

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

DEPRERAM 30mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε DEPRERAM 30mg επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 30 mg μιρταζαπίνης.

Έκδοχο (α) με γνωστή δράση:

Κάθε DEPRERAM 30mg επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 203,6 mg λακτόζης (ως μονοϋδρική) και 0,51 mg νατρίου.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο.

30 mg επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο:

Ωοειδή, σκουρόχρωμα, διχοτομούμενα δισκία που συσκευάζονται σε κυψέλες από διαφανές PVC και aluminium foil με τυπωμένα τα χαρακτηριστικά του προϊόντος και τα χαρακτηριστικά της παρτίδας.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1. Θεραπευτικές ενδείξεις

Το DEPRERAM ενδείκνυται για χρήση σε ενήλικες για την θεραπεία των επεισοδίων μείζονος κατάθλιψης.

4.2. Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία

Ενήλικες

Η αποτελεσματική ημερήσια δόση κυμαίνεται συνήθως μεταξύ 15 και 45mg, η δόση έναρξης είναι 15 ή 30 mg.

Η μιρταζαπίνη αρχίζει να ασκεί την επίδρασή της γενικά μετά από 1 – 2 εβδομάδες θεραπείας. Η θεραπεία με επαρκή δόση θα πρέπει να οδηγήσει σε θετική ανταπόκριση εντός 2 – 4 εβδομάδων. Σε περίπτωση ανεπαρκούς ανταπόκρισης, η δοσολογία μπορεί να αυξηθεί ως την μέγιστη δόση. Εάν δεν υπάρξει ανταπόκριση εντός άλλων 2 – 4 εβδομάδων, τότε η αγωγή πρέπει να διακόπτεται.

Οι ασθενείς με κατάθλιψη θα πρέπει να λαμβάνουν θεραπεία για ένα επαρκές χρονικό διάστημα τουλάχιστον 6 μηνών, ώστε να διασφαλιστεί ότι έχουν απαλλαγεί από τα συμπτώματα.

Συνιστάται η θεραπεία με μιρταζαπίνη να διακόπτεται σταδιακά για να αποφευχθούν συμπτώματα απόσυρσης του φαρμάκου (βλ. παράγραφο 4.4).

Ηλικιωμένοι

Η συνιστώμενη δόση είναι ίδια με αυτή των ενηλίκων. Σε ηλικιωμένους ασθενείς, αύξηση της δόσης πρέπει να γίνεται υπό στενή παρακολούθηση ώστε να επιτευχθεί ικανοποιητική απόκριση στη θεραπεία με ασφαλή τρόπο.

Νεφρική δυσλειτουργία

Η κάθαρση της μιρταζαπίνης μπορεί να μειωθεί σε ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης < 40ml/min). Αυτό πρέπει να λαμβάνεται υπόψη όταν το DEPRERAM πρόκειται να συνταγογραφηθεί σε τέτοια κατηγορία ασθενών (βλέπε παρ. 4.4).

Ηπατική δυσλειτουργία

Η κάθαρση της μιρταζαπίνης μπορεί να μειωθεί σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία. Αυτό πρέπει να λαμβάνεται υπόψη όταν το DEPRERAM πρόκειται να συνταγογραφηθεί σε τέτοια κατηγορία ασθενών, ειδικά σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία, καθώς οι ασθενείς αυτοί δεν έχουν διερευνηθεί (βλέπε παρ. 4.4).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Το DEPRERAM δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε παιδιά και εφήβους ηλικίας κάτω των 18 ετών, καθώς δεν αποδείχθηκε η αποτελεσματικότητά του σε δύο βραχείας διάρκειας κλινικές δοκιμές (βλ. παράγραφο 5.1) και εξαιτίας προβληματισμών ως προς την ασφάλεια (βλ. παραγράφους 4.4, 4.8 και 5.1).

Τρόπος χορήγησης

Η μιρταζαπίνη έχει χρόνο ημίσειας ζωής 20 – 40 ώρες και συνεπώς το DEPRERAM είναι κατάλληλο για εφάπαξ ημερήσια χορήγηση. Θα πρέπει να λαμβάνεται κατά προτίμηση ως εφάπαξ δόση πριν τη νυχτερινή κατάκλιση. Το DEPRERAM μπορεί επίσης να χορηγηθεί σε δύο διαχωρισμένες δόσεις (μία το πρωί και μία το βράδυ, η υψηλότερη δόση πρέπει να λαμβάνεται το βράδυ).

Τα δισκία πρέπει να παίρνονται από το στόμα, με κάποιο υγρό, και να καταπίνονται αμάσητα.

4.3. Αντενδείξεις

- Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.
- Ταυτόχρονη χρήση της μιρταζαπίνης με αναστολείς της μονο-αμινοξειδάσης (MAO) (βλ. παρ. 4.5).

4.4. Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Παιδιατρικός πληθυσμός

Το DEPRERAM δεν πρέπει να χρησιμοποιείται για την θεραπεία παιδιών και εφήβων κάτω των 18 ετών. Συμπεριφορές σχετιζόμενες με αυτοκτονία (απόπειρα αυτοκτονίας και αυτοκτονικές σκέψεις), καθώς και η εχθρική συμπεριφορά (κυρίως επιθετικότητα, εναντιωτική συμπεριφορά και θυμός) παρατηρήθηκαν πιο συχνά σε κλινικές δοκιμές με παιδιά και εφήβους που λάμβαναν αγωγή με αντικαταθλιπτικά σε σύγκριση με εκείνα που λάμβαναν αγωγή με εικονικό φάρμακο. Εάν, λόγω κλινικής ανάγκης, αποφασιστεί, εντούτοις, να χορηγηθεί αγωγή, ο ασθενής πρέπει να παρακολουθείται με προσοχή για την εμφάνιση αυτοκτονικών συμπτωμάτων. Επιπλέον, δεν υπάρχουν μακροχρόνια στοιχεία ασφάλειας σε παιδιά και εφήβους όσον αφορά την σωματική τους ανάπτυξη, την ωρίμανση και τη γνωστική και συμπεριφορική ανάπτυξη.

