

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

AZAPIN 15 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
AZAPIN 30 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
AZAPIN 45 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε δισκίο περιέχει 15 mg, 30 mg ή 45 mg μινταζαπίνης (ως ημιυδρικής).

Έκδοχο με γνωστή δράση:

	15 mg δισκία	30 mg δισκία	45 mg δισκία
λακτόζη	60,28 mg	120,56 mg	180,84 mg

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλέπε παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο

15 mg: οβάλ, ελαφρώς αμφίκυρτα, με εγκοπή στη μία πλευρά, κίτρινα-καφέ επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

30 mg: οβάλ, αμφίκυρτα, με εγκοπή στη μία πλευρά, πορτοκαλί-καφέ επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

45 mg: οβάλ, αμφίκυρτα, λευκά επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το AZAPIN ενδείκνυται για χρήση σε ενήλικες για τη θεραπεία επεισοδίων μείζονος κατάθλιψης.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία

Ενήλικες

Η αποτελεσματική ημερήσια δόση κυμαίνεται συνήθως μεταξύ 15 και 45 mg, η δόση έναρξης είναι 15 ή 30 mg. Η μινταζαπίνη 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 δόση μπορεί να αυξηθεί ως τη μέγιστη. Εάν δεν υπάρξει ανταπόκριση εντός 2-4 εβδομάδων, τότε η θεραπεία πρέπει να διακόπτεται.

Οι ασθενείς με κατάθλιψη πρέπει να λαμβάνουν θεραπεία για επαρκές χρονικό διάστημα, τουλάχιστον 6 μηνών, ώστε να διασφαλίζεται ότι είναι ελεύθεροι συμπτωμάτων.

Συνιστάται η θεραπεία με μινταζαπίνη να διακόπτεται σταδιακά για να αποφευχθούν συμπτώματα απόσυρσης (βλέπε παράγραφο 4.4).

Ηλικιωμένοι

Η συνιστώμενη δόση είναι η ίδια με αυτή των ενηλίκων. Στους ηλικιωμένους ασθενείς, η αύξηση της δοσολογίας πρέπει να γίνεται υπό στενή επίβλεψη ώστε να επιτευχθεί ικανοποιητική και ασφαλής ανταπόκριση.

Νεφρική δυσλειτουργία

Η κάθαρση της μιρταζαπίνης μπορεί να μειωθεί σε ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης <40 ml/min). Αυτό πρέπει να λαμβάνεται υπ' όψη κατά τη συνταγογράφηση του AZAPIN συνταγογραφείται σε αυτή την κατηγορία ασθενών (βλέπε παράγραφο 4.4).

Ηπατική δυσλειτουργία

Η κάθαρση της μιρταζαπίνης μπορεί να μειωθεί σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία. Αυτό πρέπει να λαμβάνεται υπ' όψη κατά τη συνταγογράφηση του AZAPIN συνταγογραφείται σε αυτή την κατηγορία ασθενών, ειδικά σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία, καθώς οι ασθενείς αυτοί δεν έχουν διερευνηθεί (βλέπε παράγραφο 4.4).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Το AZAPIN δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε παιδιά και εφήβους ηλικίας κάτω των 18 ετών, καθώς δεν καταδείχθηκε αποτελεσματικότητα σε δύο βραχυχρόνιες κλινικές δοκιμές (βλέπε παράγραφο 5.1) και λόγω προβληματισμών ως προς την ασφάλεια (βλέπε παραγράφους 4.4, 4.8 και 5.1).

Τρόπος χορήγησης

Η μιρταζαπίνη έχει χρόνο ημίσειας ζωής της αποβολής 20-40 ώρες και επομένως το AZAPIN είναι κατάλληλο για χορήγηση άπαξ ημερησίως. Θα πρέπει να λαμβάνεται κατά προτίμηση ως εφάπαξ νυχτερινή δόση πριν από τον ύπνο. Το AZAPIN μπορεί επίσης να χορηγηθεί σε δύο διαχωρισμένες δόσεις (μία φορά το πρωί και μία φορά το βράδυ, ενώ η υψηλότερη δόση πρέπει να λαμβάνεται το βράδυ).

