINALI, DELLE FORME FARMACEUTICHE, DEI
DOSAGGI, DELLE VIE DI SOMMINISTRAZIONE, DEI TITOLARI
DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO NEGLI STATI MEMBRI**

<u>Stato Membro</u>	<u>Titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio</u>	<u>INN</u>	<u>Nome di fantasia</u>	<u>Dosaggio</u>	<u>Forma farmaceutica</u>	<u>Via di somministrazione</u>	<u>Contenuto (concentrazione)</u>
Austria	Organon GesmbH Siebenbrunnengasse 21/D/IV A-1050 Wien Austria	Mirtazapine	Remeron SolTab Schmelztabletten	15 mg	Compresse orodispersibili	Uso orale	
		Mirtazapine	Remeron SolTab Schmelztabletten	30 mg	Compresse orodispersibili	Uso orale	
		Mirtazapine	Remeron SolTab Schmelztabletten	45 mg	Compresse orodispersibili	Uso orale	
Belgio	Organon Europe B.V., Kloosterstraat 6, 5349AB Oss, The Netherlands Delegation of power: Organon België n.v., Terhulpesteenweg 166, 1170 Brussels , Belgium	Mirtazapine	Remergon	15 mg	Compresse rivestite con film	Uso orale	
		Mirtazapine	Remergon	30 mg	Compresse rivestite con film	Uso orale	
		Mirtazapine	Remergon	45 mg	Compresse rivestite con film	Uso orale	
		Mirtazapine	Remergon SolTab	15 mg	Compresse orodispersibili	Uso orale	
		Mirtazapine	Remergon SolTab	30 mg	Compresse orodispersibili	Uso orale	
		Mirtazapine	Remergon SolTab	45 mg	Compresse orodispersibili	Uso orale	
		Mirtazapine	Remergon	15 mg/ml	Soluzione orale	Uso orale	990 mg/66 ml
Cipro	C.A.Papaellinas & Co Ltd 179 Yiannos Kranidiotis Avenue, 2235 Latsia, Nicosia, Cyprus	Mirtazapine	Remeron	30 mg	Compresse rivestite con film	Uso orale	

<u>Stato Membro</u>	<u>Titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio</u>	<u>INN</u>	<u>Nome di fantasia</u>	<u>Dosaggio</u>	<u>Forma farmaceutica</u>	<u>Via di somministrazione</u>	<u>Contenuto (concentrazione)</u>
Repubblica Ceca	N.V. Organon, Kloosterstraat 6, P.O. Box 20, 5340 BH Oss, The Netherlands	Mirtazapine	REMERON 15 MG	15 mg	Compresse rivestite con film	Uso orale	
		Mirtazapine	REMERON 30 MG	30 mg	Compresse rivestite con film	Uso orale	
		Mirtazapine	REMERON 45 MG	45 mg	Compresse rivestite con film	Uso orale	
		Mirtazapine	REMERON SOLTAB 15 MG	15 mg	Compresse orodispersibili	Uso orale	
		Mirtazapine	REMERON SOLTAB 30 MG	30 mg	Compresse orodispersibili	Uso orale	
		Mirtazapine	REMERON SOLTAB 45 MG	45 mg	Compresse orodispersibili	Uso orale	
Danimarca	IMI Pharma AS, Literbuen 9, DK- 2740 Skovlunde, Denmark	Mirtazapine	Mitazon Smelt	15 mg	Compresse orodispersibili	Uso orale	
		Mirtazapine	Mitazon Smelt	30 mg	Compresse orodispersibili	Uso orale	
		Mirtazapine	Mitazon Smelt	45 mg	Compresse orodispersibili	Uso orale	
		Mirtazapine	Mitazon	30 mg	Compresse rivestite con film	Uso orale	
	N.V. Organon, Kloosterstraat 6, P.O. Box 20, 5340 BH Oss, The Netherlands	Mirtazapine	Remeron Smelt	15 mg	Compresse orodispersibili	Uso orale	
		Mirtazapine	Remeron Smelt	30 mg	Compresse orodispersibili	Uso orale	
		Mirtazapine	Remeron Smelt	45 mg	Compresse orodispersibili	Uso orale	

<u>Stato Membro</u>	<u>Titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio</u>	<u>INN</u>	<u>Nome di fantasia</u>	<u>Dosaggio</u>	<u>Forma farmaceutica</u>	<u>Via di somministrazione</u>	<u>Contenuto (concentrazione)</u>
		Mirtazapine	Remeron Oral, opløsning	15 mg/ml	Soluzione orale	Uso orale	990 mg/66 ml
Estonia	N.V. Organon, Kloosterstraat 6, P.O. Box 20, 5340 BH Oss, The Netherlands	Mirtazapine	Remeron	15 mg	Compresse rivestite con film	Uso orale	
		Mirtazapine	Remeron	30 mg	Compresse rivestite con film	Uso orale	
		Mirtazapine	Remeron	45 mg	Compresse rivestite con film	Uso orale	
		Mirtazapine	Remeron SolTab	15 mg	Compresse orodispersibili	Uso orale	
		Mirtazapine	Remeron SolTab	30 mg	Compresse orodispersibili	Uso orale	
		Mirtazapine	Remeron SolTab	45 mg	Compresse orodispersibili	Uso orale	
Finlandia	N.V. Organon, Kloosterstraat 6, P.O. Box 20, 5340 BH Oss, The Netherlands	Mirtazapine	Remeron Soltab	15 mg	Compresse orodispersibili	Uso orale	
		Mirtazapine	Remeron Soltab	30 mg	Compresse orodispersibili	Uso orale	
		Mirtazapine	Remeron Soltab	45 mg	Compresse orodispersibili	Uso orale	
		Mirtazapine	Remeron	15 mg	Compresse rivestite con film	Uso orale	
		Mirtazapine	Remeron	30 mg	Compresse rivestite con film	Uso orale	

<u>Stato Membro</u>	<u>Titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio</u>	<u>INN</u>	<u>Nome di fantasia</u>	<u>Dosaggio</u>	<u>Forma farmaceutica</u>	<u>Via di somministrazione</u>	<u>Contenuto (concentrazione)</u>
		Mirtazapine	Remeron	45 mg	Compresse rivestite con film	Uso orale	
		Mirtazapine	Remeron	15 mg/ml	Soluzione orale	Uso orale	990 mg/66 ml
	Oy Organon Ab Maistraatinportti 2 00240 Helsinki, Finland	Mirtazapine	Mirtazon	30 mg	Compresse rivestite con film	Uso orale	
		Mirtazapine	Mirtazon Smelt	15 mg	Compresse orodispersibili	Uso orale	
		Mirtazapine	Mirtazon Smelt	30 mg	Compresse orodispersibili	Uso orale	
		Mirtazapine	Mirtazon Smelt	45 mg	Compresse orodispersibili	Uso orale	
Francia	Organon S.A. Immeuble Optima 10 rue Godefroy 92821 PUTEAUX Cedex France	Mirtazapine	Norset	15 mg	Compresse rivestite con film	Uso orale	
		Mirtazapine	Norset	30 mg	Compresse rivestite con film	Uso orale	
		Mirtazapine	Norset	15 mg	Compresse orodispersibili	Uso orale	
		Mirtazapine	Norset	30 mg	Compresse orodispersibili	Uso orale	
		Mirtazapine	Norset	45 mg	Compresse orodispersibili	Uso orale	
		Mirtazapine	Norset	15 mg/ml	Soluzione orale	Uso orale	990 mg/66 ml
Germania	Organon GmbH Mittenheimer Straße 62 85764 Oberschleißheim	Mirtazapine	Remergil	15 mg	Compresse rivestite con film	Uso orale	

<u>Stato Membro</u>	<u>Titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio</u>	<u>INN</u>	<u>Nome di fantasia</u>	<u>Dosaggio</u>	<u>Forma farmaceutica</u>	<u>Via di somministrazione</u>	<u>Contenuto (concentrazione)</u>
	Germany	Mirtazapine	Remergil	30 mg	Compresse rivestite con film	Uso orale	
		Mirtazapine	Remergil	45 mg	Compresse rivestite con film	Uso orale	
		Mirtazapine	Remergil SolTab	15 mg	Compresse orodispersibili	Uso orale	
		Mirtazapine	Remergil SolTab	30 mg	Compresse orodispersibili	Uso orale	
		Mirtazapine	Remergil SolTab	45 mg	Compresse orodispersibili	Uso orale	
		Mirtazapine	Remergil	15 mg/ml	Soluzione orale	Uso orale	990 mg/66 ml
	STADApHarm GmbH Stadastraße 2-18 61118 Bad Vilbel Germany	Mirtazapine	Mirtazapin STADA	15 mg	Compresse orodispersibili	Uso orale	
		Mirtazapine	Mirtazapin STADA	30 mg	Compresse orodispersibili	Uso orale	
		Mirtazapine	Mirtazapin STADA	45 mg	Compresse orodispersibili	Uso orale	
Grecia	Organon Hellas S.A. 122, Vouliagmenis Av. Helliniko 167 77 Athens, Greece	Mirtazapine	Remeron	15 mg	Compresse rivestite con film	Uso orale	
		Mirtazapine	Remeron	30 mg	Compresse rivestite con film	Uso orale	
		Mirtazapine	Remeron	45 mg	Compresse rivestite con film	Uso orale	

<u>Stato Membro</u>	<u>Titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio</u>	<u>INN</u>	<u>Nome di fantasia</u>	<u>Dosaggio</u>	<u>Forma farmaceutica</u>	<u>Via di somministrazione</u>	<u>Contenuto (concentrazione)</u>
		Mirtazapine	Remeron SolTab	15 mg	Compresse orodispersibili	Uso orale	
		Mirtazapine	Remeron SolTab	30 mg	Compresse orodispersibili	Uso orale	
		Mirtazapine	Remeron SolTab	45 mg	Compresse orodispersibili	Uso orale	
		Mirtazapine	Remeron	15 mg/ml	Soluzione orale	Uso orale	990 mg/66 ml
Ungheria	N.V. Organon, Kloosterstraat 6, P.O. Box 20, 5340 BH Oss, The Netherlands	Mirtazapine	Remeron	30 mg	Compresse rivestite con film	Uso orale	
		Mirtazapine	Remeron	45 mg	Compresse rivestite con film	Uso orale	
		Mirtazapine	Remeron SolTab	30 mg	Compresse orodispersibili	Uso orale	
		Mirtazapine	Remeron SolTab	45 mg	Compresse orodispersibili	Uso orale	
Islanda	N.V. Organon, Kloosterstraat 6, P.O. Box 20, 5340 BH Oss, The Netherlands	Mirtazapine	Remeron	15 mg	Compresse rivestite con film	Uso orale	
		Mirtazapine	Remeron	30 mg	Compresse rivestite con film	Uso orale	
		Mirtazapine	Remeron	45 mg	Compresse rivestite con film	Uso orale	
		Mirtazapine	Remeron Smelt	15 mg	Compresse orodispersibili	Uso orale	
		Mirtazapine	Remeron Smelt	30 mg	Compresse orodispersibili	Uso orale	

<u>Stato Membro</u>	<u>Titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio</u>	<u>INN</u>	<u>Nome di fantasia</u>	<u>Dosaggio</u>	<u>Forma farmaceutica</u>	<u>Via di somministrazione</u>	<u>Contenuto (concentrazione)</u>
		Mirtazapine	Remeron Smelt	45 mg	Compresse orodispersibili	Uso orale	
		Mirtazapine	Remeron 15 mg/ml	15 mg/ml	Soluzione orale	Uso orale	990 mg/66 ml
Irlanda	Organon Laboratories Ltd, Cambridge Science Park, Milton Road, CB4 0FL, United Kingdom	Mirtazapine	Zispin® film-coated tablets	15 mg	Compresse rivestite con film	Uso orale	
		Mirtazapine	Zispin® film-coated tablets	30 mg	Compresse rivestite con film	Uso orale	
		Mirtazapine	Zispin® film-coated tablets	45 mg	Compresse rivestite con film	Uso orale	
	Organon (Ireland) Limited, PO Box 2857, Drynam Road, Swords, Co. Dublin, Ireland	Mirtazapine	Zispin® Soltab® orodispersible tablets	15 mg	Compresse orodispersibili	Uso orale	
		Mirtazapine	Zispin® Soltab® orodispersible tablets	30 mg	Compresse orodispersibili	Uso orale	
		Mirtazapine	Zispin® Soltab® orodispersible tablets	45 mg	Compresse orodispersibili	Uso orale	
		Mirtazapine	Zispin® oral solution	15 mg/ml	Soluzione orale	Uso orale	990 mg/66 ml
Italia	N.V. Organon, Kloosterstraat 6, P.O. Box 20, 5340 BH Oss, The Netherlands	mirtazapine	Remeron	15 mg	Compresse rivestite con film	Uso orale	
		mirtazapine	Remeron	30 mg	Compresse rivestite con film	Uso orale	

<u>Stato Membro</u>	<u>Titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio</u>	<u>INN</u>	<u>Nome di fantasia</u>	<u>Dosaggio</u>	<u>Forma farmaceutica</u>	<u>Via di somministrazione</u>	<u>Contenuto (concentrazione)</u>
		Mirtazapine	Remeron	45 mg	Compresse rivestite con film	Uso orale	
		Mirtazapine	Remeron	15 mg/ml	Soluzione orale	Uso orale	990 mg/66 ml
		Mirtazapine	Remeron	15 mg	Compresse orodispersibili	Uso orale	
		Mirtazapine	Remeron	30 mg	Compresse orodispersibili	Uso orale	
		Mirtazapine	Remeron	45 mg	Compresse orodispersibili	Uso orale	
		Mirtazapine	Mirtazapina Organon	15 mg	Compresse orodispersibili	Uso orale	
		Mirtazapine	Mirtazapina Organon	30 mg	Compresse orodispersibili	Uso orale	
		Mirtazapine	Mirtazapina Organon	45 mg	Compresse orodispersibili	Uso orale	
Latvia	N.V. Organon, Kloosterstraat 6, P.O. Box 20, 5340 BH Oss, The Netherlands	Mirtazapine	Remeron	30 mg	Compresse rivestite con film	Uso orale	
		Mirtazapine	Remeron SolTab	15 mg	Compresse orodispersibili	Uso orale	
		Mirtazapine	Remeron SolTab	30 mg	Compresse orodispersibili	Uso orale	
		Mirtazapine	Remeron SolTab	45 mg	Compresse orodispersibili	Uso orale	
Lituania	N.V. Organon, Kloosterstraat 6, P.O. Box 20, 5340 BH Oss, The Netherlands	Mirtazapine	Remeron	30 mg	Compresse rivestite con film	Uso orale	
		Mirtazapine	Remeron Sol Tab	15 mg	Compresse orodispersibili	Uso orale	

<u>Stato Membro</u>	<u>Titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio</u>	<u>INN</u>	<u>Nome di fantasia</u>	<u>Dosaggio</u>	<u>Forma farmaceutica</u>	<u>Via di somministrazione</u>	<u>Contenuto (concentrazione)</u>
		Mirtazapine	Remeron Sol Tab	30 mg	Compresse orodispersibili	Uso orale	
		Mirtazapine	Remeron Sol Tab	45 mg	Compresse orodispersibili	Uso orale	
Lussemburgo	Organon Europe B.V. Kloosterstraat 6, 5349AB Oss, The Netherlands Delegation of power: Organon België n.v., Terhulpsesteenweg 166, 1170 Brussels , Belgium	Mirtazapine	Remergon	15 mg	Compresse rivestite con film	Uso orale	
		Mirtazapine	Remergon	30 mg	Compresse rivestite con film	Uso orale	
		Mirtazapine	Remergon	45 mg	Compresse rivestite con film	Uso orale	
		Mirtazapine	Remergon SolTab	15 mg	Compresse orodispersibili	Uso orale	
		Mirtazapine	Remergon SolTab	30 mg	Compresse orodispersibili	Uso orale	
		Mirtazapine	Remergon SolTab	45 mg	Compresse orodispersibili	Uso orale	
		Mirtazapine	Remergon	15 mg/ml	Soluzione orale	Uso orale	990 mg/66 ml
Paesi Bassi	N.V. Organon, Kloosterstraat 6, P.O. Box 20, 5340 BH Oss, The Netherlands	Mirtazapine	Remeron	15 mg	Compresse rivestite con film	Uso orale	
		Mirtazapine	Remeron	30 mg	Compresse rivestite con film	Uso orale	
		Mirtazapine	Remeron	45 mg	Compresse rivestite con film	Uso orale	

<u>Stato Membro</u>	<u>Titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio</u>	<u>INN</u>	<u>Nome di fantasia</u>	<u>Dosaggio</u>	<u>Forma farmaceutica</u>	<u>Via di somministrazione</u>	<u>Contenuto (concentrazione)</u>
		Mirtazapine	Remeron drank	15 mg/ml	Soluzione orale	Uso orale	990 mg/66 ml
		Mirtazapine	Remeron SolTab	15 mg	Compresse orodispersibili	Uso orale	
		Mirtazapine	Remeron SolTab	30 mg	Compresse orodispersibili	Uso orale	
		Mirtazapine	Remeron SolTab	45 mg	Compresse orodispersibili	Uso orale	
		Mirtazapine	Mirtazapine orodispergeerbare tabletten	15 mg	Compresse orodispersibili	Uso orale	
		Mirtazapine	Mirtazapine orodispergeerbare tabletten	30 mg	Compresse orodispersibili	Uso orale	
		Mirtazapine	Mirtazapine orodispergeerbare tabletten	45 mg	Compresse orodispersibili	Uso orale	
Norvegia	N.V. Organon, Kloosterstraat 6, P.O. Box 20, 5340 BH Oss, The Netherlands	Mirtazapine	Remeron	30 mg	Compresse rivestite con film	Uso orale	
		Mirtazapine	Remeron	45 mg	Compresse rivestite con film	Uso orale	
		Mirtazapine	Remeron-S smeltetabletter	15 mg	Compresse orodispersibili	Uso orale	
		Mirtazapine	Remeron-S smeltetabletter	30 mg	Compresse orodispersibili	Uso orale	
		Mirtazapine	Remeron-S smeltetabletter	45 mg	Compresse orodispersibili	Uso orale	
		Mirtazapine	Remeron mikstur, oppløsning	15 mg/ml	Soluzione orale	Uso orale	990 mg/66 ml

<u>Stato Membro</u>	<u>Titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio</u>	<u>INN</u>	<u>Nome di fantasia</u>	<u>Dosaggio</u>	<u>Forma farmaceutica</u>	<u>Via di somministrazione</u>	<u>Contenuto (concentrazione)</u>
Polonia	N.V. Organon, Kloosterstraat 6, P.O. Box 20, 5340 BH Oss, The Netherlands	Mirtazapine	Remeron	30 mg	Compresse rivestite con film	Uso orale	
Portogallo	Organon Portuguesa Produtos Químicos e Farmacêuticos, Lda Av. José Malhoa, 16-B -2º 1070-159 Lisboa Portugal	Mirtazapine	Mirtazapina Organon	15 mg	Compresse rivestite con film	Uso orale	
		Mirtazapine	Mirtazapina Organon	30 mg	Compresse rivestite con film	Uso orale	
		Mirtazapine	Remeron	45 mg	Compresse rivestite con film	Uso orale	
		Mirtazapine	Remeron SolTab	15 mg	Compresse orodispersibili	Uso orale	
		Mirtazapine	Remeron SolTab	30 mg	Compresse orodispersibili	Uso orale	
		Mirtazapine	Remeron SolTab	45 mg	Compresse orodispersibili	Uso orale	
		Mirtazapine	Remeron	15 mg/ml	Soluzione orale	Uso orale	990 mg/66 ml
	Aacifar Produtos Químicos e Farmacêuticos, Lda Av. José Malhoa, 16-B -2º 1070-159 Lisboa Portugal	Mirtazapine	Mirtazon	15 mg	Compresse orodispersibili	Uso orale	
		Mirtazapine	Mirtazon	30 mg	Compresse orodispersibili	Uso orale	
		Mirtazapine	Mirtazon	45 mg	Compresse orodispersibili	Uso orale	