Αυτοκτονία/αυτοκτονικές σκέψεις ή κλινική επιδείνωση

Η κατάθλιψη σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο αυτοκτονικών σκέψεων, αυτοτραυματισμού και αυτοκτονίας (επεισόδια σχετιζόμενα με αυτοκτονία). Ο κίνδυνος αυτός παραμένει έως ότου επιτευχθεί σημαντική ύφεση. Καθώς μπορεί να μη σημειωθεί βελτίωση κατά την διάρκεια των πρώτων λίγων εβδομάδων θεραπείας, ή και περισσότερων, οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά έως ότου επιτευχθεί τέτοια βελτίωση. Αποτελεί γενική κλινική εμπειρία το γεγονός ότι ο κίνδυνος αυτοκτονίας μπορεί να αυξηθεί κατά τα πρώιμα στάδια ανάρρωσης.

Ασθενείς με ιστορικό επεισοδίων σχετιζόμενων με αυτοκτονία ή εκείνοι που παρουσιάζουν σημαντικό βαθμό αυτοκτονικό ιδεασμό πριν από την έναρξη της θεραπείας, είναι γνωστό ότι διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο αυτοκτονικών σκέψεων ή αποπειρών αυτοκτονίας, και θα πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά κατά την διάρκεια της θεραπείας. Μια μετα-ανάλυση ελεγχόμενων με εικονικό φάρμακο κλινικών δοκιμών με αντικαταθλιπτικά φάρμακα σε ενήλικες ασθενείς με ψυχιατρικές διαταραχές, έδειξε αυξημένο κίνδυνο αυτοκτονικής συμπεριφοράς με αντικαταθλιπτικά, σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο, σε ασθενείς ηλικίας κάτω των 25 ετών.

Στενή επίβλεψη των ασθενών, και ιδιαίτερα αυτών που διατρέχουν υψηλό κίνδυνο, θα πρέπει να συνοδεύει τη θεραπεία με αντικαταθλιπτικά, ιδιαίτερα στην αρχή της θεραπείας και μετά από αλλαγές στη δοσολογία. Οι ασθενείς (και αυτοί που φροντίζουν τους ασθενείς) θα πρέπει να είναι σε επαγρύπνηση σχετικά με την ανάγκη παρακολούθησης για οποιαδήποτε κλινική επιδείνωση, αυτοκτονική συμπεριφορά ή σκέψεις και οποιεσδήποτε ασυνήθιστες αλλαγές στη συμπεριφορά και να αναζητούν ιατρική συμβουλή άμεσα εάν εμφανιστούν αυτά τα συμπτώματα.

Αναφορικά με την πιθανότητα αυτοκτονίας, ιδιαίτερα κατά την έναρξη της θεραπείας, μόνο η μικρότερη ποσότητα επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων DEPRERAM θα πρέπει να δίνεται στους ασθενείς, με συνέπεια στην καλή διαχείριση του ασθενούς, προκειμένου να μειωθεί ο κίνδυνος της υπερδοσολογίας.

Καταστολή του μυελού των οστών

Καταστολή του μυελού των οστών, που συνήθως παρουσιάζεται σαν κοκκιοκυτταροπενία ή ακοκκιοκυτταραιμία, έχει αναφερθεί κατά την διάρκεια της θεραπείας με μιρταζαπίνη. Αναστρέψιμη ακοκκιοκυτταραιμία έχει αναφερθεί σε σπάνιες περιπτώσεις σε κλινικές μελέτες με μιρταζαπίνη. Στην περίοδο μετά τη κυκλοφορία της μιρταζαπίνης, έχουν αναφερθεί πολύ σπάνιες περιπτώσεις ακοκκιοκυτταραιμίας, οι περισσότερες αναστρέψιμες, αλλά σε μερικές περιπτώσεις θανατηφόρες. Οι θανατηφόρες περιπτώσεις αφορούσαν κυρίως ασθενείς με ηλικία άνω των 65 ετών. Ο ιατρός πρέπει να είναι σε επαγρύπνηση για συμπτώματα, όπως ο πυρετός, πονόλαιμος, στοματίτιδα ή άλλα σημεία λοίμωξης. Όταν εμφανισθούν τέτοια συμπτώματα, η θεραπεία θα πρέπει να τερματίζεται και να πραγματοποιούνται εξετάσεις αίματος.

Ίκτερος

Η θεραπεία πρέπει να διακόπτεται εάν εμφανιστεί ίκτερος

Καταστάσεις που χρειάζονται επίβλεψη

Προσεκτικά επιλεγμένη δοσολογία, καθώς και τακτική και στενή παρακολούθηση, απαιτείται σε ασθενείς με:

- επιληψία και οργανικό εγκεφαλικό σύνδρομο: Μολονότι η κλινική εμπειρία δείχνει οι επιληπτικές κρίσεις είναι σπάνιες κατά την αγωγή με μιρταζαπίνη, όπως και με άλλα αντικαταθλιπτικά, το DEPRERAM θα πρέπει να ξεκινά προσεκτικά σε ασθενείς με ιστορικό επιληπτικών κρίσεων. Η θεραπεία πρέπει να σταματήσει σε οποιονδήποτε ασθενή εμφανίσει επιληπτικές κρίσεις ή όταν υπάρξει αύξηση στη συχνότητα των επιληπτικών κρίσεων.
- ηπατική δυσλειτουργία: Μετά από μία εφάπαξ από του στόματος δόση 15mg μιρταζαπίνης, η κάθαρση της μιρταζαπίνης είχε κατά προσέγγιση μειωθεί κατά 35% σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια ηπατική δυσλειτουργία, σε σύγκριση με άτομα με

φυσιολογική ηπατική λειτουργία. Η μέση συγκέντρωση της μιρταζαπίνης στο πλάσμα είχε αυξηθεί κατά 55%.

- νεφρική δυσλειτουργία: Μετά από μία εφάπαξ από του στόματος δόση 15mg μιρταζαπίνης σε ασθενείς με μέτρια (κάθαρση κρεατινίνης < 40ml/min) και σοβαρή (κάθαρση κρεατινίνης ≤ 10ml/min) νεφρική δυσλειτουργία, η κάθαρση της μιρταζαπίνης μειώθηκε κατά 30% και 50%, αντίστοιχα, σε σύγκριση με φυσιολογικά άτομα. Η μέση συγκέντρωση της μιρταζαπίνης στο πλάσμα είχε αυξηθεί κατά περίπου 55% και 115%, αντίστοιχα. Καμία σημαντική διαφορά δεν βρέθηκε σε ασθενείς με ήπια νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης < 80ml/min) σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου.
- καρδιακές παθήσεις, όπως διαταραχές της αγωγιμότητας, στηθάγχη και πρόσφατο έμφραγμα του μυοκαρδίου, όπου θα πρέπει να λαμβάνονται οι συνήθεις προφυλάξεις και να επιδεικνύεται προσοχή κατά την ταυτόχρονη χορήγηση φαρμάκων.
- χαμηλή αρτηριακή πίεση.
- σακχαρώδης διαβήτης: Σε ασθενείς με διαβήτη, τα αντικαταθλιπτικά μπορεί να μεταβάλλουν το γλυκαιμικό έλεγχο. Μπορεί να χρειαστεί να ρυθμιστεί η δοσολογία της ινσουλίνης και/ή των από στόματος υπογλυκαιμικών και συνιστάται στενή παρακολούθηση.