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

(*μόνο για την περιεκτικότητα των 45 mg: Τα δισκία AZAPIN διατίθενται σε τρεις περιεκτικότητες, 15 mg, 30 mg, και 45 mg για τη διευκόλυνση της ακριβούς δοσολογίας.)

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 μονοαμινοξειδάσης (MAO) (βλέπε παράγραφο 4.5).

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Παιδιατρικός πληθυσμός

Το AZAPIN δεν πρέπει να χρησιμοποιείται στη θεραπεία παιδιών και εφήβων ηλικίας κάτω των 18 ετών. Συμπεριφορές σχετιζόμενες με αυτοκτονία (απόπειρα αυτοκτονίας και αυτοκτονικές σκέψεις), και εχθρότητα (κυρίως επιθετικότητα, εναντιωτική συμπεριφορά και θυμός) παρατηρήθηκαν πιο συχνά σε κλινικές δομικές μεταξύ παιδιατρικού πληθυσμού που έλαβαν θεραπεία με αντικαταθλιπτικά σε σύγκριση με εκείνα που λάμβαναν εικονικό φάρμακο. Εάν, βάσει των κλινικών αναγκών, παρ' όλα αυτά ληφθεί απόφαση για θεραπεία, ο ασθενής θα πρέπει να παρακολουθείται προσεκτικά για την εμφάνιση αυτοκτονικών συμπτωμάτων. Επιπρόσθετα, δεν υπάρχουν δεδομένα μακροχρόνιας ασφάλειας σε παιδιά και σε εφήβους αναφορικά με την ανάπτυξη, την ωρίμανση και τη γνωστική ανάπτυξη, καθώς και την ανάπτυξη της συμπεριφοράς.

Αυτοκτονία/αυτοκτονικές σκέψεις ή κλινική επιδείνωση

Η κατάθλιψη σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο αυτοκτονικών σκέψεων, αυτοτραυματισμού και αυτοκτονίας (συμβάντα σχετιζόμενα με αυτοκτονία). Αυτός ο κίνδυνος εμμένει μέχρις ότου παρουσιαστεί σημαντική ύφεση. Καθώς η βελτίωση μπορεί να μην παρουσιαστεί κατά τη διάρκεια των πρώτων λίγων εβδομάδων της θεραπείας ή και περισσότερο, οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά μέχρις ότου παρουσιαστεί μία τέτοια βελτίωση. Είναι γενική κλινική εμπειρία ότι ο κίνδυνος αυτοκτονίας μπορεί να αυξηθεί στα πρώτα στάδια της ανάρρωσης. Ασθενείς με ιστορικό συμβάντων σχετιζόμενων με αυτοκτονία, ή εκείνοι που εμφανίζουν σημαντικού βαθμού αυτοκτονικό ιδεασμό πριν από την έναρξη της θεραπείας, είναι γνωστό ότι βρίσκονται σε μεγαλύτερο κίνδυνο για αυτοκτονικές σκέψεις ή απόπειρες αυτοκτονίας, και θα πρέπει να παρακολουθούνται με προσοχή κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Μία μετα-ανάλυση ελεγχόμενων με εικονικό φάρμακο κλινικών δοκιμών αντικαταθλιπτικών φαρμάκων σε ενήλικες με ψυχιατρικές διαταραχές έδειξε αυξημένο κίνδυνο αυτοκτονικής συμπεριφοράς με αντικαταθλιπτικά συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο σε ασθενείς κάτω των 25 ετών.