<u>Stato Membro</u>	<u>Titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio</u>	<u>INN</u>	<u>Nome di fantasia</u>	<u>Dosaggio</u>	<u>Forma farmaceutica</u>	<u>Via di somministrazione</u>	<u>Contenuto (concentrazione)</u>
Romania	N.V. Organon, Kloosterstraat 6, P.O. Box 20, 5340 BH Oss, The Netherlands	Mirtazapine	Remeron SolTab 15 mg	15 mg	Compresse orodispersibili	Uso orale	
		Mirtazapine	Remeron SolTab 30 mg	30 mg	Compresse orodispersibili	Uso orale	
		Mirtazapine	Remeron SolTab 45 mg	45 mg	Compresse orodispersibili	Uso orale	
Repubblica Slovacca	N.V. Organon, Kloosterstraat 6, P.O. Box 20, 5340 BH Oss, The Netherlands	Mirtazapine	REMERON 15 mg	15 mg	Compresse rivestite con film	Uso orale	
		Mirtazapine	REMERON 30 mg	30 mg	Compresse rivestite con film	Uso orale	
		Mirtazapine	REMERON 45 mg	45 mg	Compresse rivestite con film	Uso orale	
		Mirtazapine	REMERON Soltab 15 mg	15 mg	Compresse orodispersibili	Uso orale	
		Mirtazapine	REMERON Soltab 30 mg	30 mg	Compresse orodispersibili	Uso orale	
		Mirtazapine	REMERON Soltab 45 mg	45 mg	Compresse orodispersibili	Uso orale	
Spagna	Organon Española, S.A. Ctra. De Hospitalet, 147-149 Cityparc Ronda de Dalt Edificio Amsterdam 08940 Cornellá de Llobregat Barcelona , Spain	Mirtazapine	Rexer	15 mg	Film coated tablets	Uso orale	
		Mirtazapine	Rexer	30 mg	Film coated tablets	Uso orale	
		Mirtazapine	Rexer	45 mg	Film coated tablets	Uso orale	
		Mirtazapine	Rexer Flas	15 mg	Compresse orodispersibili	Uso orale	

<u>Stato Membro</u>	<u>Titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio</u>	<u>INN</u>	<u>Nome di fantasia</u>	<u>Dosaggio</u>	<u>Forma farmaceutica</u>	<u>Via di somministrazione</u>	<u>Contenuto (concentrazione)</u>
		Mirtazapine	Rexer Flas	30 mg	Compresse orodispersibili	Uso orale	
		Mirtazapine	Rexer Flas	45 mg	Compresse orodispersibili	Uso orale	
		Mirtazapine	Rexer	15 mg/ml	Soluzione orale	Uso orale	990 mg/66 ml
	N.V. Organon, Kloosterstraat 6, P.O. Box 20, 5340 BH Oss, The Netherlands	Mirtazapine	Mirtazapina Organon	15 mg	Compresse orodispersibili	Uso orale	
		Mirtazapine	Mirtazapina Organon	30 mg	Compresse orodispersibili	Uso orale	
		Mirtazapine	Mirtazapina Organon	45 mg	Compresse orodispersibili	Uso orale	
Svezia	N.V. Organon, Kloosterstraat 6, P.O. Box 20, 5340 BH Oss, The Netherlands	Mirtazapine	Remeron	15 mg	Compresse rivestite con film	Uso orale	
		Mirtazapine	Remeron	30 mg	Compresse rivestite con film	Uso orale	
		Mirtazapine	Remeron	45 mg	Compresse rivestite con film	Uso orale	
		Mirtazapine	Remeron	15 mg/ml	Soluzione orale	Uso orale	990 mg/66 ml
		Mirtazapine	Remeron-S	15 mg	Compresse orodispersibili	Uso orale	
		Mirtazapine	Remeron-S	30 mg	Compresse orodispersibili	Uso orale	
		Mirtazapine	Remeron-S	45 mg	Compresse orodispersibili	Uso orale	

<u>Stato Membro</u>	<u>Titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio</u>	<u>INN</u>	<u>Nome di fantasia</u>	<u>Dosaggio</u>	<u>Forma farmaceutica</u>	<u>Via di somministrazione</u>	<u>Contenuto (concentrazione)</u>
		Mirtazapine	Mirtazapin IP	15 mg	Comprese rivestite con film	Uso orale	
		Mirtazapine	Mirtazapin IP	30 mg	Comprese rivestite con film	Uso orale	
		Mirtazapine	Mirtazapin IP	45 mg	Comprese rivestite con film	Uso orale	
Regno Unito	Organon Laboratories Ltd, Cambridge Science Park, Milton Road, Cambridge, CB4 0FL United Kingdom	Mirtazapine	Mirtazapine 15mg Tablets	15 mg	Comprese rivestite con film	Uso orale	
		Mirtazapine	Mirtazapine 30mg Tablets	30 mg	Comprese rivestite con film	Uso orale	
		Mirtazapine	Mirtazapine 45mg Tablets	45 mg	Comprese rivestite con film	Uso orale	
		Mirtazapine	Mirtazapine 15mg/ml Oral Solution	15 mg/ml	Soluzione orale	Uso orale	990 mg/66 ml
		Mirtazapine	Zispin SolTab 15mg orodispersible tablet	15 mg	Comprese orodispersibili	Uso orale	
		Mirtazapine	Zispin SolTab 30mg orodispersible tablet	30 mg	Comprese orodispersibili	Uso orale	

<u>Stato Membro</u>	<u>Titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio</u>	<u>INN</u>	<u>Nome di fantasia</u>	<u>Dosaggio</u>	<u>Forma farmaceutica</u>	<u>Via di somministrazione</u>	<u>Contenuto (concentrazione)</u>
		Mirtazapine	Zispin SolTab 45mg orodispersibile tablet	45 mg	Compresse orodispersibili	Uso orale	

ALLEGATO II

CONCLUSIONI SCIENTIFICHE E MOTIVI PRESENTATI DALL'EMEA

CONCLUSIONI SCIENTIFICHE

SINTESI GENERALE DELLA VALUTAZIONE SCIENTIFICA DI REMERON E DENOMINAZIONI ASSOCIATE (CFR. ALLEGATO I)

Remeron (mirtazapina) è stato deferito per l'armonizzazione del Riassunto delle caratteristiche del prodotto, ai sensi dell'articolo 30, paragrafo 1, della direttiva 2001/83/CE. La mirtazapina è indicata per episodi di depressione maggiore. La procedura di deferimento è stata avviata dal richiedente e mira ad armonizzare i punti di maggiore divergenza tra i Riassunti delle caratteristiche del prodotto (RCP), i fogli illustrativi, le etichette e i moduli 3 in uso negli Stati membri dei seguenti prodotti contenenti il principio attivo mirtazapina:

Remeron compresse 15, 30 e 45 mg

Remeron compresse orodispersibili 15, 30 e 45 mg

Remeron soluzione orale 15 mg/ml

Il 14 febbraio 2007, tramite procedura di mutuo riconoscimento, si è concluso il rinnovo combinato per Remeron compresse rivestite con film 45 mg, Remeron 15, 30, 45 mg, Remeron soluzione orale 15 mg/ml e Mirtazapina compresse orodispersibili 15, 30, 45 mg, che ha interessato complessivamente otto Stati membri, compreso lo Stato membro di riferimento. Le proposte per l'RCP avanzate dalla ditta si basavano principalmente su tale procedura di mutuo riconoscimento. Sono state inoltre integrate le raccomandazioni del gruppo di lavoro per la farmacovigilanza relative all'RCP di base degli antidepressivi. Infine, gli RCP oggetto del deferimento sono stati riveduti conformemente alle linee guida sugli RCP della Commissione europea (CE) dell'ottobre 2005. La presente procedura di armonizzazione ha interessato i paragrafi seguenti.

Paragrafo 4.1 dell'RCP - Indicazioni terapeutiche

Il comitato per i medicinali per uso umano (CHMP) ha ritenuto che, nel paragrafo 4.1 "Indicazioni terapeutiche" dell'RCP, l'indicazione dovesse essere modificata nel modo seguente: "Episodi di depressione maggiore (o trattamento degli episodi di depressione maggiore)" conformemente al testo concordato per tale indicazione per altri prodotti con RCP europeo armonizzato. Il CHMP ha ritenuto non accettabile l'aggiunta di "nei pazienti adulti". Tale proposta è stata adottata dal richiedente/titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (AIC), resolvendo la questione.

Paragrafo 4.2 dell'RCP - Posologia e modo di somministrazione

Il CHMP ha ritenuto che, nel paragrafo 4.2 "Posologia e modo di somministrazione" dell'RCP, la frase "È preferibile che il trattamento continui fino a 4-6 mesi dopo la completa scomparsa della sintomatologia" vada sostituita con "I pazienti con depressione devono essere trattati per un periodo sufficiente di almeno 6 mesi per assicurarsi che siano liberi da sintomi." (conformemente al testo usato per altri antidepressivi). La proposta è stata adottata dal richiedente/titolare dell'AIC, resolvendo la questione.

Inoltre il CHMP ha ritenuto che la clearance (livello di eliminazione dall'organismo) della mirtazapina possa diminuire nei pazienti con compromissione renale da moderata a severa (clearance della creatinina <40 ml/min). Di questo occorre tener conto quando si prescrive Remeron a questa categoria di pazienti (cfr. paragrafo 4.4). Il richiedente/titolare dell'AIC è stato pertanto invitato a giustificare il limite massimo di 40 ml/min, dato che normalmente l'intervallo è di 30-50 ml/min (moderata compromissione renale).

Per analizzare gli effetti della compromissione renale sulla farmacocinetica della mirtazapina, il richiedente/titolare dell'AIC ha citato uno studio clinico progettato specificamente per tale scopo (studio 22503). In tale studio i pazienti erano stati suddivisi in quattro categorie in base ai seguenti limiti massimi:

Gruppo 1: controlli sani normali con velocità di filtrazione glomerulare (GFR) >80 ml/min/1,73 m²

Gruppo 2: insufficienza renale lieve con GFR pari a 40-79 ml/min/1,73 m²

Gruppo 3: insufficienza renale moderata/marcata con GFR pari a 10-39 ml/min/1,73 m²

Gruppo 4: insufficienza renale grave con GFR < 10 ml/min/1,73 m²

Ogni sottogruppo comprendeva 10 pazienti.

All'epoca (1989) i limiti massimi correlati al livello di compromissione renale erano conformi alla bozza del documento guida per il settore "Pharmacokinetics and Pharmacodynamics in patients with Impaired renal function: study design, data analysis, and impact on dosing and labelling" (Farmacocinetica e farmacodinamica in pazienti con insufficienza renale: configurazione dello studio, analisi dei dati, impatto sui dosaggi ed etichettatura) della FDA. Ciò spiega il limite massimo di 40 ml/min/1,73 m². Tale documento è stato superato nel 1998. Inoltre la più recente linea guida dell'UE è stata adottata solo nel 1994 (Note for Guidance on the evaluation on the pharmacokinetics of medicinal products in patients with impaired renal function, CHMP/EWP/225/02). È importante che i pazienti con compromissione renale e i medici che li curano siano consapevoli del fatto che, in questi pazienti, l'esposizione alla mirtazapina può aumentare e che esiste una correlazione positiva tra gravità ed esposizione. Il CHMP ha ritenuto accettabile tale spiegazione e la questione ha potuto considerarsi risolta.

Paragrafo 4.3 dell'RCP - Controindicazioni

Il richiedente/titolare dell'AIC ha limitato la controindicazione alla sola ipersensibilità, conformemente alla linea guida comunitaria sugli RCP, in base alla quale andrebbero riportate solo le controindicazioni assolute, mentre le controindicazioni relative andrebbero spostate al paragrafo 4.3 sulle avvertenze o al paragrafo. Il CHMP non ha tuttavia ritenuto accettabile tale spiegazione e ha chiesto al richiedente/titolare dell'AIC di spiegare perché tali controindicazioni non sarebbero assolute. Il CHMP era dell'opinione che fenilchetonuria, inibitori della MAO (monoaminoossidasi) e alterazioni patologiche della conta ematica vadano considerate controindicazioni assolute.

Fenilchetonuria

Il richiedente/titolare dell'AIC ha argomentato che, in base alle linee guida sugli RCP (ottobre 2005), vanno incluse le controindicazioni "derivanti dalla presenza di determinati eccipienti (con un rimando alla *Guideline on excipients in the label and package leaflet of medicinal products for human use*)". La "Guideline on excipients in the dossier for application for marketing authorisation of a medicinal product" (EMA/CHMP/QWP/396951/2006) e la linea guida già citata (CHMP/463/00) indicano gli eccipienti e le informazioni che vanno indicati sulle etichette. L'allegato indica espressamente gli eccipienti che devono essere indicati come controindicazioni (ad es. ipersensibilità all'olio di arachidi o di soia). Tra queste non vi sono deficit ereditari del metabolismo degli aminoacidi (fenilalanina), come la fenilchetonuria. Dato che nell'allegato è indicato che l'aspartame, che contiene una fonte di fenilalanina, può essere nocivo per i soggetti con fenilchetonuria (senza che l'allegato contenga indicazioni per l'inserimento di una controindicazione nell'RCP, come invece è il caso per l'olio di arachidi), questa non è considerata una controindicazione assoluta. Il contenuto di fenilalanina in Remeron compresse orodispersibili è basso. Nei pazienti sensibili alla fenilalanina si cerca solitamente di ottenere livelli bassi di fenilalanina (ad es. tramite la dieta) e non la completa astinenza da tale fonte. L'uso dell'aspartame nelle quantità presenti in Remeron compresse orodispersibili non costituisce una controindicazione assoluta. Si propone pertanto di mantenere questa avvertenza nel relativo paragrafo 4.4. Mentre l'aspartame può o meno essere considerato controindicato per i bambini molto piccoli, la mirtazapina non va usata in questa categoria di pazienti e pertanto non richiede alcuna ulteriore avvertenza.

Il CHMP ha ritenuto che le spiegazioni fornite appaiano scientificamente fondate e giustificate, osservando che la questione del contenuto di aspartame del prodotto è adeguatamente trattata nella forma proposta.

Inibitori della MAO

Il richiedente/titolare dell'AIC sostiene di non possedere dati di studi clinici che valutino le interazioni tra inibitori della MAO (MAO-I) e la mirtazapina. Come spiegato nel fascicolo della domanda di deferimento, studi condotti su animali hanno mostrato che la mirtazapina induce solo un aumento

ridotto e transitorio dei livelli di noradrenalina e serotonina nell'ippocampo (i dati sono disponibili su richiesta). Siccome il meccanismo dell'interazione tra MAO-I e mirtazapina è diverso rispetto a quello tra MAO-I e SSRI (inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina), è improbabile che il rischio di sindrome serotoninica sia elevato come con altri antidepressivi serotoninergici, come gli SSRI. Pertanto per gli inibitori della MAO sussiste una controindicazione relativa con Remeron. Il basso numero di segnalazioni post-commercializzazione suggerisce che tale interazione non si manifesti frequentemente e non giustifichi la modifica, nell'RCP, della parte contenente l'avvertenza sull'uso concomitante di Remeron con i MAO-I. A tale scopo appare sufficiente l'avvertenza contenuta nel paragrafo 4.5. Si propone quindi di non inserire gli inibitori della MAO nel paragrafo 4.3 quali controindicazione assoluta.

Il CHMP ha ritenuto che una controindicazione sia accettabile, considerato l'effetto marginale sui livelli di noradrenalina e serotonina e l'esperienza di post-commercializzazione fin qui accumulata.

Alterazioni patologiche della conta ematica

Il richiedente/titolare dell'AIC ha affermato che non vi sono dati che indichino che la mirtazapina aggrava le condizioni in cui vi è un'alterazione della conta ematica. Considerata la bassissima incidenza della condizione più grave, ovvero l'agranulocitosi (a prescindere dalla questione della causalità o se essa superi l'incidenza di fondo), non si tratta di una controindicazione assoluta e non va inclusa nel paragrafo 4.3

Quanto alle alterazioni patologiche della conta ematica, il CHMP ha ritenuto, sulla base della relazione di metanalisi fornita nelle risposte del richiedente/titolare dell'AIC, che il testo proposto sia accettabile.

Paragrafo 4.5 dell'RCP - Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Nei paragrafi 4.3 (Controindicazioni) e 4.5 (Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione) dell'RCP, all'interazione con i MAO-I corrisponde una controindicazione assoluta, in linea con gli RCP di SSRI e SNRI (inibitori della ricaptazione della serotonina e della norepinefrina). Il CHMP ha ritenuto che le argomentazioni addotte dal richiedente/titolare dell'AIC non fossero sufficienti a giustificare un comportamento della mirtazapina diverso da quello di SSRI e SNRI (ad es. venlafaxina). Inoltre il CHMP era dell'opinione che il meccanismo di interazione dei MAO-I con la mirtazapina sia diverso rispetto a quello degli SSRI. Anche il basso numero di segnalazioni di post-commercializzazione non giustifica questa possibilità. Pertanto è stata raccomandata l'aggiunta, nel paragrafo 4.5 (dopo il testo relativo all'interazione con i MAO-I), di un rimando al paragrafo 4.3 dell'RCP, in linea con l'RCP armonizzato degli SSRI e con l'RCP della venlafaxina (un SNRI).

A conclusione della discussione, il CHMP e il richiedente/titolare dell'AIC hanno convenuto sull'inserimento del testo seguente: cassatura del riferimento al paragrafo 4.3 per la sindrome serotoninergica, cassatura di "altri" e aggiunta di "venlafaxina" nel testo riportato di seguito. Il richiedente/titolare dell'AIC ha inoltre accettato di inserire l'interazione con i MAO-I nel paragrafo 4.3 dell'RCP:

Interazioni farmacodinamiche

La mirtazapina non va somministrata in concomitanza con inibitori della MAO o prima che siano trascorse 2 settimane dalla sospensione della terapia con questi farmaci. Nella situazione contraria, occorre attendere circa 2 settimane dalla fine della terapia con mirtazapina prima di iniziare la terapia con gli inibitori della MAO (cfr. paragrafo 4.3).

Inoltre, come per gli altri SSRI, la cosomministrazione con altri principi attivi ~~farmaci~~ serotoninergici (L-triptofano, triptani, tramadolo, linezolid, SSRI, venlafaxina, litio e preparati a base di erba di San Giovanni – Hypericum perforatum) può portare a un'incidenza di effetti associati alla serotonina 5-HT_{2A} (sindrome serotoninergica: cfr. ~~paragrafo 4.3 Controindicazioni e il paragrafo 4.4 Avvertenze speciali e opportune precauzioni d'impiego~~). Nel caso tali farmaci siano usati in combinazione con la mirtazapina sono necessari cautela e un attento monitoraggio clinico.

Pertanto è stato raccomandato il testo seguente sulle interazioni farmacodinamiche per il paragrafo 4.5 dell'RCP:

Interazioni farmacodinamiche

- La mirtazapina non va somministrata in concomitanza con inibitori della MAO o prima che siano trascorse 2 settimane dalla sospensione della terapia con questi farmaci. Nella situazione contraria, occorre attendere circa 2 settimane dalla fine della terapia con mirtazapina prima di iniziare la terapia con gli inibitori della MAO.