Όπως και με άλλα αντικαταθλιπτικά φάρμακα, τα ακόλουθα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη:

- Μπορεί να παρουσιασθεί επιδείνωση των ψυχωσικών συμπτωμάτων, όταν τα αντικαταθλιπτικά χορηγούνται σε ασθενείς με σχιζοφρένεια ή άλλες ψυχωσικές διαταραχές. Οι παρανοϊκές σκέψεις μπορεί να ενταθούν.
- Όταν θεραπεύεται η καταθλιπτική φάση της διπολικής διαταραχής, μπορεί να μεταπέσει στη φάση μανίας. Ασθενείς με ιστορικό μανίας/υπομανίας πρέπει να παρακολουθούνται στενά. Η μιρταζαπίνη πρέπει να διακόπτεται σε οποιονδήποτε ασθενή εισέλθει στη φάση μανίας.
- Αν και το DEPRERAM δεν προκαλεί εξάρτηση, η εμπειρία μετά την κυκλοφορία του δείχνει ότι η απότομη διακοπή της θεραπείας μετά από μακροχρόνια χορήγηση μπορεί μερικές φορές να έχει σαν αποτέλεσμα συμπτώματα απόσυρσης. Στην πλειονότητά τους, οι αντιδράσεις απόσυρσης είναι ήπιες και περιορίζονται από μόνες τους. Ανάμεσα στα διάφορα αναφερόμενα συμπτώματα απόσυρσης, η ζάλη, η διέγερση, το άγχος, ο πονοκέφαλος και η ναυτία αναφέρονται πιο συχνά. Παρότι έχουν αναφερθεί ως συμπτώματα απόσυρσης, θα πρέπει να γίνεται αντιληπτό ότι αυτά τα συμπτώματα μπορεί να σχετίζονται με την υποκείμενη ασθένεια. Όπως συστήνεται στην παράγραφο 4.2, συνιστάται να διακόπτεται η αγωγή με μιρταζαπίνη σταδιακά.
- Προσοχή πρέπει να δίδεται σε ασθενείς με διαταραχές της ούρησης, όπως υπερτροφία προστάτη και σε ασθενείς με οξύ γλαύκωμα κλειστής γωνίας και αυξημένη ενδοφθάλμια πίεση (παρ' όλο που υπάρχει μικρή πιθανότητα προβλημάτων με το DEPRERAM εξαιτίας της πολύ ασθενούς αντιχολινεργικής δράσης του).
- Ακαθυσία/ψυχοκινητική ανησυχία: Η χρήση αντικαταθλιπτικών έχει συσχετιστεί με την ανάπτυξη ακαθυσίας, η οποία χαρακτηρίζεται από μία υποκειμενικά δυσάρεστη ή ενοχλητική ανησυχία και ανάγκη για κίνηση, η οποία συχνά συνοδεύεται από την ανικανότητα του ασθενούς να καθίσει ή να μείνει ακίνητος. Αυτό είναι πιο πιθανό να συμβεί τις πρώτες λίγες εβδομάδες θεραπείας. Σε ασθενείς που αναπτύσσουν αυτά τα συμπτώματα, η αύξηση της δόσης μπορεί να είναι επιβλαβής.
- Περιπτώσεις παράτασης του διαστήματος QT, κοιλιακή ταχυκαρδία δίκην ριπιδίου, κοιλιακή ταχυκαρδία και αιφνίδιος θάνατος, έχουν αναφερθεί μετά την κυκλοφορία και κατά τη χρήση της μιρταζαπίνης. Η πλειονότητα των αναφορών εμφανίστηκαν σε σχέση με υπερδοσολογία ή σε ασθενείς με άλλους παράγοντες κινδύνου για παράταση του διαστήματος QT, περιλαμβανομένης της ταυτόχρονης χρήσης φαρμάκων που επιμηκύνουν το διάστημα QTc (βλέπε παράγραφο 4.5 και παράγραφο 4.9). Προσοχή πρέπει να δίνεται όταν το DEPRERAM συνταγογραφείται σε ασθενείς με γνωστή καρδιαγγειακή νόσο ή με οικογενειακό ιστορικό παράτασης του QT, και σε ταυτόχρονη

χρήση με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που θεωρείται ότι παρατείνουν το διάστημα QTc.

Σοβαρές δερματικές ανεπιθύμητες ενέργειες

Σοβαρές δερματικές ανεπιθύμητες ενέργειες (SCARs), μεταξύ των οποίων το σύνδρομο Stevens-Johnson (SJS), η τοξική επιδερμική νεκρόλυση (TEN), φαρμακευτική αντίδραση με ηωσινοφιλία και συστηματικά συμπτώματα (DRESS), πομφολυγώδης δερματίτιδα και πολύμορφο ερύθημα, οι οποίες μπορεί να είναι απειλητικές για τη ζωή ή θανατηφόρες, έχουν αναφερθεί σε συνδυασμό με τη θεραπεία με μιρταζαπίνη.

Εάν εμφανιστούν σημεία και συμπτώματα που ενδέχεται να υποδηλώνουν αυτές τις αντιδράσεις, η θεραπεία με DEPRERAM πρέπει να διακόπτεται αμέσως.

Εάν ο ασθενής εμφανίσει μία από αυτές τις αντιδράσεις με τη χρήση του DEPRERAM, η θεραπεία με DEPRERAM δεν θα πρέπει να ξαναρχίσει στον ασθενή αυτόν οποιαδήποτε στιγμή.

Υπονατριαιμία

Υπονατριαιμία, πιθανόν εξαιτίας της απρόσφορης έκκρισης της αντι-διουρητικής ορμόνης (SIADH), έχει αναφερθεί πολύ σπάνια με την χρήση της μιρταζαπίνης. Προσοχή πρέπει να δίνεται στους ασθενείς που βρίσκονται σε κίνδυνο, όπως ηλικιωμένοι ασθενείς ή ασθενείς στους οποίους χορηγούνται ταυτόχρονα φάρμακα τα οποία είναι γνωστό ότι προκαλούν υπονατριαιμία.