Στενή επίβλεψη των ασθενών, και ιδιαίτερα εκείνων σε υψηλό κίνδυνο, θα πρέπει να συνοδεύει τη θεραπεία με τα αντικαταθλιπτικά, ειδικά στην αρχή της θεραπείας και μετά από αλλαγές της δόσης. Οι ασθενείς (και όσοι φροντίζουν τους ασθενείς) θα πρέπει να προειδοποιούνται για την ανάγκη παρακολούθησης τυχόν κλινικής επιδείνωσης, αυτοκτονικής συμπεριφοράς ή αυτοκτονικών σκέψεων και ασυνήθιστων αλλαγών στη συμπεριφορά και να αναζητούν αμέσως ιατρική συμβουλή εάν εμφανιστούν τέτοια συμπτώματα.

Αναφορικά με την πιθανότητα αυτοκτονίας, ιδιαίτερα κατά την έναρξη της θεραπείας, μόνο η μικρότερη ποσότητα επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων AZAPIN θα πρέπει να δίνεται στον ασθενή σύμφωνα με την ορθή διαχείριση του ασθενούς, προκειμένου να μειωθεί ο κίνδυνος υπερδοσολογίας.

Καταστολή του μυελού των οστών

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με μιρταζαπίνη, έχει αναφερθεί καταστολή του μυελού των οστών, που συνήθως εμφανίζεται ως κοκκιοκυτταροπενία ή ακοκκιοκυτταραιμία. Αναστρέψιμη ακοκκιοκυτταραιμία έχει επίσης αναφερθεί ως σπάνιο περιστατικό σε κλινικές μελέτες με μιρταζαπίνη. Κατά την περίοδο μετά την κυκλοφορία της μιρταζαπίνης, έχουν αναφερθεί πολύ σπάνιες περιπτώσεις ακοκκιοκυτταραιμίας, οι περισσότερες αναστρέψιμες, αλλά σε μερικές περιπτώσεις θανατηφόρες. Οι θανατηφόρες περιπτώσεις αφορούσαν κυρίως σε ασθενείς με ηλικία άνω των 65. Ο γιατρός θα πρέπει να είναι σε εγρήγορση για συμπτώματα, όπως είναι ο πυρετός, η κυνάγχη, η στοματίτιδα ή άλλα σημεία λοίμωξης. Όταν εμφανιστούν τέτοια συμπτώματα, η θεραπεία πρέπει να διακοπεί και πρέπει να διεξαχθεί αιματολογικός έλεγχος.

Ίκτερος

Η θεραπεία θα πρέπει να διακόπτεται εάν παρουσιαστεί ίκτερος.

Καταστάσεις που χρειάζονται επίβλεψη

Η προσεκτική δοσολογία, καθώς και η τακτική και στενή παρακολούθηση είναι απαραίτητες σε ασθενείς με:

- επιληψία και οργανικό εγκεφαλικό σύνδρομο: Μολονότι η κλινική εμπειρία υποδεικνύει ότι οι επιληπτικές κρίσεις είναι σπάνιες κατά τη διάρκεια της θεραπείας με μιρταζαπίνη, όπως και με άλλα αντικαταθλιπτικά, το AZAPIN θα πρέπει να ξεκινά προσεκτικά σε ασθενείς με ιστορικό επιληπτικών κρίσεων. Η θεραπεία πρέπει να σταματήσει εάν κάποιος ασθενής εμφανίσει επιληπτικές κρίσεις, ή όταν υπάρχει αύξηση στη συχνότητα των επιληπτικών κρίσεων.
- ηπατική δυσλειτουργία: Μετά από μια εφάπαξ από του στόματος δόση 15 mg μιρταζαπίνης, η κάθαρση της μιρταζαπίνης ήταν περίπου 35% μειωμένη σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια ηπατική δυσλειτουργία, σε σύγκριση με άτομα με φυσιολογική ηπατική λειτουργία. Η μέση συγκέντρωση της μιρταζαπίνης στο πλάσμα ήταν περίπου 55% αυξημένη.
- νεφρική δυσλειτουργία: Μετά από μια εφάπαξ από του στόματος δόση 15 mg μιρταζαπίνης, σε ασθενείς με μέτρια (κάθαρση κρεατινίνης < 40 ml/min) και σοβαρή (κάθαρση κρεατινίνης ≤ 10 ml/min) νεφρική δυσλειτουργία, η κάθαρση της μιρταζαπίνης ήταν περίπου 30% και 50% μειωμένη, αντίστοιχα, σε σύγκριση με άτομα με φυσιολογική νεφρική λειτουργία. Η μέση συγκέντρωση της μιρταζαπίνης στο πλάσμα ήταν αυξημένη περίπου 55% και 115%, αντίστοιχα.