- Inoltre, come per gli SSRI, la cosomministrazione con altri principi attivi serotoninergici (L-triptofano, triptani, tramadolo, linezolid, SSRI, venlafaxina, litio e preparati a base di erba di San Giovanni – *Hypericum perforatum*) può portare ad un'incidenza di effetti associati alla serotonina (sindrome serotoninergica: cfr. paragrafo 4.4). Nel caso tali farmaci siano usati in combinazione con la mirtazapina sono necessari cautela e un attento monitoraggio clinico.

- La mirtazapina può potenziare gli effetti sedativi delle benzodiazepine e di altri sedativi (in particolare la maggior parte degli antipsicotici, antistaminici antagonisti dei recettori H1, oppioidi). Precauzioni debbono essere prese quando questi farmaci sono prescritti unitamente alla mirtazapina.

- La mirtazapina può potenziare l'azione depressiva dell'alcool sul sistema nervoso centrale; i pazienti debbono pertanto essere avvisati di evitare di bere alcolici durante il trattamento con mirtazapina.

Occorre effettuare un monitoraggio per eventuali segni di insorgenza di iperstimolazione serotoninergica.

- La mirtazapina somministrata a 30 mg x 1/die ha causato un aumento, ridotto ma statisticamente significativo, del rapporto internazionale unificato (INR) nei pazienti trattati con warfarina. Dato che, a dosi superiori di mirtazapina, non è da escludersi un effetto più pronunciato, è consigliabile monitorare l'INR in caso di trattamento concomitante con warfarina e mirtazapina.

Inoltre il CHMP ha ritenuto sufficiente indicare, nel paragrafo 4.5 dell'RCP, che litio e mirtazapina non hanno mostrato interazioni farmacocinetiche (ultimo paragrafo del paragrafo 4.5), senza ulteriori specificazioni. Il testo generico sull'assenza di interazioni non va incluso. Infine, va incluso nel paragrafo 4.5 "Interazioni farmacocinetiche" un riferimento allo studio sull'interazione con la cimetidina. È stato pertanto raccomandato il testo che segue:

Interazioni farmacocinetiche

- Carbamazepina e fenitoina (induttori del CYP3A4) hanno aumentato la clearance della mirtazapina di circa il doppio, con conseguente diminuzione della concentrazione plasmatica media della mirtazapina, rispettivamente del 60% e del 45%. Se si aggiunge carbamazepina o un qualsiasi altro induttore del metabolismo epatico (come la rifampicina) alla terapia con mirtazapina, può essere necessario aumentare la dose di mirtazapina. In caso di sospensione del trattamento con uno di questi farmaci, può essere necessario ridurre la dose di mirtazapina.

- La somministrazione contemporanea di ketoconazolo, un potente inibitore del CYP3A4, ha aumentato i livelli di picco plasmatico e l'AUC della mirtazapina di circa il 40% e 50% rispettivamente. ~~Occorre usare cautela quando la mirtazapina è somministrata in concomitanza con inibitori potenti del CYP3A4, inibitori della proteasi dell'HIV, antimicotici azoici, eritromicina o nefazodone.~~

- **La concentrazione plasmatica media della mirtazapina può aumentare di oltre il 50% nel caso di somministrazione concomitante di cimetidina (inibitore debole di CYP1A2, CYP2D6 e CYP3A4). Occorre esercitare cautela ed eventualmente diminuire la dose quando la mirtazapina è somministrata in concomitanza con inibitori potenti del CYP3A4, inibitori della proteasi dell'HIV, antimicotici azoici, eritromicina o nefazodone.**

~~Non si prevedono interazioni farmacocinetiche significative tra la mirtazapina e altri principi attivi psicotropi in quanto la maggior parte di queste ultime sostanze è metabolizzata da vari isoenzimi citocromi P450 (CYP) e, in caso di inibizione di uno o più isoenzimi CYP, una via metabolica compensa l'altra. La mirtazapina non inibisce o induce significativamente gli isoenzimi CYP.~~

- Gli studi sull'interazione non hanno indicato alcun effetto farmacocinetico di interesse sul trattamento con mirtazapina in concomitanza con paroxetina, amitriptilina, ~~e~~ risperidone **o litio**. ~~Un'unica dose di mirtazapina non causa effetti acuti sulla farmacocinetica del litio allo stato stazionario (steady state).~~

Paragrafo 4.8 dell'RCP - Effetti indesiderati

Nel corso dell'ultimo periodo PSUR (1.9.2004 - 1.9.2007), sono stati segnalati 36 casi di iponatriemia e otto casi di SIADH correlati alla mirtazapina (Remeron). Conseguentemente iponatriemia e SIADH sono già descritti nel paragrafo 4.4 "Avvertenze speciali". Per coerenza, il CHMP ha ritenuto che tali effetti indesiderati vadano indicati anche nel paragrafo 4.8 "Effetti indesiderati". Tale proposta è stata adottata dal richiedente/titolare dell'AIC, risolvendo la questione.

Foglio illustrativo

Sono state raccomandate le modifiche seguenti al foglio illustrativo, coerentemente con le modifiche introdotte nell'RCP.

a. PRIMA DI PRENDERE REMERON

Gravidanza e allattamento

Chiedere consiglio al medico o al farmacista prima di prendere qualsiasi medicinale.

La limitata esperienza nella somministrazione di Remeron alle pazienti in gravidanza non indica un aumento del rischio. In gravidanza il farmaco va tuttavia usato con cautela.

~~Non prendere Remeron durante la gravidanza. Ciononostante, in casi particolari il medico potrà prescrivere Remeron nell'interesse della paziente e del bambino.~~

In caso di gravidanza in corso di terapia con Remeron, o qualora si preveda di rimanere incinta, chiedere al medico se è possibile continuare l'assunzione di Remeron.

Chiedere al medico se è opportuno allattare durante la terapia con Remeron.

b. PRIMA DI PRENDERE REMERON

Prestare attenzione se assume Remeron in combinazione con:

- **antidepressivi come SSRI, venlafaxina e L-triptofano o triptani** (usati nel trattamento dell'emicrania), **tramadolo** (analgesico), **linezolid** (antibiotico), **litio** (usato nel trattamento di determinati disturbi psichiatrici) e **preparazioni a base di erba di San Giovanni – Hypericum perforatum** (preparato a base di erbe contro la depressione). In casi molto rari Remeron da solo o la combinazione di Remeron con questi medicinali può portare alla cosiddetta sindrome serotoninergica. Alcuni sintomi della sindrome sono: febbre inspiegabile, sudorazione, tachicardia, diarrea, contrazioni muscolari (non controllate), brividi, riflessi iperattivi, irrequietezza, variazioni dell'umore e incoscienza. Se si avverte una combinazione di questi sintomi, è necessario rivolgersi immediatamente al proprio medico.

Il CHMP ha ritenuto accettabile il testo proposto ai punti **a** e **b**. È stato raccomandato l'inserimento nel foglio illustrativo di un'avvertenza sull'uso in gravidanza e sul possibile rischio di una sindrome da astinenza nel neonato.

MOTIVI DELLA MODIFICA AI RIASSUNTI DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO, DELL'ETICHETTATURA E DEL FOGLIO ILLUSTRATIVO

Considerato che:

- lo scopo della procedura di deferimento era l'armonizzazione dei riassunti delle caratteristiche del prodotto, delle etichette, del foglio illustrativo e del modulo 3;

- i riassunti delle caratteristiche del prodotto, le etichette, il foglio illustrativo e il modulo 3 proposti dai titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio sono stati valutati sulla base della documentazione presentata e della discussione scientifica condotta in seno al Comitato;

il CHMP ha raccomandato l'approvazione della modifica delle autorizzazioni all'immissione in commercio, i cui riassunti delle caratteristiche del prodotto, etichettatura e foglio illustrativo sono riportati nell'allegato III relativo a Remeron e denominazioni associate (cfr. allegato I).

ALLEGATO III

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO, ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Remeron e denominazioni associate (vedere Allegato I) 15 mg compresse orodispersibili
Remeron e denominazioni associate (vedere Allegato I) 30 mg compresse orodispersibili
Remeron e denominazioni associate (vedere Allegato I) 45 mg compresse orodispersibili

[Vedere Allegato I – Completare con i dati nazionali]

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa orodispersibile di Remeron 15 mg contiene 15 mg di mirtazapina.
Ogni compressa orodispersibile di Remeron 30 mg contiene 30 mg di mirtazapina.
Ogni compressa orodispersibile di Remeron 45 mg contiene 45 mg di mirtazapina.

Eccipienti:

Ogni compressa orodispersibile di Remeron 15 mg contiene 4,65 mg di aspartame e 28 mg di saccarosio.

Ogni compressa orodispersibile di Remeron 30 mg contiene 9,3 mg di aspartame e 56 mg di saccarosio.

Ogni compressa orodispersibile di Remeron 45 mg contiene 13,95 mg di aspartame e 84 mg di saccarosio.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa orodispersibile.

Compressa orodispersibile da 15 mg:

compressa rotonda, bianca, con bordo smussato standard, contrassegnata su un lato dal codice "TZ/1".

Compressa orodispersibile da 30 mg:

compressa rotonda, bianca, con bordo smussato standard, contrassegnata su un lato dal codice "TZ/2".

Compressa orodispersibile da 45 mg:

compressa rotonda, bianca, con bordo smussato standard, contrassegnata su un lato dal codice "TZ/4".

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento di episodi di depressione maggiore.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

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.

Bambini e adolescenti fino ai 18 anni di età

Remeron non deve essere usato nei bambini e negli adolescenti sotto i 18 anni (vedere paragrafo 4.4).

Compromissione renale

La clearance della mirtazapina può risultare ridotta nei pazienti con insufficienza renale da moderata a grave (clearance della creatinina < 40 ml/min). Di ciò si deve tenere conto quando si prescrive Remeron a questa categoria di pazienti (vedere paragrafo 4.4).

Compromissione epatica

La clearance della mirtazapina può risultare ridotta nei pazienti che presentano un'alterazione della funzione epatica. Di ciò si deve tenere conto quando si prescrive Remeron a questa categoria 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).

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

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

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).

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o a uno qualsiasi degli eccipienti.

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

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Utilizzo nei bambini e negli adolescenti al di sotto dei 18 anni di età

Remeron non deve essere usato 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 suicidarie 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 Remeron compresse orodispersibili.

Depressione midollare

Durante il trattamento con Remeron 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 Remeron. Nel periodo successivo alla commercializzazione di Remeron 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, Remeron deve essere utilizzato con cautela nei pazienti con una storia di attacchi epilettici. Il trattamento deve essere sospeso nei pazienti che manifestano attacchi epilettici, o quando si verifica un aumento nella frequenza degli attacchi epilettici.
- compromissione epatica; dopo somministrazione di una singola dose orale da 15 mg di mirtazapina, la clearance della mirtazapina è risultata ridotta del 35 % circa in pazienti con un'insufficienza epatica da lieve a moderata rispetto ai pazienti con una funzione epatica nella norma. La concentrazione plasmatica media di mirtazapina è risultata aumentata del 55 % circa.
- compromissione renale; dopo somministrazione di una singola dose orale da 15 mg di mirtazapina, nei pazienti con insufficienza renale moderata (clearance della creatinina < 40 ml/min) e grave (clearance della creatinina ≤ 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 Remeron 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 Remeron 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 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, 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. Dall'esperienza successiva alla commercializzazione, sembra che la sindrome serotoninergica si verifichi molto raramente in pazienti trattati con Remeron da solo (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 Remeron non sono stati segnalati effetti indesiderati più frequenti negli anziani rispetto ai pazienti appartenenti alle altre fasce di età.

Saccarosio

Remeron contiene sfere di zucchero a base di saccarosio. I pazienti con rari problemi ereditari di intolleranza al fruttosio, malassorbimento di glucosio-galattosio o insufficienza della sucralosio-isomaltasi non devono assumere questo farmaco.

Aspartame

Remeron contiene aspartame, una fonte di fenilalanina. Ogni compressa da 15 mg, 30 mg e 45 mg di mirtazapina corrisponde rispettivamente a 2,6 mg, 5,2 mg e 7,8 mg di fenilalanina. Può essere nocivo per pazienti con fenilchetonuria.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Interazioni farmacodinamiche

- La mirtazapina non deve essere somministrata in concomitanza con inibitori delle MAO o entro due settimane dalla sospensione della terapia con inibitori delle MAO. 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, linezolid, SSRI, venlafaxina, litio e

preparati a base di erba di S.Giovanni – *Hypericum perforatum*) può determinare un'incidenza di effetti associati alla serotonina (sindrome serotoninica: 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 45 e del 60 % 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 Gravidanza e allattamento

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). Deve essere prestata attenzione, quando si prescrive mirtazapina a donne in gravidanza. Qualora Remeron sia utilizzato sino al parto o sospeso immediatamente prima, è raccomandato un monitoraggio post-natale del neonato per valutare eventuali effetti da sospensione.

Gli studi condotti su animali e limitati dati rilevati sull'uomo hanno evidenziato un'escrezione molto contenuta della mirtazapina nel latte materno. La decisione di continuare/interrompere l'allattamento al seno o continuare/interrompere la terapia con Remeron deve basarsi sulla valutazione del beneficio dell'allattamento al seno per il bambino e sul beneficio della terapia con Remeron per la donna.

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

Remeron altera in modo lieve o moderato la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

Remeron 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 Remeron.

Le reazioni avverse riferite più frequentemente, che si sono verificate in più del 5 % dei pazienti trattati con Remeron 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 Remeron 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 Remeron 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 Remeron

Classificazione per sistemi e organi	Molto comune (≥ 1/10)	Comune (≥ 1/100, < 1/10)	Non comune (≥ 1/1.000, < 1/100)	Raro (≥ 1/10.000, < 1/1.000)	Frequenza non nota
<i>Esami diagnostici</i>	▪ Aumento di peso¹				
<i>Patologie del sistema emolinfopoietico</i>					▪ Depressione midollare (granulocitopenia, agranulocitosi, anemia aplastica, trombocitopenia) ▪ Eosinofilia
<i>Patologie del sistema nervoso</i>	▪ Sonnolenza^{1,4} ▪ Sedazione^{1,4} ▪ Cefalea²	▪ Letargia¹ ▪ Capogiro ▪ Tremore	▪ Parestesia² ▪ Sindrome delle gambe senza riposo ▪ Sincope	▪ Mioclono	▪ Convulsioni ▪ Sindrome serotoninergica ▪ Parestesia orale
<i>Patologie gastrointestinali</i>	▪ Secchezza delle fauci	▪ Nausea³ ▪ Diarrea² ▪ Vomito²	▪ Ipoestesia orale		▪ Edema orale
<i>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</i>		▪ Esantema²			
<i>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</i>		▪ Artralgia ▪ Mialgia ▪ Dolore dorsale¹			
<i>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</i>	▪ Aumento dell'appetito¹				▪ Iponatriemia
<i>Patologie vascolari</i>		▪ Ipotensione ortostatica	▪ Ipotensione²		

Classificazione per sistemi e organi	Molto comune (≥ 1/10)	Comune (≥ 1/100, < 1/10)	Non comune (≥ 1/1.000, < 1/100)	Raro (≥ 1/10.000, < 1/1.000)	Frequenza non nota
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione		▪ Edema periferico¹ ▪ Affaticamento			
Patologie epatobiliari				▪ Aumento dell'attività delle transaminasi sieriche	
Disturbi psichiatrici		▪ Sogni anomali ▪ Confusione ▪ Ansia^{2,5} ▪ Insonnia^{3,5}	▪ Incubi² ▪ Mania ▪ Agitazione² ▪ Allucinazioni ▪ Irrequietezza psicomotoria (incluse acatisia, ipercinesia)		▪ Ideazioni suicidarie⁶ ▪ Comportamento suicidario⁶
Patologie endocrine					▪ secrezione inappropriata di ormone antidiuretico

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

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

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

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

⁵Il 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.

⁶Casi 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 Remeron rispetto al placebo).

4.9 Sovradosaggio

L'attuale esperienza relativa al sovradosaggio con Remeron 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. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: altri antidepressivi, codice ATC: N06AX11

La mirtazapina è un α_2 -antagonista presinaptico attivo a livello centrale, capace di indurre un aumento della neurotrasmissione noradrenergica e serotoninergica centrale. L'aumento della neurotrasmissione serotoninergica è specificatamente mediato dai recettori 5-HT₁, poiché i recettori 5-HT₂ e 5-HT₃

vengono bloccati dalla mirtazapina. Si presume che entrambi gli enantiomeri della mirtazapina contribuiscano all'attività antidepressiva, bloccando l'enantiomero S(+) i recettori α_2 e 5-HT₂ e l'enantiomero R(-) i recettori 5-HT₃.

L'attività antagonista della mirtazapina verso i recettori H₁-istaminergici è responsabile delle sue proprietà sedative. La mirtazapina è pressoché priva di attività anticolinergica e, alle dosi terapeutiche, non ha praticamente effetti sul sistema cardiovascolare.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Dopo la somministrazione orale di Remeron, il principio attivo mirtazapina viene assorbito bene e rapidamente (biodisponibilità $\approx$ 50 %); il picco dei livelli plasmatici viene raggiunto dopo circa due ore. 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 un'emivita più lunga, fino a 65 ore, e nei giovani un'emivita più breve. L'emivita di eliminazione è sufficiente a giustificare il trattamento con dosaggio unico giornaliero. Lo stato stazionario è raggiunto dopo 3-4 giorni, dopo i quali non vi è ulteriore accumulo. 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. 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

sfere di zucchero
ipromellosa
povidone K30
magnesio stereato
butilmetacrilato copolimero basico
aspartame (E951)
acido citrico anidro
crospovidone (tipo A)
mannitolo (E421)
cellulosa microcristallina
aroma arancio naturale e artificiale (N° SN027512)

sodio bicarbonato

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

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

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister rigido, a prova di bambino, da aprire sollevando un lato, costituito da un foglio laminato di alluminio e film di plastica sigillati a un foglio laminato di alluminio a base di carta, rivestito di lacca termosaldabile.

I film di plastica contengono: PVC (polivinilcloruro), poliammide e poliestere.

I blister contengono ciascuno 6 compresse orodispersibili. Sono disponibili le seguenti confezioni per ciascun dosaggio: 6 (1x6), 18 (3x6), 30 (5x6), 48 (8x6) e 96 (16x6) e 180 (10x18 (3x6)) compresse orodispersibili.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

[Vedere Allegato I - Completare con i dati nazionali]

{Nome ed indirizzo}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

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

[Completare con i dati nazionali]

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

[Completare con i dati nazionali]

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

[Completare con i dati nazionali]

ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO ESTERNO

Astuccio esterno, 15 mg

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Remeron e denominazioni associate (vedere Allegato I) 15 mg compresse orodispersibili
[Vedere Allegato I - Completare con i dati nazionali]

Mirtazapina

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa orodispersibile contiene 15 mg di mirtazapina

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Sfere di zucchero (contenenti saccarosio) e aspartame (E951)

Consultare il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Compressa orodispersibile

6 compresse orodispersibili
18 compresse orodispersibili
30 compresse orodispersibili
48 compresse orodispersibili
96 compresse orodispersibili

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Uso orale.



Staccare lungo le linee perforate



Rimuovere con cura il foglio di alluminio



cominciando dall'angolo indicato dalle frecce



Mettere la compressa sulla lingua

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

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

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

[Vedere Allegato I - Completare con i dati nazionali]

{Nome ed indirizzo}
<{tel}>
<{fax}>
<{e-mail}>

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

[Completare con i dati nazionali]

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

[Completare con i dati nazionali]

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Remeron 15

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO ESTERNO

Etichetta della confezione a fascia, 15 mg

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Remeron e denominazioni associate (vedere Allegato I) 15 mg compresse orodispersibili
[Vedere Allegato I - Completare con i dati nazionali]

Mirtazapina

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa orodispersibile contiene 15 mg di mirtazapina

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Sfere di zucchero (contenenti saccarosio) e aspartame (E951)

Consultare il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Compressa orodispersibile

180 compresse orodispersibili

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale.