Σεροτονινεργικό σύνδρομο

Αλληλεπίδραση με σεροτονινεργικές δραστικές ουσίες: σεροτονινεργικό σύνδρομο μπορεί να εμφανιστεί όταν εκλεκτικοί αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης (SSRIs) χορηγούνται ταυτόχρονα με άλλες σεροτονινεργικές δραστικές ουσίες (βλ. παράγραφο 4.5). Τα συμπτώματα του σεροτονινεργικού συνδρόμου μπορεί να είναι υπερθερμία, μυϊκή ακαμψία, μυόκλωνος, αυτόνομη αστάθεια με πιθανές ταχείες διακυμάνσεις των ζωτικών λειτουργιών, αλλαγές της νοητικής κατάστασης που περιλαμβάνει σύγχυση, ευερεθιστότητα και υπερβολική διέγερση που εξελίσσεται σε ντελίριο και κόμα. Θα πρέπει να συνιστάται προσοχή και απαιτείται στενότερη κλινική παρακολούθηση όταν αυτές οι δραστικές ουσίες συνδυάζονται με τη μιρταζαπίνη. Η θεραπεία με μιρταζαπίνη θα πρέπει να διακόπτεται εάν εμφανιστούν τέτοια συμβάματα και να ξεκινά υποστηρικτική συμπτωματική θεραπεία. Από την εμπειρία μετά την κυκλοφορία, φαίνεται ότι το σεροτονινεργικό σύνδρομο εμφανίζεται πολύ σπάνια σε ασθενείς που λαμβάνουν αγωγή μόνο με τη μιρταζαπίνη (βλ. παράγραφο 4.8).

Ηλικιωμένοι

Οι ηλικιωμένοι ασθενείς είναι συχνά περισσότερο ευαίσθητοι, ιδιαίτερα όσον αφορά στις ανεπιθύμητες ενέργειες των αντικαταθλιπτικών. Κατά τη διάρκεια των κλινικών μελετών με τη μιρταζαπίνη, δεν αναφέρθηκαν πιο συχνά ανεπιθύμητες ενέργειες στους ηλικιωμένους ασθενείς σε σύγκριση με άλλες ηλικιακές ομάδες.

Λακτόζη

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει λακτόζη. Ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, πλήρη ανεπάρκεια λακτάσης ή δυσασορρόφηση γλυκόζης-γαλακτόζης δεν θα πρέπει να λαμβάνουν αυτό το φάρμακο.

Νάτριο

Το φάρμακο αυτό περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δισκίο, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

4.5. Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Φαρμακοδυναμικές αλληλεπιδράσεις

- Η μιρταζαπίνη δεν πρέπει να χορηγείται ταυτόχρονα με αναστολείς της MAO ή μέσα σε διάστημα δύο εβδομάδων από την διακοπή της αγωγής με αναστολείς MAO. Σε αντίθετη περίπτωση, διάστημα δύο εβδομάδων πρέπει να παρέλθει πριν ο ασθενής που λαμβάνει θεραπεία με μιρταζαπίνη λάβει θεραπεία με αναστολείς MAO (βλέπε παράγραφο 4.3).
Επιπρόσθετα, όπως και με τους SSRIs, η συγχορήγηση με άλλες σεροτονινεργικές δραστικές ουσίες (L-τρυπτοφάνη, τριπτάνες, τραμαδόλη, λινεζολίδα, κυανό του μεθυλενίου, SSRIs, βενλαφαξίνη, λίθιο και St John's Wort – Hypericum perforatum- παρασκευάσματα) μπορεί να οδηγήσει σε εμφάνιση επιδράσεων σχετιζόμενων με τη σεροτονίνη (σεροτονινεργικό σύνδρομο: βλέπε παράγραφο 4.4). Θα πρέπει να συνιστάται προσοχή και απαιτείται πιο στενή κλινική παρακολούθηση όταν αυτές οι δραστικές ουσίες συνδυάζονται με μιρταζαπίνη.
- Η μιρταζαπίνη μπορεί να αυξήσει τις κατασταλτικές ιδιότητες των βενζοδιαζεπινών και άλλων κατασταλτικών (ιδιαίτερα των περισσότερων αντιψυχωσικών, αντισταμινικών H₁ ανταγωνιστών και των οπιοειδών). Προσοχή πρέπει να δίδεται όταν αυτά τα φαρμακευτικά προϊόντα συνταγογραφούνται ταυτόχρονα με μιρταζαπίνη.
- Η μιρταζαπίνη μπορεί να αυξήσει την κατασταλτική δράση του οίνοπνεύματος στο κεντρικό νευρικό σύστημα. Για τον λόγο αυτό, οι ασθενείς πρέπει να συμβουλευούνται να αποφεύγουν τα οίνοπνευματώδη ποτά όσο λαμβάνουν μιρταζαπίνη.
Χορήγηση μιρταζαπίνης εφάπαξ ημερησίως σε δόση 30mg προκάλεσε μικρή, αλλά στατιστικά σημαντική αύξηση της Διεθνούς Ομαλοποιημένης Σχέσης (International Normalized Ratio, INR) σε άτομα που ελάμβαναν βαρφαρίνη. Έτσι, αφού με υψηλότερες δόσεις μιρταζαπίνης μια πιο έντονη επίδραση δεν μπορεί να αποκλειστεί, συστήνεται να παρακολουθείται το INR σε ταυτόχρονη αγωγή βαρφαρίνης και μιρταζαπίνης.
- Ο κίνδυνος παράτασης του διαστήματος QT ή/και κοιλιακές αρρυθμίες (π.χ. κοιλιακή ταχυκαρδία δίκην ριπιδίου) μπορεί να αυξηθεί με την ταυτόχρονη χρήση φαρμάκων που παρατείνουν το διάστημα QTc (π.χ. μερικά αντιψυχωσικά και αντιβιοτικά).

Φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις

- Η καρβαμαζεπίνη και η φαινοτοΐνη, επαγωγείς του CYP3A4, αυξάνουν την κάθαρση της μιρταζαπίνης περίπου στο διπλάσιο, με αποτέλεσμα μείωση στη μέση συγκέντρωση της μιρταζαπίνης στο πλάσμα κατά 60% και 45%, αντίστοιχα. Όταν η καρβαμαζεπίνη ή οποιοσδήποτε άλλος επαγωγέας του ηπατικού μεταβολισμού (όπως η ριφαμπικίνη) προστεθεί σε αγωγή με μιρταζαπίνη, μπορεί η δόση της μιρταζαπίνης να χρειαστεί να αυξηθεί. Εάν διακοπεί η αγωγή με ένα τέτοιο φαρμακευτικό προϊόν, μπορεί να είναι απαραίτητο να μειωθεί η δόση της μιρταζαπίνης.
- Συγχορήγηση του ισχυρού αναστολέα του CYP3A4, κετοконаζόλη, αύξησε τα μέγιστα επίπεδα στο πλάσμα και την συγκέντρωση κάτω από την καμπύλη (AUC) της μιρταζαπίνης κατά περίπου 40% και 50%, αντίστοιχα.
- Όταν η σιμετιδίνη (ασθενής αναστολέας των CYP1A2, CYP2D6 και CYP3A4) χορηγείται μαζί με την μιρταζαπίνη, η μέση συγκέντρωση της μιρταζαπίνης στο πλάσμα μπορεί να αυξηθεί περισσότερο από 50%. Προσοχή πρέπει να δίδεται, και πιθανότατα να χρειάζεται μείωση της δόσης, όταν η μιρταζαπίνη συγχορηγείται με ισχυρούς αναστολείς του CYP3A4, αναστολείς HIV πρωτεάσης, αντιμυκητιασικά τύπου αζόλης, ερυθρομυκίνη, σιμετιδίνη ή νεφαζοδόνη.
- Μελέτες αλληλεπιδράσεων δεν υπέδειξαν σχετικές φαρμακοκινητικές επιδράσεις κατά την ταυτόχρονη χορήγηση μιρταζαπίνης με παροξετίνη, αμιτριπτυλίνη, ρισπεριδόνη ή λίθιο.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Μελέτες αλληλεπιδράσεων έχουν πραγματοποιηθεί μόνο σε ενήλικες.

4.6. Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Περιορισμένα δεδομένα για τη χρήση της μιρταζαπίνης σε έγκυες γυναίκες δεν υποδεικνύουν αυξημένο κίνδυνο συγγενών δυσπλασιών. Μελέτες σε ζώα δεν έχουν δείξει τερατογενετικές επιδράσεις με κλινική σημασία, ωστόσο έχει παρατηρηθεί αναπτυξιακή τοξικότητα (βλ. παράγραφο 5.3).

Επιδημιολογικά δεδομένα καταδεικνύουν ότι η χρήση SSRIs κατά τη διάρκεια της κύησης, ιδιαίτερα στα τελευταία στάδια, μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο εμμένουσας πνευμονικής υπέρτασης (PPHN) στα νεογνά. Παρ' όλο που καμία μελέτη δεν έχει ερευνήσει τη σχέση της PPHN με την θεραπεία με μιρταζαπίνη, ο ενδεχόμενος αυτός κίνδυνος δεν μπορεί να αποκλειστεί, λαμβάνοντας υπόψη το σχετικό μηχανισμό δράσης (αύξηση της συγκέντρωσης σεροτονίνης).

Η συνταγογράφηση σε έγκυες γυναίκες θα πρέπει να γίνεται με προσοχή. Εάν το DEPRERAM χρησιμοποιείται μέχρι, ή λίγο πριν τον τοκετό, συνιστάται μεταγεννητική παρακολούθηση του νεογνού για ανίχνευση πιθανών επιδράσεων από τη διακοπή του φαρμάκου.

Θηλασμός

Μελέτες σε πειραματόζωα και περιορισμένα δεδομένα από ανθρώπους, έχουν δείξει απέκκριση της μιρταζαπίνης στο μητρικό γάλα σε πολύ μικρές ποσότητες μόνο. Η απόφαση για τη συνέχιση/διακοπή του θηλασμού ή τη συνέχιση/διακοπή της θεραπείας με DEPRERAM θα πρέπει να λαμβάνεται λαμβάνοντας υπόψη το όφελος του θηλασμού για το παιδί και το όφελος της θεραπείας με DEPRERAM για τη γυναίκα.

Γονιμότητα

Μη κλινικές μελέτες αναπαραγωγικής τοξικότητας σε πειραματόζωα δεν έδειξαν καμία επίδραση στη γονιμότητα.

4.7. Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Το DEPRERAM έχει μικρή ή μέτρια επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Το DEPRERAM μπορεί να μειώσει τη συγκέντρωση και την εγρήγορση (ιδιαίτερα στην αρχική φάση θεραπείας). Οι ασθενείς πρέπει να αποφεύγουν την εκτέλεση δυνητικά επικίνδυνων εργασιών, που απαιτούν εγρήγορση και αυξημένη συγκέντρωση, όπως η οδήγηση μηχανοκίνητων οχημάτων ή ο χειρισμός μηχανημάτων, σε οποιαδήποτε χρονική στιγμή, εφόσον επηρεάζονται.

4.8. Ανεπιθύμητες ενέργειες

Οι καταθλιπτικοί ασθενείς παρουσιάζουν έναν αριθμό συμπτωμάτων τα οποία σχετίζονται με την ίδια τη νόσο. Ως εκ τούτου, μερικές φορές είναι δύσκολο να εξακριβωθεί ποια από αυτά τα συμπτώματα είναι αποτέλεσμα της ίδιας της νόσου και ποια είναι αποτέλεσμα της θεραπείας με το DEPRERAM.

Περίληψη του προφίλ ασφαλείας

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρονται πιο συχνά, συμβαίνουν σε περισσότερο από το 5% των ασθενών που λαμβάνουν θεραπεία με μιρταζαπίνη στα πλαίσια τυχαιοποιημένων, ελεγχόμενων με εικονικό φάρμακο δοκιμών (βλέπε παρακάτω), είναι: υπνηλία, καταστολή, ξηροστομία, αύξηση του σωματικού βάρους, αύξηση της όρεξης, ζάλη και κόπωση.

Σοβαρές δερματικές ανεπιθύμητες ενέργειες (SCARs), μεταξύ των οποίων το σύνδρομο Stevens-Johnson (SJS), η τοξική επιδερμική νεκρόλυση (TEN), η φαρμακευτική αντίδραση με ηωσινοφιλία και συστηματικά συμπτώματα (DRESS), η πομφολυγώδης δερματίτιδα και το πολύμορφο ερύθημα έχουν αναφερθεί σε συνδυασμό με τη θεραπεία με μιρταζαπίνη (βλ. παράγραφο 4.4).