Καμία σημαντική διαφορά δε βρέθηκε σε ασθενείς με ήπια νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης < 80 ml/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 η ταυτόχρονη χορήγηση με άλλα φάρμακα θα πρέπει να γίνεται με προσοχή.
- χαμηλή αρτηριακή πίεση.
- σακχαρώδη διαβήτη: Σε ασθενείς με διαβήτη, τα αντικαταθλιπτικά μπορεί να μεταβάλλουν το γλυκαιμικό έλεγχο. Η ινσουλίνη και/ή η δοσολογία των από του στόματος υπογλυκαιμικών μπορεί να χρειαστεί να προσαρμοστεί και συνιστάται στενή παρακολούθηση.

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

- Επιδείνωση των ψυχωσικών συμπτωμάτων μπορεί να εμφανιστεί όταν χορηγούνται αντικαταθλιπτικά σε ασθενείς με σχιζοφρένεια ή άλλες ψυχωσικές διαταραχές. Οι παρανοϊκές σκέψεις μπορεί να ενταθούν.
- Όταν αντιμετωπίζεται θεραπευτικά η καταθλιπτική φάση της διπολικής διαταραχής, η νόσος 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 AZAPIN δεν προκαλεί εξάρτηση, η εμπειρία μετά την κυκλοφορία δείχνει ότι η απότομη διακοπή της θεραπείας μετά από μακροχρόνια χορήγηση μπορεί μερικές φορές να έχει σαν αποτέλεσμα συμπτώματα απόσυρσης. Στην πλειονότητά τους, τα συμπτώματα απόσυρσης είναι ήπια και περιορίζονται από μόνα τους. Ανάμεσα στα διάφορα αναφερόμενα συμπτώματα απόσυρσης, η ζάλη, η διέγερση, το άγχος, η κεφαλαλγία και η ναυτία αναφέρονται πιο συχνά. Παρ' ότι έχουν αναφερθεί ως συμπτώματα απόσυρσης, θα πρέπει να γίνει αντιληπτό ότι αυτά τα συμπτώματα μπορεί να σχετίζονται με την υποκείμενη νόσο. Όπως συστήνεται στην παράγραφο 4.2, συνιστάται να διακόπτεται σταδιακά η θεραπεία με τη μιρταζαπίνη.
- Προσοχή πρέπει να δίδεται σε ασθενείς με διαταραχές της ούρησης, όπως υπερτροφία του προστάτη και σε ασθενείς με οξύ γλαύκωμα κλειστής γωνίας και αυξημένη ενδοφθάλμια πίεση (αν και υπάρχει μικρή πιθανότητα προβλημάτων με το AZAPIN εξαιτίας της πολύ ασθενούς αντιχολινεργικής δράσης του).
- Ακαθυσία/ψυχοκινητική ανησυχία: Η χρήση αντικαταθλιπτικών έχει συσχετιστεί με την ανάπτυξη ακαθυσίας, η οποία χαρακτηρίζεται από μια υποκειμενικά δυσάρεστη ή ενοχλητική ανησυχία και ανάγκη για κίνηση, η οποία συχνά συνοδεύεται από ανικανότητα του ασθενούς να καθίσει ή να μείνει ακίνητος. Αυτό είναι πιο πιθανό να συμβεί εντός των πρώτων λίγων εβδομάδων θεραπείας. Σε ασθενείς που ανέπτυξαν αυτά τα συμπτώματα, η αύξηση της δόσης μπορεί να είναι επιβλαβής.
- Περιπτώσεις παράτασης του QT, κοιλιακή ταχυκαρδία δίκην ριπιδίου (torsades de pointes), κοιλιακή ταχυκαρδία, και αιφνίδιος θάνατος, έχουν αναφερθεί κατά τη διάρκεια της χρήσης της μιρταζαπίνης μετά την κυκλοφορία στην αγορά. Η πλειονότητα των αναφορών εμφανίστηκε σε συσχέτιση με υπερδοσολογία ή σε ασθενείς που είχαν άλλους παράγοντες κινδύνου για παράταση του QT, συμπεριλαμβανομένης της ταυτόχρονης χρήσης φαρμάκων που παρατείνουν το QTc (βλέπε παράγραφο 4.5 και παράγραφο 4.9). Θα πρέπει να επιδεικνύεται προσοχή όταν το AZAPIN συνταγογραφείται σε ασθενείς με γνωστή καρδιαγγειακή νόσο ή οικογενειακό ιστορικό παράτασης του QT, καθώς και κατά την ταυτόχρονη χρήση με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που θεωρείται ότι παρατείνουν το διάστημα QTc.