Staccare lungo le linee perforate



Rimuovere con cura il foglio di alluminio



cominciando dall'angolo indicato dalle frecce



Mettere la compressa sulla lingua

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

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

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

[Vedere Allegato I - Completare con i dati nazionali]

{Nome ed indirizzo}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

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

[Completare con i dati nazionali]

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

[Completare con i dati nazionali]

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Remeron 15

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP
--

Blister, 15 mg

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE
--

Remeron e denominazioni associate (vedere Allegato I) 15 mg compresse orodispersibili
[Vedere Allegato I - Completare con i dati nazionali]

Mirtazapina

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

[Vedere Allegato I - Completare con i dati nazionali]

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. ALTRO

STRAPPARE

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO ESTERNO

Astuccio esterno, 30 mg

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Remeron e denominazioni associate (vedere Allegato I) 30 mg compresse orodispersibili
[Vedere Allegato I - Completare con i dati nazionali]

Mirtazapina

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa orodispersibile contiene 30 mg di mirtazapina

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Sfere di zucchero (contenenti saccarosio) e aspartame (E951)

Consultare il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Compressa orodispersibile

6 compresse orodispersibili
18 compresse orodispersibili
30 compresse orodispersibili
48 compresse orodispersibili
96 compresse orodispersibili

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Uso orale.



Staccare lungo le linee perforate



Rimuovere con cura il foglio di alluminio



cominciando dall'angolo indicato dalle frecce



Mettere la compressa sulla lingua

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

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

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

[Vedere Allegato I - Completare con i dati nazionali]

{Nome ed indirizzo}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

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

[Completare con i dati nazionali]

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

[Completare con i dati nazionali]

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Remeron 30

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO ESTERNO

Etichetta della confezione a fascia, 30 mg

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Remeron e denominazioni associate (vedere Allegato I) 30 mg compresse orodispersibili
[Vedere Allegato I - Completare con i dati nazionali]

Mirtazapina

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa orodispersibile contiene 30 mg di mirtazapina

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Sfere di zucchero (contenenti saccarosio) e aspartame (E951)

Consultare il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Compressa orodispersibile

180 compresse orodispersibili

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale.



Staccare lungo le linee perforate



Rimuovere con cura il foglio di alluminio



cominciando dall'angolo indicato dalle frecce



Mettere la compressa sulla lingua

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

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

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

[Vedere Allegato I - Completare con i dati nazionali]

{Nome ed indirizzo}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

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

[Completare con i dati nazionali]

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

[Completare con i dati nazionali]

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Remeron 30

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP
--

Blister, 30 mg

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE
--

Remeron e denominazioni associate (vedere Allegato I) 30 mg compresse orodispersibili
[Vedere Allegato I - Completare con i dati nazionali]

Mirtazapina

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

[Vedere Allegato I - Completare con i dati nazionali]

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. ALTRO

STRAPPARE

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO ESTERNO

Astuccio esterno, 45 mg

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Remeron e denominazioni associate (vedere Allegato I) 45 mg compresse orodispersibili
[Vedere Allegato I - Completare con i dati nazionali]

Mirtazapina

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa orodispersibile contiene 45 mg di mirtazapina

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Sfere di zucchero (contenenti saccarosio) e aspartame (E951)

Consultare il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Compressa orodispersibile

6 compresse orodispersibili
18 compresse orodispersibili
30 compresse orodispersibili
48 compresse orodispersibili
96 compresse orodispersibili

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Uso orale.



Staccare lungo le linee perforate



Rimuovere con cura il foglio di alluminio



cominciando dall'angolo indicato dalle frecce



Mettere la compressa sulla lingua

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

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

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

[Vedere Allegato I - Completare con i dati nazionali]

{Nome ed indirizzo}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

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

[Completare con i dati nazionali]

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

[Completare con i dati nazionali]

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Remeron 45

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO ESTERNO

Etichetta della confezione a fascia, 45 mg

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Remeron e denominazioni associate (vedere Allegato I) 45 mg compresse orodispersibili
[Vedere Allegato I - Completare con i dati nazionali]

Mirtazapina

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa orodispersibile contiene 45 mg di mirtazapina

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Sfere di zucchero (contenenti saccarosio) e aspartame (E951)

Consultare il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Compressa orodispersibile

180 compresse orodispersibili

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Uso orale.



Staccare lungo le linee perforate



Rimuovere con cura il foglio di alluminio



cominciando dall'angolo indicato dalle frecce



Mettere la compressa sulla lingua

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

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

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

[Vedere Allegato I - Completare con i dati nazionali]

{Nome ed indirizzo}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

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

[Completare con i dati nazionali]

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

[Completare con i dati nazionali]

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Remeron 45

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP**Blister, 45 mg****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Remeron e denominazioni associate (vedere Allegato I) 45 mg compresse orodispersibili
[Vedere Allegato I - Completare con i dati nazionali]

Mirtazapina

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

[Vedere Allegato I - Completare con i dati nazionali]

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. ALTRO

STRAPPARE

FOGLIO ILLUSTRATIVO

FOGLIO ILLUSTRATIVO: INFORMAZIONI PER L'UTILIZZATORE

Remeron e denominazioni associate (vedere Allegato I) 15 mg compresse orodispersibili
Remeron e denominazioni associate (vedere Allegato I) 30 mg compresse orodispersibili
Remeron e denominazioni associate (vedere Allegato I) 45 mg compresse orodispersibili

[Vedere Allegato I - Completare con i dati nazionali]

Mirtazapina

Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto per lei personalmente. Non lo dia mai ad altri. Infatti, per altri individui questo medicinale potrebbe essere pericoloso, anche se i loro sintomi sono uguali ai suoi.
- Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati peggiora, o se nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio, informi il medico o il farmacista.

Contenuto di questo foglio:

1. Che cos'è Remeron e a che cosa serve
2. Prima di prendere Remeron
3. Come prendere Remeron
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Remeron
6. Altre informazioni

1. CHE COS'È REMERON E A COSA SERVE

Remeron fa parte di un gruppo di medicinali chiamati **antidepressivi**.
Remeron è usato per trattare i disturbi della depressione.

2. PRIMA DI PRENDERE REMERON

Non prenda Remeron

- se è **allergico** (ipersensibile) alla mirtazapina o ad uno qualsiasi degli eccipienti di Remeron. In questo caso, deve parlarne al medico il più presto possibile prima di prendere Remeron.
- se sta prendendo o ha preso recentemente (entro le ultime 2 settimane) medicinali chiamati inibitori delle monoaminossidasi (MAO-I).

Faccia particolare attenzione con Remeron

Utilizzo nei bambini e negli adolescenti al di sotto dei 18 anni di età

Remeron di norma non deve essere utilizzato nei bambini e negli adolescenti al di sotto dei 18 anni di età. Occorre sapere che nei pazienti al di sotto dei 18 anni questa classe di farmaci si associa a un rischio maggiore di effetti indesiderati, quali tentativo di suicidio, pensieri suicidari e ostilità (in particolare aggressività, comportamento astioso e rabbia). Ciononostante un medico può decidere di prescrivere Remeron a pazienti di età inferiore ai 18 anni qualora lo ritenga nel loro interesse. Se il suo medico ha prescritto Remeron a un paziente di età inferiore ai 18 anni e lei desidera avere chiarimenti in merito, si rivolga direttamente a lui. Informi immediatamente il medico se qualcuno dei sintomi sopra descritti si manifesta o peggiora in pazienti al di sotto dei 18 anni di età in terapia con Remeron. Occorre inoltre osservare che gli effetti sulla sicurezza a lungo termine di Remeron in questa fascia di

età in termini di crescita, maturazione e sviluppo cognitivo e comportamentale, non sono ancora stati dimostrati.

Pensieri suicidari e peggioramento della depressione

Se si è depressi si può a volte pensare di farsi del male o togliersi la vita. Questi pensieri possono aumentare subito dopo l'inizio del trattamento con gli antidepressivi, poiché questi medicinali hanno bisogno di tempo per agire, generalmente circa due settimane ma talvolta di più.

Ha maggiori probabilità di avere pensieri di questo tipo se:

- ha già pensato in passato di togliersi la vita o farsi del male.
- se è un giovane adulto. Le informazioni emerse negli studi clinici hanno dimostrato un rischio aumentato di comportamento suicidario negli adulti di età inferiore ai 25 anni con malattie psichiche in trattamento con antidepressivi.

→ Se in qualsiasi momento si ritrova a pensare di togliersi la vita o farsi del male, contatti il medico o si rechi in ospedale immediatamente.

Potrebbe esserle utile confidare a un parente o a un amico che soffre di depressione e chiedergli di leggere questo foglio. Potrebbe chieder loro di informarla se ritengono che la sua depressione stia peggiorando, oppure se sono preoccupati da cambiamenti del suo comportamento.

Faccia particolare attenzione con Remeron anche

- se soffre o ha sofferto in passato di una delle condizioni elencate di seguito.
 - Se non l'ha già fatto, informi il medico di queste condizioni prima di prendere Remeron.
 - convulsioni** (epilessia). Se comincia ad avere delle convulsioni o se le convulsioni diventano più frequenti, smetta di prendere Remeron e contatti immediatamente il medico.
 - malattie del fegato**, incluso ittero. Se manifesta ittero, smetta di prendere Remeron e contatti immediatamente il medico.
 - malattie renali**;
 - malattia cardiaca o pressione del sangue bassa**;
 - schizofrenia**. Se i sintomi psicotici, come i pensieri paranoidi, divengono più frequenti o gravi, contatti subito il medico.
 - depressione maniacale** (periodi alternati di euforia/iperattività e umore depresso). Se inizia a sentirsi euforico o sovraeccitato, interrompa l'assunzione di Remeron e contatti immediatamente il medico.
 - diabete** (può essere necessario correggere la dose di insulina o di altri farmaci anti-diabetici).
 - malattie dell'occhio**, come un aumento della pressione dell'occhio (glaucoma).
 - difficoltà a urinare**, che può essere causata da un ingrossamento della prostata.
 - Se manifesta segni di infezione, come febbre alta inspiegabile, mal di gola e ulcere nella bocca.
 - Interrompa l'assunzione di Remeron e contatti immediatamente il medico per un esame del sangue.
- In rari casi questi sintomi possono essere segni di un disturbo della produzione delle cellule del sangue nel midollo. Benché rari, questi sintomi si manifestano più comunemente dopo 4-6 settimane di trattamento.
- se è anziano. Può essere più sensibile agli effetti indesiderati degli antidepressivi.

Assunzione di Remeron con altri medicinali

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo (o intende assumere) uno qualsiasi dei medicinali elencati di seguito.

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo o ha recentemente assunto qualsiasi altro medicinale, anche quelli senza prescrizione medica.

Non prenda Remeron in combinazione con:

- **inibitori della monoaminossidasi** (MAO inibitori). Inoltre, non prenda Remeron nelle due settimane successive alla sospensione degli inibitori delle MAO. Allo stesso modo, se smette di prendere Remeron, non prenda inibitori delle MAO nelle due settimane successive. MAO inibitori sono, ad es., moclobemide, tranilcipromina (tutti e due sono antidepressivi) e selegilina (usata nel morbo di Parkinson).

Faccia attenzione quando prende Remeron in combinazione con:

- **antidepressivi quali SSRI, venlafaxina e L-triptofano o triptani** (impiegati per trattare l'emicrania), **tramadolo** (per la terapia del dolore), **linezolid** (un antibiotico), **litio** (usato per trattare alcune condizioni psichiatriche) e **preparati a base di iperico perforato, rimedio di San Giovanni** (un'erba medicinale per la depressione). Molto raramente Remeron, da solo o in combinazione con questi medicinali, può portare alla cosiddetta sindrome serotoninergica. Alcuni dei sintomi di questa sindrome sono: febbre inspiegabile, sudorazione, aumento della frequenza cardiaca, diarrea, contrazioni muscolari (incontrollabili), tremore, riflessi iperattivi, irrequietezza, cambiamenti d'umore e perdita di coscienza. Se si manifesta una combinazione di questi sintomi, ne parli immediatamente con il medico.
- **l'antidepressivo chiamato nefazodone**, che può aumentare la quantità di Remeron nel sangue. Informi il medico se sta usando questo medicinale perché ciò può richiedere una riduzione della dose di Remeron o, quando l'uso di nefazodone viene sospeso, un aumento della dose di Remeron.
- **farmaci per l'ansia o l'insonnia**, come le benzodiazepine;
farmaci per la schizofrenia, come l'olanzapina;
farmaci per le allergie, come la cetirizina;
farmaci per il dolore forte, come la morfina.
Se somministrato in combinazione con questi medicinali, Remeron può aumentare la sonnolenza causata da tali sostanze.
- **farmaci per trattare le infezioni**; farmaci per le infezioni batteriche (come l'eritromicina), farmaci per trattare le infezioni fungine (come il ketoconazolo) e farmaci per trattare HIV/AIDS (come gli inibitori della HIV proteasi).
Questi medicinali, in combinazione con Remeron, possono aumentare la quantità di Remeron nel sangue. Informi il medico se sta utilizzando questi medicinali. Potrebbe essere necessario ridurre la dose di Remeron o, quando l'uso di questi medicinali viene sospeso, aumentare nuovamente la dose di Remeron.
- **farmaci per l'epilessia**, quali carbamazepina e fenitoina;
farmaci per la tubercolosi, come la rifampicina.
Questi medicinali, in combinazione con Remeron, possono diminuire la quantità di Remeron nel sangue. Informi il medico se sta utilizzando questi medicinali. Potrebbe essere necessario aumentare la dose di Remeron o, quando l'uso di questi medicinali viene sospeso, abbassare nuovamente la dose di Remeron.
- **farmaci che prevengono la coagulazione del sangue**, come la warfarina.
Remeron può aumentare gli effetti della warfarina nel sangue. Informi il medico se sta utilizzando questo medicinale. In caso di assunzione concomitante di warfarina il medico deve tenere sotto stretto controllo il sangue.

Assunzione di Remeron con cibi e bevande

Si può avere sonnolenza se si assumono bevande alcoliche mentre si sta prendendo Remeron.

È meglio non assumere bevande alcoliche.

Remeron può essere assunto con o senza cibo.

Gravidanza e allattamento

Chieda consiglio al medico o al farmacista prima di prendere qualsiasi medicinale.

La limitata esperienza relativa alla somministrazione di Remeron a donne in gravidanza non indica un aumento del rischio. Tuttavia, occorre cautela, quando si somministra Remeron in gravidanza.

Se sta prendendo Remeron e rimane incinta o pianifica una gravidanza, chiedi al medico se può continuare a prendere Remeron. Se usa Remeron fino a o immediatamente prima del parto, il neonato deve essere attentamente controllato per i possibili effetti avversi.

Chiedi al medico se può allattare al seno mentre sta prendendo Remeron.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Remeron può influenzare la concentrazione o la vigilanza. Si assicuri che le sue capacità non siano alterate prima di guidare o utilizzare macchinari.

Informazioni importanti su alcuni eccipienti di Remeron

Remeron compresse orodispersibili contiene sfere di zucchero a base di saccarosio. Se il medico le ha detto che soffre di un'intolleranza ad alcuni zuccheri, lo consulti prima di prendere questo medicinale. Remeron compresse orodispersibili contiene aspartame, una fonte di fenilalanina. Può essere nocivo per i soggetti con fenilchetonuria.

3. COME PRENDERE REMERON

Prenda sempre Remeron seguendo esattamente le istruzioni del medico o del farmacista. Se ha dubbi deve consultare il medico o il farmacista.

Quanto Remeron prendere

La dose iniziale abituale è 15 o 30 mg al giorno. Il medico può consigliarle di aumentare la dose dopo pochi giorni fino a raggiungere la quantità adeguata (tra 15 e 45 mg al giorno). Normalmente la dose è la stessa per tutte le età. Tuttavia, il medico può adattare la dose se lei è anziano o se ha avuto una malattia dei reni o del fegato.

Quando prendere Remeron

→ Prenda Remeron ogni giorno alla stessa ora.

È meglio prendere Remeron come dose unica prima di andare a letto. In ogni caso, il medico può suggerirle di dividere la dose di Remeron, una volta al mattino e una volta alla sera prima di andare a letto. La dose più alta deve essere presa prima di coricarsi.

Prendere la compressa orodispersibile come indicato di seguito:

Prendere le compresse per via orale.

1. Non rompere la compressa orodispersibile

Per prevenire la rottura della compressa orodispersibile, non premere sull'impronta della compressa sul blister (figura A).

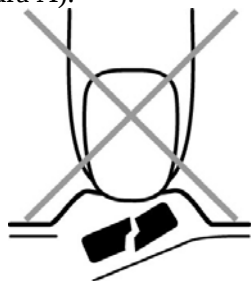


Fig. A.

2. Staccare una impronta della compressa

Ciascun blister contiene 6 compresse (impronte), che sono separate da linee perforate. Staccarne una porzione strappando lungo le linee perforate (figura 1).

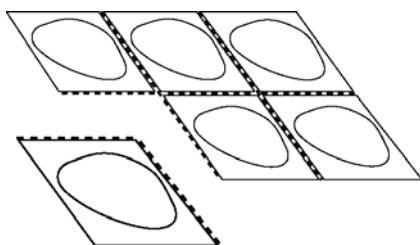


Fig. 1.

3. Sollevare il foglio di copertura

Sollevare con cura il foglio di copertura, iniziando dall'angolo indicato dalla freccia (figure 2 e 3).

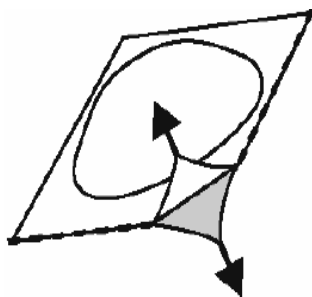


Fig. 2.

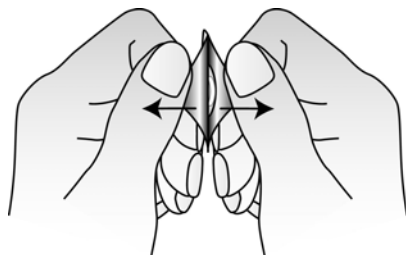


Fig. 3.

4. Estrarre la compressa orodispersibile

La compressa orodispersibile deve essere estratta dal suo alloggiamento con le mani asciutte e posta sulla lingua.
(Figura 4).



Fig. 4.

Si disgregherà rapidamente e potrà essere ingerita senz'acqua.

Quando ci si può aspettare di sentirsi meglio

Normalmente Remeron impiega 1-2 settimane per iniziare ad agire e dopo 2-4 settimane potrà notare un miglioramento.

È importante che nelle prime settimane di trattamento informi il medico degli effetti di Remeron:

→ 2-4 settimane dopo aver iniziato a prendere Remeron, discuta con il medico gli effetti che il medicinale ha avuto su di lei.

Se continua a non notare alcun miglioramento, il medico potrebbe prescrivere una dose più alta. In questo caso, parli nuovamente con il medico dopo altre 2-4 settimane. Normalmente è necessario prendere Remeron per 4-6 mesi dopo la scomparsa dei sintomi della depressione.

Se prende più Remeron di quanto deve

→ Se lei o qualcun altro prende troppo Remeron, chiami il medico immediatamente.

I segni più comuni di un sovradosaggio di Remeron (senza altri medicinali o alcool) sono **sonnolenza, disorientamento e aumento della frequenza cardiaca**.

Se dimentica di prendere Remeron

Se deve prendere la dose **una volta al giorno**

- Se dimentica di prendere la dose di Remeron, non deve prendere la dose dimenticata. Salti la dose e prenda la dose successiva al consueto orario.