Πίνακας ανεπιθύμητων ενεργειών

Όλες οι τυχαιοποιημένες, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο δοκιμές σε ασθενείς (συμπεριλαμβανομένων και άλλων ενδείξεων εκτός από μείζονα καταθλιπτική διαταραχή) έχουν αξιολογηθεί για τις ανεπιθύμητες ενέργειες της μιρταζαπίνης. Η μετα-ανάλυση αφορά 20 δοκιμές, με προγραμματισμένη διάρκεια θεραπείας μέχρι 12 εβδομάδες, με 1501 ασθενείς (134 άνθρωποι –έτη) που λάμβαναν δόσεις μιρταζαπίνης έως 60mg και με 850 ασθενείς (79 άνθρωποι –έτη) που ελάμβαναν εικονικό φάρμακο. Οι φάσεις επέκτασης αυτών των δοκιμών έχουν εξαιρεθεί, ώστε να διατηρηθεί η συγκρισιμότητα με την αγωγή με εικονικό φάρμακο.

Ο πίνακας 1 δείχνει ανά κατηγορία την επίπτωση των ανεπιθύμητων ενεργειών, οι οποίες παρουσιάστηκαν στις κλινικές δοκιμές στατιστικώς σημαντικά συχνότερα κατά τη θεραπεία με τη μιρταζαπίνη από ό,τι με το εικονικό φάρμακο, καθώς και των ανεπιθύμητων ενεργειών από αυθόρμητες αναφορές. Οι συχνότητες των ανεπιθύμητων ενεργειών από αυθόρμητες αναφορές βασίζονται στο ποσοστό αναφοράς αυτών των συμβαμάτων στις κλινικές δοκιμές. Η συχνότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών από αυθόρμητες αναφορές, για τις οποίες δεν παρατηρήθηκαν περιστατικά με τη μιρταζαπίνη στις τυχαιοποιημένες, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο δοκιμές σε ασθενείς, έχει κατηγοριοποιηθεί ως «μη γνωστή».

Πίνακας 1: Ανεπιθύμητες ενέργειες της μιρταζαπίνης

Κατηγορία / Οργανικό Σύστημα	Πολύ συχνές ($\geq 1/10$)	Συχνές ($\geq 1/100$ έως $1 < 10$)	Όχι συχνές ($\geq 1/1000$ έως $1 < 100$)	Σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $1 < 1000$)	Συχνότητα μη γνωστή (δεν μπορεί να εκτιμηθεί με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα)
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος					Καταστολή του μυελού των οστών (κοκκιοκυτταροπενία, ακοκκιοκυτταραιμία, απλαστική αναιμία, θρομβοπενία) Ηωσινοφιλία
Διαταραχές του ενδοκρινικού συστήματος					Απρόσφορη έκκριση της αντιδιουρητικής ορμόνης Υπερπρολακτιναιμία (και συνοδά συμπτώματα γαλακτόρροια και γυναιομαστία)
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	Σωματικό βάρος αυξημένο ¹ Αύξηση της όρεξης ¹				Υπονατρίαμια

Ψυχιατρικές διαταραχές		Μη φυσιολογικά όνειρα Σύγχυση Άγχος ^{2,5} Αϋπνία ^{3,5}	Εφιάλτες ² Μανία Διέγερση ² Ψευδαισθήσεις Ψυχοκινητική ανησυχία (συμπ. ακαθαρσίας, υπερκινησίας)	Επιθετικότητα	Αυτοκτονικός ιδεασμός ⁶ Αυτοκτονική συμπεριφορά ⁶ Υπνοβασία
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Υπνηλία ^{1,4} Καταστολή ^{1,4} Κεφαλαλγία ²	Λήθαργος ¹ Ζάλη Τρόμος Αμνησία ⁷	Παραισθησία ² Ανήσυχοι πόδες Συγκοπή	Μυόκλωνος	Σπασμοί (προσβολές) Σεροτονινεργικό σύνδρομο Παραισθησία στοματική Δυσαρθρία
Αγγειακές διαταραχές		Ορθοστατική υπόταση	Υπόταση ²		
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Ξηροστομία	Ναυτία ³ Διάρροια ² Έμετος ² Δυσκοιλιότητα ¹	Στοματική υπαισθησία	Παγκρεατίτιδα	Οίδημα στόματος Αυξημένη έκκριση σιέλου
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων				Αυξήσεις της δραστηριότητας των τρανσαμινασών στον ορό	
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού		Εξάνθημα ²			Σύνδρομο Stevens- Johnson Δερματίτιδα πομφολυγώδης Πολύμορφο ερύθημα Τοξική επιδερμική νεκρόλυση Φαρμακευτική αντίδραση με ηωσινοφιλία και συστηματικά συμπτώματα (DRESS)
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού		Αρθραλγία Μυαλγία Οσφυαλγία ¹			Ραβδομυόλυση
Διαταραχές των					Κατακράτηση

νεφρών και των ουροφόρων οδών					ούρων
Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού					Πριαπισμός
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης		Περιφερικό οίδημα ¹ Κόπωση			Γενικευμένο οίδημα Εντοπισμένο οίδημα
Παρακλινικές εξετάσεις					Αυξημένη κινάση κρεατίνης

1. Στις κλινικές δοκιμές, αυτά τα συμβάματα παρουσιάστηκαν στατιστικά σημαντικά συχνότερα κατά τη θεραπεία με τη μιρταζαπίνη από ό,τι με το εικονικό φάρμακο.
2. Στις κλινικές δοκιμές, αυτά τα συμβάματα παρουσιάστηκαν συχνότερα κατά τη θεραπεία με το εικονικό φάρμακο από ό,τι με τη μιρταζαπίνη, όχι όμως στατιστικώς σημαντικά συχνότερα.
3. Στις κλινικές δοκιμές, αυτά τα συμβάματα παρουσιάστηκαν στατιστικώς σημαντικά συχνότερα κατά τη θεραπεία με το εικονικό φάρμακο από ό,τι με τη μιρταζαπίνη.
4. Σημαντική σημείωση: η μείωση της δόσης γενικά δεν οδηγεί σε λιγότερη υπνηλία/καταστολή, αλλά μπορεί να θέσει σε κίνδυνο την αντικαταθλιπτική αποτελεσματικότητα.
5. Κατά τη διάρκεια θεραπείας με αντικαταθλιπτικά, γενικότερα, το άγχος και η αϋπνία (τα οποία μπορεί να είναι και συμπτώματα της κατάθλιψης) μπορεί να εμφανιστούν ή να επιδεινωθούν. Σε αγωγή με μιρταζαπίνη, έχει αναφερθεί η εμφάνιση ή η επιδείνωση του άγχους και της αϋπνίας.
6. Περιστατικά αυτοκτονικού ιδεασμού και αυτοκτονικών συμπεριφορών έχουν αναφερθεί κατά τη διάρκεια θεραπείας με μιρταζαπίνη ή λίγο μετά τη διακοπή της θεραπείας (βλ παράγραφο 4.4).
7. Στις περισσότερες περιπτώσεις οι ασθενείς ανέκαμψαν μετά την απόσυρση του φαρμάκου.