Σοβαρές δερματικές ανεπιθύμητες ενέργειες

Έχουν αναφερθεί σοβαρές δερματικές ανεπιθύμητες ενέργειες (SCARs) σε σχέση με τη θεραπεία με μιρταζαπίνη, συμπεριλαμβανομένων του συνδρόμου Stevens-Johnson (SJS), της τοξικής επιδερμικής νεκρόλυσης (TEN), της φαρμακευτικής αντίδρασης με ηωσινοφιλία και συστηματικά συμπτώματα (DRESS), της πομφολυγώδους δερματίτιδας και του πολύμορφου ερυθήματος, οι οποίες μπορεί να είναι απειλητικές για τη ζωή ή θανατηφόρες.

Εάν εμφανιστούν σημεία και συμπτώματα που υποδηλώνουν αυτές τις αντιδράσεις, η μιρταζαπίνη πρέπει να διακόπτεται αμέσως.

Εάν ένας ασθενής εμφανίσει μία από αυτές τις αντιδράσεις με τη χρήση της μιρταζαπίνης, η θεραπεία με

μιρταζαπίνη δεν θα πρέπει οποτεδήποτε να επαναληφθεί σε αυτόν τον ασθενή.

Υπονατριαιμία

Υπονατριαιμία, πιθανότατα εξαιτίας της απρόσφορης έκκρισης της αντιδιουρητικής ορμόνης (SIADH), έχει αναφερθεί πολύ σπάνια με τη χρήση της μιρταζαπίνης. Θα πρέπει να δίνεται προσοχή σε ασθενείς που βρίσκονται σε κίνδυνο, όπως είναι οι ηλικιωμένοι ασθενείς ή οι ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα θεραπεία με φαρμακευτικές αγωγές που είναι γνωστό ότι προκαλούν υπονατριαιμία.

Σύνδρομο σεροτονίνης

Αλληλεπίδραση με σεροτονινεργικές δραστικές ουσίες: σύνδρομο σεροτονίνης μπορεί να εμφανιστεί όταν εκλεκτικοί αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης (SSRIs) χρησιμοποιούνται ταυτόχρονα με άλλες σεροτονινεργικές δραστικές ουσίες (βλέπε παράγραφο 4.5). Τα συμπτώματα του συνδρόμου σεροτονίνης μπορεί να είναι υπερθερμία, ακαμψία, μυόκλωνος, αστάθεια του αυτόνομου νευρικού συστήματος με πιθανές ταχείες διακυμάνσεις των ζωτικών σημείων, αλλαγές της νοητικής κατάστασης που περιλαμβάνουν σύγχυση, ευερεθιστότητα και ακραία διέγερση που εξελίσσεται σε παραλήρημα και κώμα. Συνιστάται προσοχή και απαιτείται στενότερη κλινική παρακολούθηση όταν αυτές οι δραστικές ουσίες συνδυάζονται με μιρταζαπίνη. Η θεραπεία με τη μιρταζαπίνη θα πρέπει να διακόπτεται εάν εμφανιστούν τέτοια συμβάντα και θα πρέπει να ξεκινά υποστηρικτική συμπτωματική θεραπεία. Από την εμπειρία μετά την κυκλοφορία, φαίνεται ότι το σύνδρομο σεροτονίνης εμφανίζεται πολύ σπάνια σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία μόνο με μιρταζαπίνη (βλέπε παράγραφο 4.8).