Se deve prendere la dose **due volte al giorno**

- se dimentica la dose della mattina, prenda semplicemente questa dose insieme a quella della sera.
- se dimentica la dose della sera, non deve prenderla insieme alla dose del mattino dopo; salti la dose e continui normalmente con la dose della mattina e della sera.
- se ha dimenticato di prendere tutte e due le dosi, non deve cercare di compensare la dose dimenticata. Salti tutte e due le dosi e continui il giorno successivo normalmente con la dose della mattina e della sera.

Se interrompe il trattamento con Remeron

→ Si può interrompere l'assunzione di Remeron solo dopo aver consultato il medico.

Se interrompe l'assunzione troppo presto, la depressione potrebbe ritornare. Quando si sentirà meglio, ne parli al medico. Sarà il medico a decidere quando interrompere il trattamento.

Non interrompa improvvisamente l'assunzione di Remeron, anche se la depressione è scomparsa. Se interrompe improvvisamente Remeron si potrebbe sentire male, avere le vertigini, essere agitato o ansioso e avere mal di testa. Questi sintomi possono essere evitati interrompendo il trattamento gradualmente. Il medico le dirà come diminuire la dose gradualmente.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di Remeron, si rivolga al medico o al farmacista.

4. POSSIBILI EFFETTI INDESIDERATI

Come tutti i medicinali, Remeron può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Alcuni effetti indesiderati sono più probabili di altri. I possibili effetti indesiderati di Remeron sono elencati qui di seguito e possono essere distinti in:

- **Molto comuni:** che si manifestano in più di 1 utilizzatore su 10
- **Comuni:** che si manifestano in 1-10 utilizzatori su 100
- **Non comuni:** che si manifestano in 1-10 utilizzatori su 1.000,00
- **Rari:** che si manifestano in 1-10 utilizzatori su 10.000,00
- **Molto rari:** che si manifestano in meno di 1 utilizzatore su 10.000,00
- **Non noti:** che non possono essere stimati sulla base dei dati disponibili

Molto comuni:

- aumento dell'appetito e del peso corporeo
- sonnolenza
- mal di testa
- bocca secca

Comuni:

- letargia
- capogiro
- tremori
- nausea
- diarrea
- vomito
- rash o eruzioni cutanee (esantema)
- dolore alle articolazioni (artralgia) o ai muscoli (mialgia)
- mal di schiena
- senso di vertigine o svenimento quando ci si alza improvvisamente (ipotensione ortostatica)
- gonfiore (di solito alle caviglie e ai piedi) causato da ritenzione idrica (edema)
- stanchezza
- sogni vividi
- confusione
- ansia

- problemi di sonno

Non comuni:

- euforia o eccitazione emotiva (mania).
→ Smetta di prendere Remeron e consulti immediatamente il medico.
- sensazioni anomale sulla pelle, ad es. bruciore, pizzicore, prurito o formicolio (parestesia)
- sindrome delle gambe senza riposo
- svenimento (sincope)
- sensazione di addormentamento della bocca (ipoestesia orale)
- pressione del sangue bassa
- incubi notturni
- agitazione
- allucinazioni
- bisogno di muoversi

Rari:

- colorazione giallastra degli occhi e della pelle; questo può indicare disturbi a livello della funzionalità del fegato (ittero).
→ Smetta di prendere Remeron e consulti immediatamente il medico.
- contrazione muscolare (mioclono)

Non noti:

- segni di infezione quali un'improvvisa e inspiegabile febbre alta, mal di gola e stomatite (agranulocitosi).
→ Interrompa l'assunzione di Remeron e contatti immediatamente il medico per un esame del sangue.
In rari casi Remeron può causare un disturbo della produzione delle cellule del sangue (depressione del midollo osseo). Alcune persone diventano meno resistenti alle infezioni perché Remeron può causare una carenza temporanea dei globuli bianchi (granulocitopenia). In casi rari Remeron può anche causare una carenza dei globuli bianchi e rossi, e delle piastrine (anemia aplastica), una carenza delle piastrine (trombocitopenia) o un aumento del numero dei globuli bianchi (eosinofilia).
- Attacchi epilettici (convulsioni).
→ Smetta di prendere Remeron e consulti immediatamente il medico.
- una combinazione di sintomi quali febbre inspiegabile, sudorazione, aumento della frequenza cardiaca, diarrea, contrazioni muscolari (incontrollabili), tremore, riflessi iperattivi, spossatezza, cambiamenti d'umore e perdita di coscienza. Molto raramente questi possono essere sintomi di sindrome serotoninergica.
→ Smetta di prendere Remeron e consulti immediatamente il medico.
- pensare di farsi del male o togliersi la vita
→ Consulti il medico o si rechi in ospedale immediatamente.
- sensazione anomala nella bocca (parestesia orale)
- gonfiore della bocca (edema della bocca)
- iponatriemia
- secrezione inappropriata di ormone antidiuretico

Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati peggiora, o se nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio illustrativo, informi il medico o il farmacista.

5. COME CONSERVARE REMERON

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

Non usi Remeron dopo la data di scadenza che è riportata sull'astuccio e sul blister. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno del mese.

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

I medicinali non devono essere gettati nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici.

Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. ALTRE INFORMAZIONI

Cosa contiene Remeron

- Il principio attivo è la mirtazapina.
Remeron 15 mg compresse orodispersibili contiene 15 mg di mirtazapina per compressa orodispersibile.
Remeron 30 mg compresse orodispersibili contiene 30 mg di mirtazapina per compressa orodispersibile.
Remeron 45 mg compresse orodispersibili contiene 45 mg di mirtazapina per compressa orodispersibile.
- Gli altri ingredienti sono sfere di zucchero, ipromellosa, povidone K30, magnesio stearato, butilmetacrilato copolimero basico, aspartame (E951), acido citrico anidro, crospovidone (tipo A), mannitolo (E421), cellulosa microcristallina, aroma arancio naturale e artificiale (N° SN027512) e sodio bicarbonato.

Descrizione dell'aspetto di Remeron e contenuto della confezione

Remeron sono compresse orodispersibili.

Remeron 15 mg compresse orodispersibili sono compresse rotonde, bianche, con bordo smussato standard, contrassegnate su un lato dal codice "TZ/1".

Remeron 30 mg compresse orodispersibili sono compresse rotonde, bianche, con bordo smussato standard, contrassegnate su un lato dal codice "TZ/2".

Remeron 45 mg compresse orodispersibili sono compresse rotonde, bianche, con bordo smussato standard, contrassegnate su un lato dal codice "TZ/4".

Le compresse orodispersibili sono confezionate in blister a prova di bambino con dosi unitarie perforate.

Sono disponibili le seguenti confezioni di Remeron 15, 30 e 45 mg compresse orodispersibili: 6, 18, 30, 48, 90, 96 e 180 compresse orodispersibili (è possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate).

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e produttore

[Vedere Allegato I - Completare con i dati nazionali]

{Nome ed indirizzo}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

Questo medicinale è autorizzato negli Stati Membri dello Spazio Economico Europeo con le seguenti denominazioni:

[non pertinente in riferimento all'art. 30]

Questo foglio illustrativo è stato rivisto/approvato l'ultima volta nel

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Remeron e denominazioni associate (vedere Allegato I) 15 mg compresse rivestite con film
Remeron e denominazioni associate (vedere Allegato I) 30 mg compresse rivestite con film
Remeron e denominazioni associate (vedere Allegato I) 45 mg compresse rivestite con film

[Vedere Allegato I - Completare con i dati nazionali]

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa rivestita con film di Remeron 15 mg contiene 15 mg di mirtazapina.

Eccipienti:

Ogni compressa rivestita con film di Remeron 15 mg contiene 109 mg di lattosio (monoidrato).

Ogni compressa rivestita con film di Remeron 30 mg contiene 217 mg di lattosio (monoidrato).

Ogni compressa rivestita con film di Remeron 45 mg contiene 325 mg di lattosio (monoidrato).

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film.

Compressa rivestita con film da 15 mg:

ovale, biconvessa, di colore giallo, divisibile e contrassegnata dalla scritta "Organon" su un lato e da un codice sull'altro lato (TZ/3).

La compressa può essere divisa in due metà uguali.

Compressa rivestita con film da 30 mg:

ovale, biconvessa, di colore rosso-marrone, divisibile e contrassegnata dalla scritta "Organon" su un lato e da un codice sull'altro lato (TZ/5).

La compressa può essere divisa in due metà uguali.

Compressa rivestita con film da 45 mg:

ovale, biconvessa, di colore bianco e contrassegnata dalla scritta "Organon" su un lato e da un codice sull'altro lato (TZ/7).

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento di episodi di depressione maggiore.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

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.

Bambini e adolescenti fino ai 18 anni di età

Remeron non deve essere usato nei bambini e negli adolescenti sotto i 18 anni (vedere paragrafo 4.4).

Compromissione renale

La clearance della mirtazapina può risultare ridotta nei pazienti con insufficienza renale da moderata a grave (clearance della creatinina < 40 ml/min). Di ciò si deve tenere conto quando si prescrive Remeron a questa categoria di pazienti (vedere paragrafo 4.4).

Compromissione epatica

La clearance della mirtazapina può risultare ridotta nei pazienti che presentano un'alterazione della funzione epatica. Di ciò si deve tenere conto quando si prescrive Remeron a questa categoria 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).

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

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

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).

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o a uno qualsiasi degli eccipienti.

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

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Utilizzo nei bambini e negli adolescenti al di sotto dei 18 anni di età

Remeron non deve essere usato 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 Remeron compresse rivestite con film.

Depressione midollare

Durante il trattamento con Remeron 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 Remeron. Nel periodo successivo alla commercializzazione di Remeron 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, Remeron deve essere utilizzato con cautela nei pazienti con una storia di attacchi epilettici. Il trattamento deve essere sospeso nei pazienti che manifestano attacchi epilettici, o quando si verifica un aumento nella frequenza degli attacchi epilettici.
- compromissione epatica; dopo somministrazione di una singola dose orale da 15 mg di mirtazapina, la clearance della mirtazapina è risultata ridotta del 35 % circa in pazienti con un'insufficienza epatica da lieve a moderata rispetto ai pazienti con una funzione epatica nella norma. La concentrazione plasmatica media di mirtazapina è risultata aumentata del 55 % circa.
- compromissione renale; dopo somministrazione di una singola dose orale da 15 mg di mirtazapina, nei pazienti con insufficienza renale moderata (clearance della creatinina < 40 ml/min) e grave (clearance della creatinina ≤ 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 Remeron 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 Remeron 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 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. Dall'esperienza successiva alla commercializzazione, sembra che la sindrome serotoninergica si verifichi molto raramente in pazienti trattati con Remeron da solo (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 Remeron non sono stati segnalati effetti indesiderati più frequenti negli anziani rispetto ai pazienti appartenenti alle altre fasce di età.

Lattosio

Questo medicinale contiene lattosio. Questo farmaco non deve essere assunto da pazienti che presentano rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, carenza di Lapp lattasi o malassorbimento di glucosio-galattosio.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Interazioni farmacodinamiche

- La mirtazapina non deve essere somministrata in concomitanza con inibitori delle MAO o entro due settimane dalla sospensione della terapia con inibitori delle MAO. 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, linezolid, 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 45 e del 60 % 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 Gravidanza e allattamento

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). Deve essere prestata attenzione, quando si prescrive mirtazapina a donne in gravidanza. Qualora Remeron sia utilizzato sino al parto o sospeso immediatamente prima, è raccomandato un monitoraggio post-natale del neonato per valutare eventuali effetti da sospensione.

Gli studi condotti su animali e limitati dati rilevati sull'uomo hanno evidenziato un'escrezione molto contenuta della mirtazapina nel latte materno. La decisione di continuare/interrompere l'allattamento al seno o continuare/interrompere la terapia con Remeron deve basarsi sulla valutazione del beneficio dell'allattamento al seno per il bambino e sul beneficio della terapia con Remeron per la donna.

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

Remeron altera in modo lieve o moderato la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

Remeron 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 Remeron.

Le reazioni avverse riferite più frequentemente, che si sono verificate in più del 5 % dei pazienti trattati con Remeron 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 Remeron 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 Remeron 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 Remeron

Classificazione per sistemi e organi	Molto comune (≥ 1/10)	Comune (≥ 1/100, < 1/10)	Non comune (≥ 1/1.000, < 1/100)	Raro (≥ 1/10.000, < 1/1.000)	Frequenza non nota
<i>Esami diagnostici</i>	▪ Aumento di peso ¹				
<i>Patologie del sistema emolinfopoietico</i>					▪ Depressione midollare (granulocitopenia, agranulocitosi, anemia aplastica, trombocitopenia) ▪ Eosinofilia
<i>Patologie del sistema nervoso</i>	▪ Sonnolenza ^{1,4} ▪ Sedazione ^{1,4} ▪ Cefalea ²	▪ Letargia ¹ ▪ Capogiro ▪ Tremore	▪ Parestesia ² ▪ Sindrome delle gambe senza riposo ▪ Sincope	▪ Mioclono	▪ Convulsioni ▪ Sindrome serotoninergica ▪ Parestesia orale
<i>Patologie gastrointestinali</i>	▪ Secchezza delle fauci	▪ Nausea ³ ▪ Diarrea ² ▪ Vomito ²	▪ Ipoestesia orale		▪ Edema orale
<i>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</i>		▪ Esantema ²			
<i>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</i>		▪ Artralgia ▪ Mialgia ▪ Dolore dorsale ¹			
<i>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</i>	▪ Aumento dell'appetito ¹				▪ Iponatriemia
<i>Patologie vascolari</i>		▪ Ipotensione ortostatica	▪ Ipotensione ²		
<i>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</i>		▪ Edema periferico ¹ ▪ Affaticamento			
<i>Patologie epatobiliari</i>				▪ Aumento dell'attività delle transaminasi	

Classificazione per sistemi e organi	Molto comune (≥ 1/10)	Comune (≥ 1/100, < 1/10)	Non comune (≥ 1/1.000, < 1/100)	Raro (≥ 1/10.000, < 1/1.000)	Frequenza non nota
				sieriche	
Disturbi psichiatrici		▪ Sogni anomali ▪ Confusione ▪ Ansia^{2, 5} ▪ Insonnia^{3, 5}	▪ Incubi² ▪ Mania ▪ Agitazione² ▪ Allucinazioni ▪ Irrequietezza psicomotoria (incluse acatisia, ipercinesia)	▪	▪ Ideazioni suicide⁶ ▪ Comportamento suicidario⁶
Patologie endocrine					▪ secrezione inappropriata di ormone antidiuretico

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

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

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

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

⁵Il 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.

⁶Casi 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-glutamyltransferasi (tuttavia, gli eventi avversi associati non sono stati riferiti con una frequenza statisticamente superiore con Remeron rispetto al placebo).

4.9 Sovradosaggio

L'attuale esperienza relativa al sovradosaggio con Remeron 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. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: altri antidepressivi, codice ATC: N06AX11

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-HT₁, poiché i recettori 5-HT₂ e 5-HT₃ vengono bloccati dalla mirtazapina. Si presume che entrambi gli enantiomeri della mirtazapina contribuiscano all'attività antidepressiva, bloccando l'enantiomero S(+) i recettori $\alpha 2$ e 5-HT₂ e l'enantiomero R(-) i recettori 5-HT₃.

L'attività antagonista della mirtazapina verso i recettori H₁-istaminergici è responsabile delle sue proprietà sedative. La mirtazapina è pressoché priva di attività anticolinergica e, alle dosi terapeutiche, non ha praticamente effetti sul sistema cardiovascolare.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Dopo la somministrazione orale di Remeron, il principio attivo mirtazapina viene assorbito bene e rapidamente (biodisponibilità $\approx 50\%$); il picco dei livelli plasmatici viene raggiunto dopo circa due ore. 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 un'emivita più lunga, fino a 65 ore, e nei giovani un'emivita più breve. L'emivita di eliminazione è sufficiente a giustificare il trattamento con dosaggio unico giornaliero. Lo stato stazionario è raggiunto dopo 3-4 giorni, dopo i quali non vi è ulteriore accumulo. 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. 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

Nucleo:

amido di mais
iprolosa
magnesio stereato
silice colloidale anidra
lattosio monoidrato

Rivestimento:

ipromellosa
Macrogol 8000
titanio diossido (E171)
ossido di ferro giallo (E172) (solo 15 e 30 mg compresse rivestite con film)
ossido di ferro rosso (E172) (solo 30 mg compresse rivestite con film)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore ai 30 °C

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

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Remeron 15 mg, 30 e 45 mg compresse rivestite con film è confezionato in blister, costituito da una pellicola di polivinilcloruro opaco e da un foglio di alluminio con un rivestimento termosaldato sul lato a contatto con le compresse. Sono disponibili blister da 7 e da 10 compresse rivestite con film.

Remeron 15 mg, 30 e 45 mg compresse rivestite con film è disponibile anche in flaconi in HDPE con un tappo in LDPE a prova di manomissione.

I flaconi contengono 250 compresse rivestite con film.

Per le compresse rivestite con film da 15 mg sono disponibili le seguenti confezioni blister: 30 (3x10), 60 (6x10), 90 (9x10) e 100 (10x10) compresse rivestite con film; 14 (2x7), 28 (4x7), 56 (8x7), e 70 (10x7) compresse rivestite con film.

Per le compresse rivestite con film da 30 mg sono disponibili le seguenti confezioni blister: 10 (1x10), 20 (2x10), 30 (3x10), 50 (5x10), 60 (6x10), 90 (9x10), 100 (10x10), 200 (20x10) e 500 (50x10) compresse rivestite con film; 14 (2x7), 28 (4x7), 56 (8x7), e 70 (10x7) compresse rivestite con film.

Per le compresse rivestite con film da 45 mg sono disponibili le seguenti confezioni blister: 10 (1x10), 20 (2x10), 30 (3x10), 50 (5x10), 100 (10x10), 200 (20x10) e 500 (50x10) compresse rivestite con film; 14 (2x7), 28 (4x7), 56 (8x7), e 70 (10x7) compresse rivestite con film.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

[Vedere Allegato I - Completare con i dati nazionali]

{Nome ed indirizzo}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

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

[Completare con i dati nazionali]

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

[Completare con i dati nazionali]

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

[Completare con i dati nazionali]

ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO ESTERNO

Astuccio esterno, 15 mg

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Remeron e denominazioni associate (vedere Allegato I) 15 mg compresse rivestite con film
[Vedere Allegato I - Completare con i dati nazionali]

Mirtazapina

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 compressa rivestita con film contiene 15 mg di mirtazapina

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Lattosio monoidrato

Consultare il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Compressa rivestita con film.

30 compresse rivestite con film
60 compresse rivestite con film
90 compresse rivestite con film
100 compresse rivestite con film

14 compresse rivestite con film
28 compresse rivestite con film
56 compresse rivestite con film
70 compresse rivestite con film

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Non conservare a temperatura superiore ai 30 °C

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

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

[Vedere Allegato I - Completare con i dati nazionali]

{Nome ed indirizzo}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

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

[Completare con i dati nazionali]

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

[Completare con i dati nazionali]

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Remeron 15

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO ESTERNO

Flacone, 15 mg

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Remeron e denominazioni associate (vedere Allegato I) 15 mg compresse rivestite con film
[Vedere Allegato I - Completare con i dati nazionali]

Mirtazapina

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 compressa rivestita con film contiene 15 mg di mirtazapina

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Lattosio monoidrato

Consultare il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Compressa rivestita con film

250 compresse rivestite con film

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Non conservare a temperatura superiore ai 30 °C

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

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO
--

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO
--

[Vedere Allegato I - Completare con i dati nazionali]

{Nome ed indirizzo}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

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

[Completare con i dati nazionali]

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

[Completare con i dati nazionali]

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Remeron 15

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP
--

Blister, 15 mg

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE
--

Remeron e denominazioni associate (vedere Allegato I) 15 mg compresse rivestite con film
[Vedere Allegato I - Completare con i dati nazionali]

Mirtazapina

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

[Vedere Allegato I - Completare con i dati nazionali]

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. ALTRO

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO ESTERNO

Astuccio esterno, 30 mg

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Remeron e denominazioni associate (vedere Allegato I) 30 mg compresse rivestite con film
[Vedere Allegato I - Completare con i dati nazionali]

Mirtazapina

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 compressa rivestita con film contiene 30 mg di mirtazapina

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Lattosio monoidrato

Consultare il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Compressa rivestita con film.