Σε εργαστηριακές αξιολογήσεις στις κλινικές δοκιμές, παρατηρήθηκαν παροδικές αυξήσεις στις τρανσαμινάσες και στην γαμμα-γλουταμυλτρανσφεράση (ωστόσο, σχετιζόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες δεν έχουν αναφερθεί στατιστικώς σημαντικά συχνότερα με τη μιρταζαπίνη από ό,τι με εικονικό φάρμακο).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες παρατηρήθηκαν συχνά σε κλινικές δοκιμές σε παιδιά: αύξηση σωματικού βάρους, κνίδωση και υπερτριγλυκεριδαιμία (βλ. επίσης παράγραφο 5.1).

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες στον Εθνικό Οργανισμό Φαρμάκων, Μεσογείων 284, GR-15562 Χολαργός, Αθήνα, Τηλ: + 30 21 32040380/337, Φαξ: + 30 21 06549585, Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>.

4.9. Υπερδοσολογία

Η παρούσα εμπειρία σχετικά με την υπερδοσολογία μόνο με τη μιρταζαπίνη υποδεικνύει ότι τα συμπτώματα είναι συνήθως ήπια. Καταστολή του κεντρικού νευρικού συστήματος με αποπροσανατολισμό και παρατεταμένη καταστολή έχει αναφερθεί, μαζί με ταχυκαρδία και ήπια υπέρταση ή υπόταση. Ωστόσο, υπάρχει η πιθανότητα πιο σοβαρών συνεπειών (συμπεριλαμβανομένων και μοιραίων) με δόσεις πολύ μεγαλύτερες από τη θεραπευτική δόση, ιδιαίτερα με μικτές υπερδοσολογίες. Σε αυτές τις περιπτώσεις, έχουν επίσης αναφερθεί παράταση του διαστήματος QT και κοιλιακή ταχυκαρδία δίκην ριπιδίου.

Σε περιπτώσεις υπερδοσολογίας, θα πρέπει να χορηγείται κατάλληλη συμπτωματική και υποστηρικτική αγωγή των ζωτικών λειτουργιών. Θα πρέπει να πραγματοποιηθεί ηλεκτροκαρδιογραφική παρακολούθηση. Επίσης, η χορήγηση ενεργού άνθρακα ή πλύση στομάχου πρέπει να εξετάζονται.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Θα πρέπει να πραγματοποιούνται οι κατάλληλες ενέργειες, όπως περιγράφονται για τους ενήλικες, σε περίπτωση υπερδοσολογίας σε παιδιατρικούς ασθενείς.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1. Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία : άλλα αντικαταθλιπτικά - **Κωδικός ATC: N06AX11**

Μηχανισμός δράσης/φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Η μιρταζαπίνη είναι ένας κεντρικά δρών ανταγωνιστής των α_2 προσυναπτικών υποδοχέων, ο οποίος αυξάνει την κεντρική νοραδρενεργική και σεροτονινεργική νευροδιαβίβαση. Η ενίσχυση της σεροτονινεργικής νευροδιαβίβασης διενεργείται ειδικά μέσω των 5-HT₁ υποδοχέων, καθ' όσον οι υποδοχείς 5-HT₂ και 5-HT₃ αποκλείονται από την μιρταζαπίνη. Αμφότερα τα εναντιομερή της μιρταζαπίνης θεωρείται ότι συμβάλλουν στην αντικαταθλιπτική δράση, το S(+) εναντιομερές αποκλείοντας τους α_2 και τους 5-HT₂ υποδοχείς και το R (-) εναντιομερές αποκλείοντας τους 5-HT₃-υποδοχείς.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Η ιδιότητα της μιρταζαπίνης να ανταγωνίζεται τους H₁ υποδοχείς της ισταμίνης συσχετίζεται με τις κατασταλτικές της ιδιότητες. Πρακτικά στερείται αντιχολινεργικής δράσης και, σε θεραπευτικές δόσεις, έχει περιορισμένη μόνο επίδραση (π.χ. ορθοστατική υπόταση) στο καρδιαγγειακό σύστημα.

Η επίδραση της μιρταζαπίνης στο διάστημα QTc εκτιμήθηκε σε μια τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο και μοξιφλοξασίνη κλινική δοκιμή που συμπεριλάμβανε 54 υγιείς εθελοντές με μια κανονική δόση των 45 mg και μια υπερθεραπευτική δόση των 75 mg. Η γραμμική e-max μοντελοποίηση υπέδειξε ότι η επιμήκυνση των διαστημάτων QTc παρέμεινε κάτω από τον ουδό για κλινικά σημαντική επιμήκυνση (βλ. παράγραφο 4.4).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Δύο τυχαιοποιημένες, διπλά τυφλές, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο δοκιμές σε παιδιά ηλικίας μεταξύ 7 και 18 ετών με μείζονα καταθλιπτική διαταραχή (n=259), χρησιμοποιώντας μία ευέλικτη δόση για τις πρώτες 4 εβδομάδες (15-45 mg μιρταζαπίνη), ακολουθούμενη από μία σταθερή δόση (15, 30 ή 45 mg μιρταζαπίνη) για άλλες 4 εβδομάδες, απέτυχαν να αποδείξουν σημαντικές διαφορές ανάμεσα στη μιρταζαπίνη και στο εικονικό φάρμακο στο πρωτεύον και σε όλα τα δευτερεύοντα τελικά σημεία. Παρατηρήθηκε σημαντική αύξηση σωματικού βάρους (≥ 7 %) στο 48,8 % των ατόμων που έλαβαν θεραπεία με μιρταζαπίνη, συγκριτικά με το 5,7 % στο σκέλος του εικονικού φαρμάκου. Κνίδωση (11,8 % έναντι 6,8 %) και υπερτριγλυκεριδαμία (2,9 % έναντι 0 %) παρατηρήθηκαν επίσης συχνά.

5.2. Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση

Μετά την από του στόματος χορήγηση του DEPRERAM, η δραστική ουσία μιρταζαπίνη απορροφάται γρήγορα και σε μεγάλο βαθμό (βιοδιαθεσιμότητα $\approx 50\%$). Τα μέγιστα επίπεδα στο πλάσμα επιτυγχάνονται σε 2 περίπου ώρες. Η πρόσληψη τροφής δεν έχει καμία επίδραση στη φαρμακοκινητική της μιρταζαπίνης.

Κατανομή

Η δέσμευση της μιρταζαπίνης στις πρωτεΐνες του πλάσματος είναι περίπου της τάξης του 85%.

Βιομετασχηματισμός

Οι κύριες οδοί βιομετασχηματισμού είναι η απομεθυλίωση και η οξείδωση, ακολουθούμενες από σύζευξη. In vitro στοιχεία, από μικροσωμάτια ανθρώπινου ήπατος, υποδηλώνουν ότι τα ένζυμα CYP2D6 και CYP1A2 του κυτοχρώματος P450 εμπλέκονται στο σχηματισμό του 8-υδροξύ μεταβολίτη της μιρταζαπίνης, ενώ το CYP3A4 θεωρείται ότι είναι υπεύθυνο για το σχηματισμό των N-απομεθυλιωμένων και N-οξειδωμένων μεταβολιτών. Ο απομεθυλιωμένος μεταβολίτης της μιρταζαπίνης είναι φαρμακολογικά ενεργός και φαίνεται να έχει το ίδιο φαρμακοκινητικό προφίλ με τη μητρική ένωση.

Αποβολή

Η μιρταζαπίνη μεταβολίζεται ευρέως και αποβάλλεται από τα ούρα και τα κόπρανα σε λίγες ημέρες. Ο μέσος χρόνος ημίσειας ζωής της αποβολής είναι 20-40 ώρες. Περιστασιακά, έχουν καταγραφεί μεγαλύτεροι χρόνοι ημίσειας ζωής, ως και 65 ώρες, και έχουν παρατηρηθεί μικρότεροι χρόνοι ημίσειας ζωής σε νέους άνδρες. Ο χρόνος ημίσειας ζωής της αποβολής είναι επαρκής για να δικαιολογήσει εφάπαξ ημερήσιες δόσεις. Η σταθεροποιημένη κατάσταση επιτυγχάνεται μετά από 3-4 ημέρες θεραπείας, μετά από τις οποίες δεν υπάρχει περαιτέρω συσσώρευση.

Γραμμικότητα/μη γραμμικότητα

Η μιρταζαπίνη παρουσιάζει γραμμική φαρμακοκινητική εντός του συνιστώμενου εύρους δόσεων.

Ειδικός πληθυσμός

Η κάθαρση της μιρταζαπίνης μπορεί να μειωθεί ως αποτέλεσμα νεφρικής ή ηπατικής δυσλειτουργίας.

5.3. Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Τα μη κλινικά δεδομένα δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση τις συμβατικές μελέτες φαρμακολογικής ασφάλειας, τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων, γονοτοξικότητας, ενδεχόμενης καρκινογόνου δράσης, τοξικότητας στην αναπαραγωγική ικανότητα και ανάπτυξη. Σε μελέτες για την τοξικότητα στην αναπαραγωγή σε αρουραίους και κουνέλια, δεν παρατηρήθηκαν τερατογόνες επιδράσεις. Με συστηματική έκθεση διπλάσια από τη μέγιστη θεραπευτική έκθεση για τον άνθρωπο, υπήρξε αύξηση στην απώλεια μετά την εμφύτευση, μείωση του βάρους των νεογνών κουνταβίων, και μείωση στο δείκτη επιβίωσης νεογνών κουνταβίων κατά τη διάρκεια των τριών πρώτων ημερών της γαλουχίας.

Η μιρταζαπίνη δεν ήταν γονοτοξική σε μια σειρά από δοκιμασίες για γονιδιακή μετάλλαξη, χρωμοσωμική βλάβη και βλάβη στο DNA. Όγκοι του θυρεοειδούς αδένου που βρέθηκαν σε μελέτη καρκινογένεσης σε αρουραίους και ηπατοκυτταρικά νεοπλάσματα που βρέθηκαν σε μελέτη καρκινογένεσης σε ποντίκια, θεωρούνται ότι είναι χαρακτηριστικά του είδους, μη γονοτοξικές αποκρίσεις που σχετίζονται με μακράς διάρκειας θεραπεία με υψηλές δόσεις επαγωγών των ηπατικών ενζύμων.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1. Κατάλογος εκδόχων

Πυρήνας:

Μονοϋδρική λακτόζη
Προζελατινοποιημένο άμυλο αραβοσίτου
Άνυδρο Κολλοειδές πυρίτιο
Νατριούχος κροσκαρμελλόζη
Στεατικό μαγνήσιο

Επικάλυψη: Opadry O3F23252 που αποτελείται από:
Υπρομελλόζη
Διοξείδιο του τιτανίου E 171
Μακρογόλη
Κίτρινο οξείδιο του σιδήρου E 172
Κόκκινο οξείδιο του σιδήρου E 172

6.2. Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται

6.3. Διάρκεια ζωής

36 μήνες

6.4. Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσετε σε θερμοκρασία μικρότερη των 25°C.

6.5. Φύση και συστατικά του περιέκτη

Κυψέλη τυπωμένη με τα χαρακτηριστικά του προϊόντος και τα χαρακτηριστικά της παρτίδας. Κάθε κυψέλη περιέχει 10 δισκία. Κάθε κουτί περιέχει 3 κυψέλες, δηλαδή 30 δισκία και ένα φύλλο οδηγιών για τον χρήστη.

6.6. Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

BENNETT ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ Α.Ε.
16° χλμ. Αθηνών-Λαμίας, 145 64 Κηφισιά,
Ελλάδα
Τηλ: 210-6254630
Fax: 210-6202305
E-mail: bennett@bennett.gr

8. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

19481/ 07-07-2021

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 29 Νοεμβρίου 2005

Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 31 Μαΐου 2011

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

03/2022