10 compresse rivestite con film
20 compresse rivestite con film
30 compresse rivestite con film
50 compresse rivestite con film
60 compresse rivestite con film
90 compresse rivestite con film
100 compresse rivestite con film
200 compresse rivestite con film
500 compresse rivestite con film

14 compresse rivestite con film
28 compresse rivestite con film
56 compresse rivestite con film
70 compresse rivestite con film

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Non conservare a temperatura superiore ai 30 °C

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

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

[Vedere Allegato I - Completare con i dati nazionali]

{Nome ed indirizzo}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

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

[Completare con i dati nazionali]

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

[Completare con i dati nazionali]

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Remeron 30

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO ESTERNO

Flacone, 30 mg

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Remeron e denominazioni associate (vedere Allegato I) 30 mg compresse rivestite con film
[Vedere Allegato I - Completare con i dati nazionali]

Mirtazapina

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 compressa rivestita con film contiene 30 mg di mirtazapina

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Lattosio monoidrato

Consultare il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Compressa rivestita con film.

250 compresse rivestite con film

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Uso orale.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Non conservare a temperatura superiore ai 30 °C

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

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO
--

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO
--

[Vedere Allegato I - Completare con i dati nazionali]

{Nome ed indirizzo}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

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

[Completare con i dati nazionali]

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

[Completare con i dati nazionali]

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Remeron 30

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP
--

Blister, 30 mg

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE
--

Remeron e denominazioni associate (vedere Allegato I) 30 mg compresse rivestite con film
[Vedere Allegato I - Completare con i dati nazionali]

Mirtazapina

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

[Vedere Allegato I - Completare con i dati nazionali]

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. ALTRO

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO ESTERNO

Astuccio esterno, 45 mg

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Remeron e denominazioni associate (vedere Allegato I) 45 mg compresse rivestite con film
[Vedere Allegato I - Completare con i dati nazionali]

Mirtazapina

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 compressa rivestita con film contiene 45 mg di mirtazapina

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Lattosio monoidrato

Consultare il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Compressa rivestita con film.

10 compresse rivestite con film
20 compresse rivestite con film
30 compresse rivestite con film
50 compresse rivestite con film
100 compresse rivestite con film
200 compresse rivestite con film
500 compresse rivestite con film

14 compresse rivestite con film
28 compresse rivestite con film
56 compresse rivestite con film
70 compresse rivestite con film

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Non conservare a temperatura superiore ai 30 °C

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

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

[Vedere Allegato I - Completare con i dati nazionali]

{Nome ed indirizzo}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

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

[Completare con i dati nazionali]

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

[Completare con i dati nazionali]

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Remeron 45

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO ESTERNO

Flacone, 45 mg

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Remeron e denominazioni associate (vedere Allegato I) 45 mg compresse rivestite con film
[Vedere Allegato I - Completare con i dati nazionali]

Mirtazapina

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 compressa rivestita con film contiene 45 mg di mirtazapina

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Lattosio monoidrato

Consultare il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Compressa rivestita con film.

250 compresse rivestite con film

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Uso orale.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Non conservare a temperatura superiore ai 30 °C

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

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO
--

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO
--

[Vedere Allegato I - Completare con i dati nazionali]

{Nome ed indirizzo}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

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

[Completare con i dati nazionali]

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

[Completare con i dati nazionali]

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Remeron 45

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP
--

Blister, 45 mg

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE
--

Remeron e denominazioni associate (vedere Allegato I) 45 mg compresse rivestite con film
[Vedere Allegato I - Completare con i dati nazionali]

Mirtazapina

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

[Vedere Allegato I - Completare con i dati nazionali]

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. ALTRO

FOGLIO ILLUSTRATIVO

FOGLIO ILLUSTRATIVO: INFORMAZIONI PER L'UTILIZZATORE

Remeron e denominazioni associate (vedere Allegato I) 15 mg compresse rivestite con film
Remeron e denominazioni associate (vedere Allegato I) 30 mg compresse rivestite con film
Remeron e denominazioni associate (vedere Allegato I) 45 mg compresse rivestite con film

[Vedere Allegato I - Completare con i dati nazionali]

Mirtazapina

Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto per lei personalmente. Non lo dia mai ad altri. Infatti, per altri individui questo medicinale potrebbe essere pericoloso, anche se i loro sintomi sono uguali ai suoi.
- Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati peggiora, o se nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio, informi il medico o il farmacista.

Contenuto di questo foglio:

1. Che cos'è Remeron e a che cosa serve
2. Prima di prendere Remeron
3. Come prendere Remeron
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Remeron
6. Altre informazioni

1. CHE COS'È REMERON E A COSA SERVE

Remeron fa parte di un gruppo di medicinali chiamati **antidepressivi**.
Remeron è usato per trattare i disturbi della depressione.

2. PRIMA DI PRENDERE REMERON

Non prenda Remeron

- se è **allergico** (ipersensibile) alla mirtazapina o ad uno qualsiasi degli eccipienti di Remeron. In questo caso, deve parlarne al medico il più presto possibile prima di prendere Remeron
- se sta prendendo o ha preso recentemente (entro le ultime 2 settimane) medicinali chiamati inibitori delle monoaminossidasi (MAO-I).

Faccia particolare attenzione con Remeron

Utilizzo nei bambini e negli adolescenti al di sotto dei 18 anni di età

Remeron di norma non deve essere utilizzato nei bambini e negli adolescenti al di sotto dei 18 anni di età. Occorre sapere che nei pazienti al di sotto dei 18 anni questa classe di farmaci si associa a un rischio maggiore di effetti indesiderati, quali tentativo di suicidio, pensieri suicidari e ostilità (in particolare aggressività, comportamento astioso e rabbia). Ciononostante un medico può decidere di prescrivere Remeron a pazienti di età inferiore ai 18 anni qualora lo ritenga nel loro interesse. Se il suo medico ha prescritto Remeron a un paziente di età inferiore ai 18 anni e lei desidera avere chiarimenti in merito, si rivolga direttamente a lui. Informi immediatamente il medico se qualcuno dei sintomi sopra descritti si manifesta o peggiora in pazienti al di sotto dei 18 anni di età in terapia con Remeron. Occorre inoltre osservare che gli effetti sulla sicurezza a lungo termine di Remeron in questa fascia di

età in termini di crescita, maturazione e sviluppo cognitivo e comportamentale, non sono ancora stati dimostrati.

Pensieri suicidari e peggioramento della depressione

Se si è depressi si può a volte pensare di farsi del male o togliersi la vita. Questi pensieri possono aumentare subito dopo l'inizio del trattamento con gli antidepressivi, poiché questi medicinali hanno bisogno di tempo per agire, generalmente circa due settimane ma talvolta di più.

Ha maggiori probabilità di avere pensieri di questo tipo se:

- ha già pensato in passato di togliersi la vita o farsi del male.
- se è un giovane adulto. Le informazioni emerse negli studi clinici hanno dimostrato un rischio aumentato di comportamento suicidario negli adulti di età inferiore ai 25 anni con malattie psichiche in trattamento con antidepressivi.

→ Se in qualsiasi momento si ritrova a pensare di togliersi la vita o farsi del male, contatti il medico o si rechi in ospedale immediatamente.

Potrebbe esserle utile confidare a un parente o a un amico che soffre di depressione e chiedergli di leggere questo foglio. Potrebbe chieder loro di informarla se ritengono che la sua depressione stia peggiorando, oppure se sono preoccupati da cambiamenti del suo comportamento.

Faccia particolare attenzione con Remeron anche

- se soffre o ha sofferto in passato di una delle condizioni elencate di seguito.
 - Se non l'ha già fatto, informi il medico di queste condizioni prima di prendere Remeron.
 - convulsioni** (epilessia). Se comincia ad avere delle convulsioni o se le convulsioni diventano più frequenti, smetta di prendere Remeron e contatti immediatamente il medico.
 - malattie del fegato**, incluso ittero. Se manifesta ittero, smetta di prendere Remeron e contatti immediatamente il medico.
 - malattie renali**;
 - malattia cardiaca o pressione del sangue bassa**;
 - schizofrenia**. Se i sintomi psicotici, come i pensieri paranoidi, divengono più frequenti o gravi, contatti subito il medico.
 - depressione maniacale** (periodi alternati di euforia/iperattività e umore depresso). Se inizia a sentirsi euforico o sovraeccitato, interrompa l'assunzione di Remeron e contatti immediatamente il medico.
 - diabete** (può essere necessario correggere la dose di insulina o di altri farmaci anti-diabetici).
 - malattie dell'occhio**, come un aumento della pressione dell'occhio (glaucoma).
 - difficoltà a urinare**, che può essere causata da un ingrossamento della prostata.
 - se manifesta segni di infezione, come febbre alta inspiegabile, mal di gola e ulcere nella bocca.
 - Interrompa l'assunzione di Remeron e contatti immediatamente il medico per un esame del sangue.
- In rari casi questi sintomi possono essere segni di un disturbo della produzione delle cellule del sangue nel midollo. Benché rari, questi sintomi si manifestano più comunemente dopo 4-6 settimane di trattamento.
- se è anziano. Può essere più sensibile agli effetti indesiderati degli antidepressivi.

Assunzione di Remeron con altri medicinali

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo (o intende assumere) uno qualsiasi dei medicinali elencati di seguito.

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo o ha recentemente assunto qualsiasi altro medicinale, anche quelli senza prescrizione medica.

Non prenda Remeron in combinazione con:

- **inibitori della monoaminossidasi** (MAO inibitori). Inoltre, non prenda Remeron nelle due settimane successive alla sospensione degli inibitori delle MAO. Allo stesso modo, se smette di prendere Remeron, non prenda inibitori delle MAO nelle due settimane successive. MAO inibitori sono, ad es., moclobemide, tranilcipromina (tutti e due sono antidepressivi) e selegilina (usata nel morbo di Parkinson).

Faccia attenzione quando prende Remeron in combinazione con:

- **antidepressivi quali SSRI, venlafaxina e L-triptofano o triptani** (impiegati per trattare l'emicrania), **tramadolo** (per la terapia del dolore), **linezolid** (un antibiotico), **litio** (usato per trattare alcune condizioni psichiatriche) e **preparati a base di iperico perforato, rimedio di San Giovanni** (un'erba medicinale per la depressione). Molto raramente Remeron, da solo o in combinazione con queste medicine, può portare alla cosiddetta sindrome serotoninergica. Alcuni dei sintomi di questa sindrome sono: febbre inspiegabile, sudorazione, aumento della frequenza cardiaca, diarrea, contrazioni muscolari (incontrollabili), tremore, riflessi iperattivi, irrequietezza, cambiamenti d'umore e perdita di coscienza. Se si manifesta una combinazione di questi sintomi, ne parli immediatamente con il medico.
- **l'antidepressivo chiamato nefazodone**, che può aumentare la quantità di Remeron nel sangue. Informi il medico se sta usando questo medicinale perché ciò può richiedere una riduzione della dose di Remeron o, quando l'uso di nefazodone viene sospeso, un aumento della dose di Remeron.
- **farmaci per l'ansia o l'insonnia**, come le benzodiazepine;
farmaci per la schizofrenia, come l'olanzapina;
farmaci per le allergie, come la cetirizina;
farmaci per il dolore forte, come la morfina.
 Se somministrato in combinazione con questi medicinali, Remeron può aumentare la sonnolenza causata da tali sostanze.
- **farmaci per trattare le infezioni**; farmaci per le infezioni batteriche (come l'eritromicina), farmaci per trattare le infezioni fungine (come il ketoconazolo) e farmaci per trattare HIV/AIDS (come gli inibitori della HIV proteasi).
 Questi medicinali, in combinazione con Remeron, possono aumentare la quantità di Remeron nel sangue. Informi il medico se sta utilizzando questi medicinali. Potrebbe essere necessario ridurre la dose di Remeron o, quando l'uso di questi medicinali viene sospeso, aumentare nuovamente la dose di Remeron.
- **farmaci per l'epilessia**, quali carbamazepina e fenitoina;
farmaci per la tubercolosi, come la rifampicina.
 Questi medicinali, in combinazione con Remeron, possono diminuire la quantità di Remeron nel sangue. Informi il medico se sta utilizzando questi medicinali. Potrebbe essere necessario aumentare la dose di Remeron o, quando l'uso di questi medicinali viene sospeso, abbassare nuovamente la dose di Remeron.
- **farmaci che prevengono la coagulazione del sangue**, come la warfarina.
 Remeron può aumentare gli effetti della warfarina nel sangue. Informi il medico se sta utilizzando questo medicinale. In caso di assunzione concomitante di warfarina il medico deve tenere sotto stretto controllo il sangue.

Assunzione di Remeron con cibi e bevande

Si può avere sonnolenza se si assumono bevande alcoliche mentre si sta prendendo Remeron.

È meglio non assumere bevande alcoliche.

Remeron può essere assunto con o senza cibo.

Gravidanza e allattamento

Chieda consiglio al medico o al farmacista prima di prendere qualsiasi medicinale.

La limitata esperienza relativa alla somministrazione di Remeron a donne in gravidanza non indica un aumento del rischio. Tuttavia, occorre cautela, quando si somministra Remeron in gravidanza.

Se sta prendendo Remeron e rimane incinta o pianifica una gravidanza, chieda al medico se può continuare a prendere Remeron. Se usa Remeron fino a o immediatamente prima del parto, il neonato deve essere attentamente controllato per i possibili effetti avversi.

Chieda al medico se può allattare al seno, mentre sta prendendo Remeron.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Remeron può influenzare la concentrazione o la vigilanza. Si assicuri che le sue capacità non siano alterate prima di guidare o utilizzare macchinari.

Informazioni importanti su alcuni eccipienti di Remeron

Remeron compresse contiene lattosio. Se il medico le ha detto che soffre di un'intolleranza ad alcuni zuccheri, lo consulti prima di prendere questo medicinale.

3. COME PRENDERE REMERON

Prenda sempre Remeron seguendo esattamente le istruzioni del medico o del farmacista. Se ha dubbi deve consultare il medico o il farmacista.

Quanto Remeron prendere

La dose iniziale abituale è 15 o 30 mg al giorno. Il medico può consigliarle di aumentare la dose dopo pochi giorni fino a raggiungere la quantità adeguata (tra 15 e 45 mg al giorno). Normalmente la dose è la stessa per tutte le età. Tuttavia, il medico può adattare la dose se lei è anziano o se ha avuto una malattia dei reni o del fegato.

Quando prendere Remeron

→ Prenda Remeron ogni giorno alla stessa ora. È meglio prendere Remeron come dose unica prima di andare a letto. In ogni caso, il medico può suggerirle di dividere la dose di Remeron, una volta al mattino e una volta la sera prima di andare a letto. La dose maggiore deve essere presa prima di coricarsi.

Prenda le compresse per via orale. Deglutisca la dose di Remeron prescritta senza masticarla, con un po' d'acqua o succo.

Quando ci si può aspettare di sentirsi meglio

Normalmente Remeron impiega 1-2 settimane per iniziare ad agire e dopo 2-4 settimane potrà notare un miglioramento.

È importante che nelle prime settimane di trattamento informi il medico degli effetti di Remeron:

→ 2-4 settimane dopo aver iniziato a prendere Remeron, discuta con il medico gli effetti che il medicinale ha avuto su di lei.

Se continua a non notare alcun miglioramento, il medico potrebbe prescrivere una dose più alta. In questo caso, parli nuovamente con il medico dopo altre 2-4 settimane.

Normalmente è necessario prendere Remeron per 4-6 mesi dopo la scomparsa dei sintomi della depressione.

Se prende più Remeron di quanto deve

→ Se lei o qualcun altro prende troppo Remeron, chiami il medico immediatamente.

I segni più comuni di un sovradosaggio di Remeron (senza altri medicinali o alcool) sono **sonnolenza, disorientamento e aumento della frequenza cardiaca**.

Se dimentica di prendere Remeron

Se deve prendere la dose **una volta al giorno**

- Se dimentica di prendere la dose di Remeron, non deve prendere la dose dimenticata. Salti la dose e

passi alla successiva dose al consueto orario.

Se deve prendere la dose **due volte al giorno**

- se dimentica la dose della mattina, prenda semplicemente questa dose insieme a quella della sera.
- se dimentica la dose della sera, non deve prenderla insieme alla dose del mattino dopo; salti la dose e continui normalmente con la dose della mattina e della sera.
- se ha dimenticato di prendere tutte e due le dosi, non deve cercare di compensare la dose dimenticata. Salti tutte e due le dosi e continui il giorno successivo normalmente con la dose della mattina e della sera.

Se interrompe il trattamento con Remeron

→ Si può interrompere l'assunzione di Remeron solo dopo aver consultato il medico.

Se interrompe l'assunzione troppo presto, la depressione potrebbe ritornare. Quando si sentirà meglio, ne parli al medico. Sarà il medico a decidere quando interrompere il trattamento.

Non interrompa improvvisamente l'assunzione di Remeron, anche se la depressione è scomparsa. Se interrompe improvvisamente Remeron si potrebbe sentire male, avere le vertigini, essere agitato o ansioso e avere mal di testa. Questi sintomi possono essere evitati interrompendo il trattamento gradualmente. Il medico le dirà come diminuire la dose gradualmente.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di Remeron, si rivolga al medico o al farmacista.

4. POSSIBILI EFFETTI INDESIDERATI

Come tutti i medicinali, Remeron può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Alcuni effetti indesiderati sono più probabili di altri. I possibili effetti indesiderati di Remeron sono elencati qui di seguito e possono essere distinti in:

- **Molto comuni:** che si manifestano in più di 1 utilizzatore su 10
- **Comuni:** che si manifestano in 1-10 utilizzatori su 100
- **Non comuni:** che si manifestano in 1-10 utilizzatori su 1.000
- **Rari:** che si manifestano in 1-10 utilizzatori su 10.000
- **Molto rari:** che si manifestano in meno di 1 utilizzatore su 10.000
- **Non noti:** che non possono essere stimati sulla base dei dati disponibili

Molto comuni:

- aumento dell'appetito e del peso corporeo
- sonnolenza
- mal di testa
- bocca secca

Comuni:

- letargia
- capogiro
- tremori
- nausea
- diarrea
- vomito
- rash o eruzioni cutanee (esantema)
- dolore alle articolazioni (artralgia) o ai muscoli (mialgia)
- mal di schiena
- senso di vertigine o svenimento quando ci si alza improvvisamente (ipotensione ortostatica)
- gonfiore (di solito alle caviglie e ai piedi) causato da ritenzione idrica (edema)
- stanchezza
- sogni vividi
- confusione
- ansia
- problemi di sonno

Non comuni:

- euforia o eccitazione emotiva (mania).
→ Smetta di prendere Remeron e consulti immediatamente il medico.
- sensazioni anomale sulla pelle, ad es. bruciore, pizzicore, prurito o formicolio (parestesia)
- sindrome delle gambe senza riposo
- svenimento (sincope)
- sensazione di addormentamento della bocca (ipoestesia orale)
- pressione del sangue bassa
- incubi notturni
- agitazione

- allucinazioni
- bisogno di muoversi

Rari:

- colorazione giallastra degli occhi e della pelle; questo può indicare disturbi a livello della funzionalità del fegato (ittero).
→ Smetta di prendere Remeron e consulti immediatamente il medico.
- contrazione muscolare (mioclono)

Non noti:

- segni di infezione quali un'improvvisa e inspiegabile febbre alta, mal di gola e stomatite (agranulocitosi).
→ Smetta di prendere Remeron e consulti immediatamente il medico per un esame del sangue. In rari casi Remeron può causare un disturbo della produzione delle cellule del sangue (depressione del midollo osseo). Alcune persone diventano meno resistenti alle infezioni perché Remeron può causare una carenza temporanea dei globuli bianchi (granulocitopenia). In casi rari Remeron può anche causare una carenza dei globuli bianchi e rossi e delle piastrine (anemia aplastica), una carenza delle piastrine (trombocitopenia) o un aumento del numero dei globuli bianchi (eosinofilia).
- attacchi epilettici (convulsioni).
→ Smetta di prendere Remeron e consulti immediatamente il medico.
- una combinazione di sintomi quali febbre inspiegabile, sudorazione, aumento della frequenza cardiaca, diarrea, contrazioni muscolari (incontrollabili), tremore, riflessi iperattivi, spossatezza, cambiamenti d'umore e perdita di coscienza. Molto raramente questi possono essere sintomi di sindrome serotoninergica.
→ Smetta di prendere Remeron e consulti immediatamente il medico.
- pensare di farsi del male o togliersi la vita
→ Consulti il medico o si rechi in ospedale immediatamente.
- sensazione anomala nella bocca (parestesia orale)
- gonfiore della bocca (edema della bocca)
- iponatriemia
- secrezione inappropriata di ormone antidiuretico

Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati peggiora, o se nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio illustrativo, informi il medico o il farmacista.

5. COME CONSERVARE REMERON

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

Non usi Remeron dopo la data di scadenza che è riportata sull'astuccio e sul blister o sul flacone. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno del mese.

Non conservare a temperatura superiore ai 30 °C

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

I medicinali non devono essere gettati nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici.

Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. ALTRE INFORMAZIONI

Cosa contiene Remeron

- Il principio attivo è la mirtazapina.
Remeron 15 mg compresse rivestite con film contiene 15 mg di mirtazapina per compressa rivestita con film.
Remeron 30 mg compresse rivestite con film contiene 30 mg di mirtazapina per compressa rivestita con film.
Remeron 45 mg compresse rivestite con film contiene 45 mg di mirtazapina per compressa rivestita con film.
- Gli altri ingredienti sono:
Nucleo della compressa: amido di mais, iprolosa, magnesio stearato, silice colloidale anidra, lattosio monoidrato
Rivestimento: ipromellosa, macrogol 8000, titanio diossido (E 171).
Il rivestimento di Remeron 15 mg compresse rivestite con film contiene anche ossido di ferro giallo (E172).
Il rivestimento di Remeron 30 mg compresse rivestite con film contiene anche ossido di ferro giallo (E172) e ossido di ferro rosso (E 172).

Descrizione dell'aspetto di Remeron e contenuto della confezione

Remeron sono compresse rivestite con film.

Remeron 15 mg compresse rivestite con film sono ovali, biconvesse, gialle, divisibili, contrassegnate dalla scritta 'Organon' su un lato e dal codice "TZ/3" sull'altro lato.

La compressa può essere divisa in due metà uguali.

Remeron 30 mg compresse rivestite con film sono ovali, biconvesse, rosse-marroni, divisibili, contrassegnate dalla scritta "Organon" su un lato e dal codice "TZ/5" sull'altro lato.

La compressa può essere divisa in due metà uguali.

Remeron 45 mg compresse rivestite con film sono ovali, biconvesse, bianche e contrassegnate dalla scritta "Organon" su un lato e dal codice "TZ/7" sull'altro lato.

Remeron 15, 30 e 45 mg compresse rivestite con film sono confezionate in blister o flaconi.

Per le compresse rivestite con film da 15 mg in blister sono disponibili le seguenti confezioni: 30, 60, 90 e 100 compresse; 14, 28, 56 e 70 compresse; per le compresse Remeron rivestite con film da 15 mg in flaconi è disponibile la confezione da 250 compresse (è possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate).

Per le compresse rivestite con film da 30 mg in blister sono disponibili le seguenti confezioni: 10, 20, 30, 50, 60, 90, 100, 200 e 500 compresse; 14, 28, 56 e 70 compresse; per le compresse Remeron rivestite con film da 30 mg in flaconi è disponibile la confezione da 250 compresse (è possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate).

Per le compresse rivestite con film da 45 mg in blister sono disponibili le seguenti confezioni: 10, 20, 30, 50, 100, 200 e 500 compresse; 14, 28, 56 e 70 compresse; per Remeron compresse rivestite con film da 45 mg in flaconi è disponibile la confezione da 250 compresse (è possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate).

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e produttore

[Vedere Allegato I - Completare con i dati nazionali]

{Nome ed indirizzo}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

Questo medicinale è autorizzato negli Stati Membri dello Spazio Economico Europeo con le seguenti denominazioni:

[non pertinente in riferimento all'art. 30]

Questo foglio illustrativo è stato approvato l'ultima volta il

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Remeron e denominazioni associate (vedere Allegato I) 15 mg/ml soluzione orale

[Vedere Allegato I - Completare con i dati nazionali]

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 ml di Remeron soluzione orale contiene 15 mg di mirtazapina.

Eccipienti:

1 ml di Remeron soluzione orale contiene 700 mg di maltitolo liquido.

Remeron soluzione orale contiene lo 0,3 % v/v di etanolo.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione orale.

Soluzione acquosa limpida da incolore a giallo paglierino, con caratteristico odore di agrume.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento di episodi di depressione maggiore.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

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.

Bambini e adolescenti fino ai 18 anni di età

Remeron non deve essere usato nei bambini e negli adolescenti sotto i 18 anni (vedere paragrafo 4.4).

Compromissione renale

La clearance della mirtazapina può risultare ridotta nei pazienti con insufficienza renale da moderata a grave (clearance della creatinina < 40 ml/min). Di ciò si deve tenere conto quando si prescrive Remeron a questa categoria di pazienti (vedere paragrafo 4.4).

Compromissione epatica

La clearance della mirtazapina può risultare ridotta nei pazienti che presentano un'alterazione della funzione epatica. Di ciò si deve tenere conto quando si prescrive Remeron a questa categoria 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).

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

La soluzione deve essere assunta per via orale in un bicchiere contenente dell'acqua.

Preparazione del flacone

Rimozione del tappo a vite dal flacone

Premere il tappo verso il basso, ruotandolo nel contempo in senso antiorario. Il sigillo del tappo si romperà; con un'ulteriore pressione e rotazione si sviterà il tappo. La procedura è illustrata dai simboli riprodotti nella parte superiore del tappo a vite.

Applicazione della pompa dosatrice al flacone

Dopo aver tolto la pompa dosatrice dall'involucro di plastica, posizionarla sul flacone, inserendo con cautela il tubo di plastica nel flacone. Premere la pompa sulla parte superiore del flacone e avvitarla fino in fondo. Una volta avvertito lo scatto, avvitare ulteriormente la pompa, per assicurarsi che sia correttamente avvitata e posizionata.

Utilizzo della pompa per erogare la soluzione orale

Il pulsante della pompa ha due posizioni: ruotandolo leggermente in senso antiorario si apre, mentre si chiude se lo si ruota in senso orario. Nella posizione chiusa, il pulsante non può essere premuto e la soluzione non può essere erogata dal flacone. Con il pulsante in posizione aperta, è possibile l'erogazione della soluzione orale. Ruotare delicatamente il pulsante in senso antiorario e fino in fondo (circa un quarto di giro); la pompa è ora pronta per l'uso.

Dosaggio della soluzione orale

Preparazione della pompa dosatrice

Quando la pompa viene premuta per la prima volta, non eroga la giusta quantità di soluzione orale. Pertanto, la pompa deve essere preparata, premendo a fondo per 3 volte il pulsante; la soluzione orale che fuoriesce dalla pompa deve essere gettata via. Successivamente, ogni ulteriore pressione erogherà la giusta dose (1 ml, contenente 15 mg del principio attivo mirtazapina).

Utilizzo della pompa dosatrice per il dosaggio normale

Collocare il flacone su una superficie piana, ad esempio su un tavolo. Porre un bicchiere con dell'acqua al disotto dell'apertura della pompa e premere il pulsante verso il basso con un movimento deciso, regolare e continuo (non troppo lento) fino in fondo. Il pulsante può ora essere rilasciato e la pompa è pronta per un'altra erogazione.

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).

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o a uno qualsiasi degli eccipienti.

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

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Utilizzo nei bambini e negli adolescenti al di sotto dei 18 anni di età

Remeron non deve essere usato 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 soluzione orale di Remeron.

Depressione midollare

Durante il trattamento con Remeron 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 Remeron. Nel periodo successivo alla commercializzazione di Remeron sono stati riferiti casi rarissimi di agranulocitosi, la maggior parte reversibili, ma in alcuni casi fatali. Quasi tutti i casi fatali hanno riguardato pazienti sopra i 65 anni di età. 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, Remeron deve essere utilizzato con cautela nei pazienti con una storia di attacchi epilettici. Il trattamento deve essere sospeso nei pazienti che manifestano attacchi epilettici, o quando si verifica un aumento nella frequenza degli attacchi epilettici.
- compromissione epatica; dopo somministrazione di una singola dose orale da 15 mg di mirtazapina, la clearance della mirtazapina è risultata ridotta del 35 % circa in pazienti con un'insufficienza epatica da lieve a moderata rispetto ai pazienti con una funzione epatica nella norma. La concentrazione plasmatica media di mirtazapina è risultata aumentata del 55 % circa.
- compromissione renale; dopo somministrazione di una singola dose orale da 15 mg di mirtazapina, nei pazienti con insufficienza renale moderata (clearance della creatinina < 40 ml/min) e grave (clearance della creatinina ≤ 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 Remeron 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 Remeron 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 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. Dall'esperienza successiva alla commercializzazione, sembra che la sindrome serotoninergica si verifichi molto raramente in pazienti trattati con Remeron da solo (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 Remeron non sono stati segnalati effetti indesiderati più frequenti negli anziani rispetto ai pazienti appartenenti alle altre fasce di età.

Maltitolo liquido

Questo medicinale contiene maltitolo liquido. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al fruttosio non devono assumere questo medicinale.

Etanolo

Questo medicinale contiene piccole quantità di etanolo, inferiori a 100 mg per dose giornaliera.

Passaggio dalle compresse alla soluzione orale

Vi sono lievi differenze farmacocinetiche tra soluzione orale e compresse; benché sia verosimile che queste differenze non siano clinicamente rilevanti, deve essere prestata attenzione quando si passa dall'assunzione delle compresse all'assunzione della soluzione orale.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Interazioni farmacodinamiche

- La mirtazapina non deve essere somministrata in concomitanza con inibitori delle MAO o entro due settimane dalla sospensione della terapia con inibitori delle MAO. 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, linezolid, 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 45 e del 60 % 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 Gravidanza e allattamento

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). Deve essere prestata attenzione, quando si prescrive mirtazapina a donne in gravidanza. Qualora Remeron sia utilizzato sino al parto o sospeso immediatamente prima, è raccomandato un monitoraggio post-natale del neonato per valutare eventuali effetti da sospensione.

Gli studi condotti su animali e limitati dati rilevati sull'uomo hanno evidenziato un'escrezione molto contenuta della mirtazapina nel latte materno. La decisione di continuare/interrompere l'allattamento al seno o continuare/interrompere la terapia con Remeron deve basarsi sulla valutazione del beneficio dell'allattamento al seno per il bambino e sul beneficio della terapia con Remeron per la donna.

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

Remeron altera in modo lieve o moderato la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari. Remeron 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 Remeron.

Le reazioni avverse riferite più frequentemente, che si sono verificate in più del 5 % dei pazienti trattati con Remeron 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 Remeron 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 Remeron 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 Remeron

Classificazione per sistemi e organi	Molto comune (≥ 1/10)	Comune (≥ 1/100, < 1/10)	Non comune (≥ 1/1.000, < 1/100)	Raro (≥ 1/10.000, < 1/1.000)	Frequenza non nota
<i>Esami diagnostici</i>	▪ Aumento di peso ¹				
<i>Patologie del sistema emolinfopoietico</i>					▪ Depressione midollare (granulocitopenia, agranulocitosi, anemia aplastica, trombocitopenia) ▪ Eosinofilia
<i>Patologie del sistema nervoso</i>	▪ Sonnolenza ^{1,4} ▪ Sedazione ^{1,4} ▪ Cefalea ²	▪ Letargia ¹ ▪ Capogiri ▪ Tremore	▪ Parestesia ² ▪ Sindrome delle gambe senza riposo ▪ Sincope	▪ Mioclono	▪ Convulsioni ▪ Sindrome serotoninergica ▪ Parestesia orale
<i>Patologie gastrointestinali</i>	▪ Secchezza delle fauci	▪ Nausea ³ ▪ Diarrea ² ▪ Vomito ²	▪ Ipotesia orale		▪ Edema orale
<i>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</i>		▪ Esantema ²			
<i>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</i>		▪ Artralgia ▪ Mialgia ▪ Dolore dorsale ¹			
<i>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</i>	▪ Aumento dell'appetito ¹				▪ Iponatriemia
<i>Patologie vascolari</i>		▪ Ipotensione ortostatica	▪ Ipotensione ²		
<i>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</i>		▪ Edema periferico ¹ ▪ Affaticamento			
<i>Patologie epatobiliari</i>				▪ Aumento dell'attività delle transaminasi sieriche	
<i>Disturbi psichiatrici</i>		▪ Sogni anomali ▪ Confusione ▪ Ansia ^{2,5} ▪ Insonnia ^{3,5}	▪ Incubi ² ▪ Mania ▪ Agitazione ² ▪ Allucinazioni ▪ Irrequietezza psicomotoria (incluse acatisia, ipercinesia)		▪ Ideazioni suicidarie ⁶ ▪ Comportamento suicidario ⁶
<i>Patologie endocrine</i>					▪ secrezione inappropriata di ormone antidiuretico

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

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

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

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

⁵Il 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.

⁶Casi 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 Remeron rispetto al placebo).

4.9 Sovradosaggio

L'attuale esperienza relativa al sovradosaggio con Remeron 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. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: altri antidepressivi, codice ATC: N06AX11

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-HT₁, poiché i recettori 5-HT₂ e 5-HT₃ vengono bloccati dalla mirtazapina. Si presume che entrambi gli enantiomeri della mirtazapina contribuiscano all'attività antidepressiva, bloccando l'enantiomero S(+) i recettori $\alpha 2$ e 5-HT₂ e l'enantiomero R(-) i recettori 5-HT₃.

L'attività antagonista della mirtazapina verso i recettori H₁-istaminergici è responsabile delle sue proprietà sedative. La mirtazapina è pressoché priva di attività anticolinergica e, alle dosi terapeutiche, non ha praticamente effetti sul sistema cardiovascolare.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Dopo la somministrazione orale di Remeron, il principio attivo mirtazapina viene assorbito bene e rapidamente (biodisponibilità $\approx 50\%$); il picco dei livelli plasmatici viene raggiunto dopo circa un'ora. 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 un'emivita più lunga, fino a 65 ore, e nei giovani un'emivita più breve. L'emivita di eliminazione è sufficiente a giustificare il trattamento con dosaggio unico giornaliero. Lo stato stazionario è raggiunto dopo 3-4 giorni, dopo i quali non vi è ulteriore accumulo. 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. 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

L-metionina
sodio benzoato (E211)
saccarina sodica (E954)
acido citrico monoidrato (E330)
glicerolo (E422)
maltitolo liquido (E965)
aroma arancio mandarino N° PHL-132597 (contiene etanolo)
acqua depurata

6.2 Incompatibilità

La soluzione orale non deve essere miscelata con fluidi diversi dall'acqua.

6.3 Periodo di validità

2 anni
Validità dopo la *prima* apertura del flacone: 6 settimane

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore ai 25 °C

6.5 Natura e contenuto del contenitore

L'astuccio contiene un flacone in vetro scuro (di tipo III) con 66 ml di Remeron soluzione orale e una pompa dosatrice.
Il flacone di Remeron soluzione orale è chiuso con tappo a vite in polipropilene, sigillato e a prova di bambino. La pompa dosatrice è confezionata in una bustina di polietilene sigillata.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

[Vedere Allegato I - Completare con i dati nazionali]

{Nome ed indirizzo}
<{tel}>

<{fax}>
<{e-mail}>

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

[Completare con i dati nazionali]

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

[Completare con i dati nazionali]

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

[Completare con i dati nazionali]

ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO ESTERNO E SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO

Cartone ed etichetta esterni, 15 mg/ml

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Remeron e denominazioni associate (vedere Allegato I) 15 mg/ml soluzione orale
[Vedere Allegato I - Completare con i dati nazionali]

Mirtazapina

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 ml di soluzione orale contiene 15 mg di mirtazapina

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Maltitolo liquido

Consultare il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione orale
1 flacone contenente 66 ml

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

Non usare il flacone se sono trascorse più di 6 settimane dall'apertura.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE
--

Non conservare a temperatura superiore ai 25 °C

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO
--

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO
--

[Vedere Allegato I - Completare con i dati nazionali]

{Nome ed indirizzo}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

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

[Completare con i dati nazionali]

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

[Completare con i dati nazionali]

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Remeron

FOGLIO ILLUSTRATIVO

FOGLIO ILLUSTRATIVO: INFORMAZIONI PER L'UTILIZZATORE

Remeron e denominazioni associate (vedere Allegato I) 15 mg/ml soluzione orale

[Vedere Allegato I - Completare con i dati nazionali]

Mirtazapina

Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto per lei personalmente. Non lo dia mai ad altri. Infatti, per altri individui questo medicinale potrebbe essere pericoloso, anche se i loro sintomi sono uguali ai suoi.
- Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati peggiora, o se nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio, informi il medico o il farmacista.

Contenuto di questo foglio:

1. Che cos'è Remeron e a che cosa serve
2. Prima di prendere Remeron
3. Come prendere Remeron
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Remeron
6. Altre informazioni

1. CHE COS'È REMERON E A COSA SERVE

Remeron fa parte di un gruppo di medicinali chiamati **antidepressivi**.
Remeron è usato per trattare i disturbi della depressione.

2. PRIMA DI PRENDERE REMERON

Non prenda Remeron

- se è **allergico** (ipersensibile) alla mirtazapina o ad uno qualsiasi degli eccipienti di Remeron. In questo caso, deve parlarne al medico il più presto possibile prima di prendere Remeron.
- se sta prendendo o ha preso recentemente (entro le ultime 2 settimane) medicinali chiamati inibitori delle monoaminossidasi (MAO-I).

Faccia particolare attenzione con Remeron

Utilizzo nei bambini e negli adolescenti al di sotto dei 18 anni di età

Remeron di norma non deve essere utilizzato nei bambini e negli adolescenti al di sotto dei 18 anni di età. Occorre sapere che nei pazienti al di sotto dei 18 anni questa classe di farmaci si associa a un rischio maggiore di effetti indesiderati, quali tentativo di suicidio, pensieri suicidari e ostilità (in particolare aggressività, comportamento astioso e rabbia). Ciononostante un medico può decidere di prescrivere Remeron a pazienti di età inferiore ai 18 anni qualora lo ritenga nel loro interesse. Se il suo medico ha prescritto Remeron a un paziente di età inferiore ai 18 anni e lei desidera avere chiarimenti in merito, si rivolga direttamente a lui. Informi immediatamente il medico se qualcuno dei sintomi sopra descritti si manifesta o peggiora in pazienti al di sotto dei 18 anni di età in terapia con Remeron. Occorre inoltre osservare che gli effetti sulla sicurezza a lungo termine di Remeron in questa fascia di età in termini di crescita, maturazione e sviluppo cognitivo e comportamentale, non sono ancora stati dimostrati.

Pensieri suicidari e peggioramento della depressione

Se si è depressi si può a volte pensare di farsi del male o togliersi la vita. Questi pensieri possono aumentare subito dopo l'inizio del trattamento con gli antidepressivi, poiché questi medicinali hanno bisogno di tempo per agire, generalmente circa due settimane ma talvolta di più.

Ha maggiori probabilità di avere pensieri di questo tipo se:

- ha già pensato in passato di togliersi la vita o farsi del male.
- se è un giovane adulto. Le informazioni emerse negli studi clinici hanno dimostrato un rischio aumentato di comportamento suicidario negli adulti di età inferiore ai 25 anni con malattie psichiche in trattamento con antidepressivi.

→ Se in qualsiasi momento si ritrova a pensare di togliersi la vita o farsi del male, contatti il medico o si rechi in ospedale immediatamente.

Potrebbe esserle utile confidare a un parente o a un amico che soffre di depressione e chiedergli di leggere questo foglio. Potrebbe chieder loro di informarla se ritengono che la sua depressione stia peggiorando, oppure se sono preoccupati da cambiamenti del suo comportamento.

Faccia particolare attenzione con Remeron anche

- se soffre o ha sofferto in passato di una delle condizioni elencate di seguito.
 - Se non l'ha già fatto, informi il medico di queste condizioni prima di prendere Remeron.
 - convulsioni** (epilessia). Se comincia ad avere delle convulsioni o se le convulsioni diventano più frequenti, smetta di prendere Remeron e contatti immediatamente il medico.
 - malattie del fegato**, incluso ittero. Se manifesta ittero, smetta di prendere Remeron e contatti immediatamente il medico.
 - malattia renale**;
 - malattia cardiaca o pressione del sangue bassa**;
 - schizofrenia**. Se i sintomi psicotici, come i pensieri paranoidi, divengono più frequenti o gravi, contatti subito il medico.
 - depressione maniacale** (periodi alternati di euforia/iperattività e umore depresso). Se inizia a sentirsi euforico o sovraeccitato, interrompa l'assunzione di Remeron e contatti immediatamente il medico.
 - diabete** (può essere necessario correggere la dose di insulina o di altri farmaci anti-diabetici).
 - malattie dell'occhio**, come un aumento della pressione dell'occhio (glaucoma).
 - difficoltà a urinare**, che può essere causata da un ingrossamento della prostata.
- se manifesta segni di infezione, come febbre alta inspiegabile, mal di gola e ulcere nella bocca.
 - Interrompa l'assunzione di Remeron e contatti immediatamente il medico per un esame del sangue. In rari casi questi sintomi possono essere segni di un disturbo della produzione delle cellule del sangue nel midollo. Benché rari, questi sintomi si manifestano più comunemente dopo 4-6 settimane di trattamento.
- se è anziano. Può essere più sensibile agli effetti indesiderati degli antidepressivi.

Assunzione di Remeron con altri medicinali

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo (o intende assumere) uno qualsiasi dei medicinali elencati di seguito.

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo o ha recentemente assunto qualsiasi altro medicinale, anche quelli senza prescrizione medica.

Non prenda Remeron in combinazione con:

- **inibitori della monoaminossidasi** (MAO inibitori). Inoltre, non prenda Remeron nelle due settimane successive alla sospensione degli inibitori delle MAO. Allo stesso modo, se smette di prendere Remeron, non prenda inibitori delle MAO nelle due settimane successive. MAO inibitori sono, ad es., moclobemide, tranilcipromina (tutti e due sono antidepressivi) e selegilina (usata nel morbo di Parkinson).

Faccia attenzione quando prende Remeron in combinazione con:

- **antidepressivi quali SSRI, venlafaxina e L-triptofano o triptani** (impiegati per trattare l'emicrania), **tramadolo** (per la terapia del dolore), **linezolid** (un antibiotico), **litio** (usato per

trattare alcune condizioni psichiatriche) e **preparati a base di iperico perforato, rimedio di San Giovanni** (un'erba medicinale per la depressione). Molto raramente Remeron, da solo o in combinazione con questi medicinali, può portare alla cosiddetta sindrome serotoninergica. Alcuni dei sintomi di questa sindrome sono: febbre inspiegabile, sudorazione, aumento della frequenza cardiaca, diarrea, contrazioni muscolari (incontrollabili), tremore, riflessi iperattivi, irrequietezza, cambiamenti d'umore e perdita di coscienza. Se si manifesta una combinazione di questi sintomi, ne parli immediatamente con il medico.

- **l'antidepressivo chiamato nefazodone**, che può aumentare la quantità di Remeron nel sangue. Informi il medico se sta usando questo medicinale perché ciò può richiedere una riduzione della dose di Remeron o, quando l'uso di nefazodone viene sospeso, un aumento della dose di Remeron.
- **farmaci per l'ansia o l'insonnia**, come le benzodiazepine;
farmaci per la schizofrenia, come l'olanzapina;
farmaci per le allergie, come la cetirizina;
farmaci per il dolore forte, come la morfina.
Se somministrato in combinazione con questi medicinali, Remeron può aumentare la sonnolenza causata da tali sostanze.
- **farmaci per le infezioni**: farmaci per trattare le infezioni batteriche (come l'eritromicina), farmaci per trattare le infezioni fungine (come il ketoconazolo) e farmaci per trattare HIV/AIDS (come gli inibitori della HIV proteasi).
Questi medicinali, in combinazione con Remeron, possono aumentare la quantità di Remeron nel sangue. Informi il medico se sta usando questo medicinale perché ciò può richiedere una riduzione della dose di Remeron o, quando l'uso di nefazodone viene sospeso, un nuovo aumento della dose di Remeron.
- **farmaci per l'epilessia**, quali carbamazepina e fenitoina;
farmaci per la tubercolosi, come la rifampicina.
Questi medicinali, in combinazione con Remeron, possono diminuire la quantità di Remeron nel sangue. Informi il medico se sta utilizzando questi medicinali perché ciò può richiedere un aumento della dose di Remeron o, quando l'uso di questi medicinali viene sospeso, una nuova riduzione della dose di Remeron.
- **farmaci che prevengono la coagulazione del sangue**, come la warfarina.
Remeron può aumentare gli effetti della warfarina nel sangue. Informi il medico se sta utilizzando questo medicinale. In caso di assunzione concomitante di warfarina il medico deve tenere sotto stretto controllo il sangue.

Assunzione di Remeron con cibi e bevande

Si può avere sonnolenza se si assumono bevande alcoliche mentre si sta prendendo Remeron.

È meglio non assumere bevande alcoliche.

Remeron può essere assunto con o senza cibo.

Gravidanza e allattamento

Chieda consiglio al medico o al farmacista prima di prendere qualsiasi medicinale.

La limitata esperienza relativa alla somministrazione di Remeron a donne in gravidanza non indica un aumento del rischio. Tuttavia, occorre cautela, quando si somministra Remeron in gravidanza.

Se sta prendendo Remeron e rimane incinta o pianifica una gravidanza, chiedi al medico se può continuare a prendere Remeron. Se usa Remeron fino a o immediatamente prima del parto, il neonato deve essere attentamente controllato per i possibili effetti avversi.

Chiedi al medico se può allattare al seno, mentre sta prendendo Remeron.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Remeron può influenzare la concentrazione o la vigilanza. Si assicuri che le sue capacità non siano alterate prima di guidare o utilizzare macchinari.

Informazioni importanti su alcuni eccipienti di Remeron

Remeron soluzione orale contiene maltitolo liquido. Se il medico le ha detto che soffre di un'intolleranza ad alcuni zuccheri, lo consulti prima di prendere questo medicinale.

Remeron soluzione orale contiene piccole quantità di etanolo (alcol), inferiori a 100 mg per dose giornaliera.

3. COME PRENDERE REMERON

Prenda sempre Remeron seguendo esattamente le istruzioni del medico o del farmacista. Se ha dubbi deve consultare il medico o il farmacista.

Quanto Remeron prendere

La dose iniziale abituale è 15 o 30 mg al giorno. Il medico può consigliarle di aumentare la dose dopo pochi giorni fino a raggiungere la quantità adeguata (tra 15 e 45 mg al giorno). Normalmente la dose è la stessa per tutte le età. Tuttavia, il medico può adattare la dose se lei è anziano o se ha avuto una malattia dei reni o del fegato.

Quando prendere Remeron

→ Prenda Remeron ogni giorno alla stessa ora.

È meglio prendere Remeron come dose unica prima di andare a letto. In ogni caso, il medico può suggerirle di dividere la dose di Remeron, una volta al mattino e una volta alla sera prima di andare a letto. La dose più alta deve essere presa prima di coricarsi.

Come prendere la soluzione orale

La soluzione deve essere presa per bocca. Beva la dose di Remeron prescritta in un bicchiere o in una tazza, mischiandola con dell'acqua. Remeron soluzione orale è accompagnato da una pompa dosatrice che aiuta a misurare la dose.

Preparare la pompa dosatrice di Remeron per l'uso

Prima di prendere Remeron, è necessario applicare la pompa al flacone.

1. Rimozione del tappo a vite dal flacone

Premere il tappo verso il basso, ruotandolo nel contempo in senso antiorario per rompere il sigillo. Mantenere la pressione e svitare il tappo. La procedura è illustrata dai simboli riprodotti nella parte superiore del tappo a vite.

2. Applicazione della pompa dosatrice al flacone

Prelevare la pompa dosatrice dall'involucro e applicarla al flacone, inserendo il tubo di plastica nel flacone. Premere la pompa sulla parte superiore del flacone e avvitare in senso orario sino in fondo finché si avverte uno scatto. Avvitare ulteriormente la pompa, per assicurarsi che sia correttamente posizionata.

3. Apertura del pulsante della pompa dosatrice

Il pulsante della pompa ha due posizioni: chiusa e aperta. Con il pulsante in posizione chiusa, la soluzione non può essere erogata dal flacone. Per aprire il pulsante, ruotarlo in senso antiorario fino in fondo (circa $\frac{1}{4}$ di giro).

4. Preparazione della pompa dosatrice prima di prendere Remeron

Quando la pompa viene premuta per la prima volta, essa non eroga la giusta quantità di Remeron soluzione. Pertanto, la pompa deve essere preparata alla prima erogazione.

- Collocare il flacone su una superficie piana.
- Tenere un bicchiere sotto il pulsante della pompa (*vedere figura*).
- Premere a fondo per 3 volte il pulsante.
- La soluzione orale che fuoriesce dalla pompa deve essere gettata via.

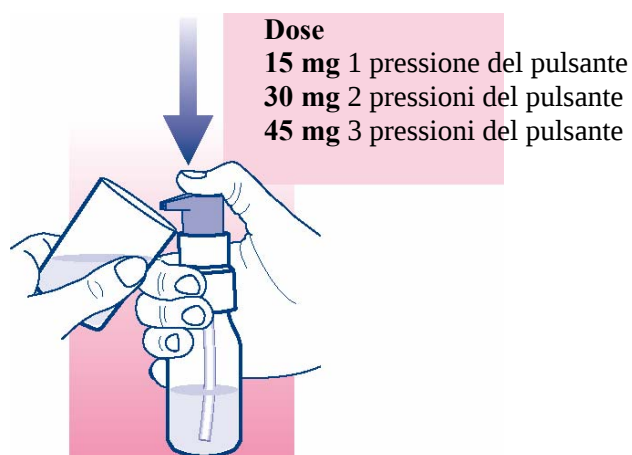
Ora la pompa è pronta per l'uso.

Prendere la dose di Remeron

Usare la pompa per preparare la dose.

1. Collocare il flacone su una superficie piana.
2. Versare un po' di acqua nel bicchiere e porlo sotto l'apertura della pompa.
3. Ogni volta che si preme il pulsante, la pompa dispensa 15 mg di Remeron. Premere il pulsante in modo fermo e continuo (non troppo lentamente) fino in fondo.
4. Per ottenere la dose che il medico ha prescritto, potrebbe essere necessario premere il pulsante più di una volta (*vedere figura*).

5. Bere la miscela tutta in una volta.



Quando ci si può aspettare di sentirsi meglio

Normalmente Remeron impiega 1-2 settimane per iniziare ad agire e dopo 2-4 settimane potrà notare un miglioramento.

È importante che nelle prime settimane di trattamento informi il medico degli effetti di Remeron:

→ 2-4 settimane dopo aver iniziato a prendere Remeron, discuta con il medico gli effetti che il medicinale ha avuto su di lei.

Se continua a non notare alcun miglioramento, il medico potrebbe prescrivere una dose più alta. In questo caso, parli nuovamente con il medico dopo altre 2-4 settimane.

Normalmente è necessario prendere Remeron per 4-6 mesi dopo la scomparsa dei sintomi della depressione.

Se prende più Remeron di quanto deve

→ Se lei o qualcun altro prende troppa soluzione di Remeron, chiami il medico immediatamente.

I segni più comuni di un sovradosaggio di Remeron (senza altri medicinali o alcool) sono **sonnolenza, disorientamento e aumento della frequenza cardiaca**.

Se dimentica di prendere Remeron

Se deve prendere la dose **una volta al giorno**

- Se dimentica di prendere la dose di Remeron, non deve prendere la dose dimenticata. Salti la dose e prenda la dose successiva al consueto orario.

Se deve prendere la dose **due volte al giorno**

- se dimentica la dose della mattina, prenda semplicemente questa dose insieme a quella della sera.
- se dimentica la dose della sera, non deve prenderla insieme alla dose del mattino dopo; salti la dose e continui normalmente con la dose della mattina e della sera.
- se ha dimenticato di prendere tutte e due le dosi, non deve cercare di compensare la dose dimenticata. Salti tutte e due le dosi e continui il giorno successivo normalmente con la dose della mattina e della sera.

Se interrompe il trattamento con Remeron

→ Si può interrompere l'assunzione di Remeron solo dopo aver consultato il medico.

Se interrompe l'assunzione troppo presto, la depressione potrebbe ritornare. Quando si sentirà meglio, ne parli al medico. Sarà il medico a decidere quando interrompere il trattamento.

Non interrompa improvvisamente l'assunzione di Remeron, anche se la depressione è scomparsa. Se interrompe improvvisamente Remeron si potrebbe sentire male, avere le vertigini, essere agitato o ansioso e avere mal di testa. Questi sintomi possono essere evitati interrompendo il trattamento gradualmente. Il medico le dirà come diminuire la dose gradualmente.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di Remeron, si rivolga al medico o al farmacista.

4. POSSIBILI EFFETTI INDESIDERATI

Come tutti i medicinali, Remeron può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Alcuni effetti indesiderati sono più probabili di altri. I possibili effetti indesiderati di Remeron sono elencati qui di seguito e possono essere distinti in:

- **Molto comuni:** effetti che si manifestano in più di 1 utilizzatore su 10
- **Comuni:** che si manifestano in 1-10 utilizzatori su 100
- **Non comuni:** che si manifestano in 1-10 utilizzatori su 1.000,00
- **Rari:** che si manifestano in 1-10 utilizzatori su 10.000,00
- **Molto rari:** che si manifestano in meno di 1 utilizzatore su 10.000,00
- **Non noti:** che non possono essere stimati sulla base dei dati disponibili

Molto comuni:

- aumento dell'appetito e del peso corporeo
- sonnolenza
- mal di testa
- bocca secca

Comuni:

- letargia
- capogiro
- tremori
- nausea
- diarrea
- vomito
- rash o eruzioni cutanee (esantema)
- dolore alle articolazioni (artralgia) o ai muscoli (mialgia)
- mal di schiena
- senso di vertigine o svenimento quando ci si alza improvvisamente (ipotensione ortostatica)
- gonfiore (di solito alle caviglie e ai piedi) causato da ritenzione idrica (edema)
- stanchezza
- sogni vividi
- confusione
- ansia
- problemi di sonno

Non comuni:

- euforia o eccitazione emotiva (mania).
→ Smetta di prendere Remeron e consulti immediatamente il medico.
- sensazioni anomale sulla pelle, ad es. bruciore, pizzicore, prurito o formicolio (parestesia)
- sindrome delle gambe senza riposo
- svenimento (sincope)
- sensazione di addormentamento della bocca (ipoestesia orale)
- pressione del sangue bassa
- incubi notturni
- agitazione
- allucinazioni
- bisogno di muoversi

Rari:

- colorazione giallastra degli occhi e della pelle; questo può indicare disturbi a livello della funzionalità del fegato (ittero).
→ Smetta di prendere Remeron e consulti immediatamente il medico.

- contrazione muscolare (mioclono)

Non noti:

- segni di infezione quali un'improvvisa e inspiegabile febbre alta, mal di gola e stomatite (agranulocitosi).
→ Smetta di prendere Remeron e consulti immediatamente il medico per un esame del sangue. In rari casi Remeron può causare un disturbo della produzione delle cellule del sangue (depressione del midollo osseo). Alcune persone diventano meno resistenti alle infezioni perché Remeron può causare una carenza temporanea dei globuli bianchi (granulocitopenia). In casi rari Remeron può anche causare una carenza dei globuli bianchi e rossi e delle piastrine (anemia aplastica), una carenza delle piastrine (trombocitopenia) o un aumento del numero dei globuli bianchi (eosinofilia).
- attacchi epilettici (convulsioni).
→ Smetta di prendere Remeron e consulti immediatamente il medico.
- una combinazione di sintomi quali febbre inspiegabile, sudorazione, aumento della frequenza cardiaca, diarrea, contrazioni muscolari (incontrollabili), tremore, riflessi iperattivi, spossatezza, cambiamenti d'umore e perdita di coscienza. Molto raramente questi possono essere sintomi di sindrome serotoninergica.
→ Smetta di prendere Remeron e consulti immediatamente il medico.
- pensare di farsi del male o togliersi la vita
→ Consulti il medico o si rechi in ospedale immediatamente.
- sensazione anomala nella bocca (parestesia orale)
- gonfiore della bocca (edema della bocca)
- iponatriemia
- secrezione inappropriata di ormone antidiuretico

Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati peggiora, o se nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio illustrativo, informi il medico o il farmacista.

5. COME CONSERVARE REMERON

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

Non usi Remeron dopo la data di scadenza che è riportata sul cartone e sul flacone. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno del mese.

Non conservare a temperatura superiore ai 25 °C

Non usi il flacone se sono trascorse più di 6 settimane dall'apertura.

Annoti sul flacone la data di apertura.

I medicinali non devono essere gettati nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici

Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. ALTRE INFORMAZIONI

Cosa contiene Remeron

- Il principio attivo è la mirtazapina.
Remeron 15 mg/ml soluzione orale contiene 15 mg di mirtazapina per ml di soluzione.
- Gli eccipienti sono: L-metionina, sodio benzoato (E211), saccarina sodica (E954), acido citrico monoidrato (E330), glicerolo (E422), maltitolo liquido (E965), aroma arancio mandarino N° PHL-132597 (contiene etanolo) e acqua purificata.

Descrizione dell'aspetto di Remeron e contenuto della confezione

Remeron soluzione orale è una soluzione limpida, da incolore a giallo paglierino, con caratteristico odore di agrume.

L'astuccio contiene un flacone in vetro scuro con 66 ml di Remeron soluzione orale e una pompa dosatrice. Il flacone di soluzione orale è chiuso con tappo a vite a prova di bambino e con un sigillo che si rompe una volta svitato il tappo. La pompa dosatrice è confezionata in una bustina di plastica sigillata.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e produttore

[Vedere Allegato I - Completare con i dati nazionali]

{Nome ed indirizzo}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

Questo medicinale è autorizzato negli Stati Membri dello Spazio Economico Europeo con le seguenti denominazioni:

[non pertinente in riferimento all'art. 30]

Questo foglio illustrativo è stato approvato l'ultima volta il