Ηλικιωμένοι

Οι ηλικιωμένοι είναι συχνά περισσότερο ευαίσθητοι, ιδιαίτερα όσον αφορά στις ανεπιθύμητες ενέργειες των αντικαταθλιπτικών. Κατά τη διάρκεια της κλινικής έρευνας με μιρταζαπίνη, οι ανεπιθύμητες ενέργειες δεν έχουν αναφερθεί συχνότερα σε ηλικιωμένους ασθενείς από ό,τι σε άλλες ηλικιακές ομάδες.

Λακτόζη

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει λακτόζη. Οι ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, ολικής ανεπάρκειας λακτάσης ή δυσασπορόφησης γλυκόζης-γαλακτόζης δεν θα πρέπει να λαμβάνουν αυτό το φάρμακο.

Νάτριο

Το φάρμακο αυτό περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δοσολογική μονάδα, είναι δηλαδή ουσιαστικά «ελεύθερο νατρίου».

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Φαρμακοδυναμικές αλληλεπιδράσεις

- Η μιρταζαπίνη δεν πρέπει να χορηγείται ταυτόχρονα με αναστολείς MAO ή εντός δύο εβδομάδων μετά τη διακοπή της θεραπείας με αναστολείς MAO. Σε αντίθετη περίπτωση, πρέπει να παρέλθουν περίπου δύο εβδομάδες πριν οι ασθενείς που λάμβαναν θεραπεία με μιρταζαπίνη να λάβουν 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, λινεζολίδη, κυανό μεθυλενίου, SSRIs, βενλαφαζίνη, λίθιο και σκευάσματα με St. John's Wort - *Hypericum perforatum*) μπορεί να οδηγήσει σε εμφάνιση επιδράσεων σχετιζόμενων με τη σεροτονίνη (σεροτονινεργικό σύνδρομο: βλέπε παράγραφο 4.4). Συνιστάται προσοχή και απαιτείται στενότερη κλινική παρακολούθηση όταν αυτές οι δραστικές ουσίες συνδυάζονται με τη μιρταζαπίνη.
- Η μιρταζαπίνη μπορεί να αυξήσει τις κατασταλτικές ιδιότητες των βενζοδιαζεπινών και των άλλων κατασταλτικών (κυρίως των περισσότερων αντιψυχωσικών, αντισταμινικών H₁ ανταγωνιστών, οπιοειδών). Θα πρέπει να δίνεται προσοχή όταν αυτά τα φαρμακευτικά προϊόντα συνταγογραφούνται μαζί με μιρταζαπίνη.
- Η μιρταζαπίνη μπορεί να αυξήσει την κατασταλτική επίδραση του οιοπνεύματος στο ΚΝΣ. Πρέπει, επομένως, να συνιστάται στους ασθενείς να αποφεύγουν τα οιοπνευματώδη ποτά όσο λαμβάνουν μιρταζαπίνη.

- Η μιρταζαπίνη σε δόση 30 mg άπαξ ημερησίως προκάλεσε μικρή, αλλά στατιστικά σημαντική αύξηση του διεθνούς κανονικοποιημένου λόγου (INR) σε άτομα που λάμβαναν θεραπεία με βαρφαρίνη. Καθώς σε υψηλότερη δόση μιρταζαπίνης δεν μπορεί να αποκλειστεί μια πιο έντονη επίδραση, συνιστάται η παρακολούθηση του INR σε περίπτωση ταυτόχρονης θεραπείας βαρφαρίνης με μιρταζαπίνη.
- Ο κίνδυνος παράτασης του QT και/ή κοιλιακών αρρυθμιών (π.χ. torsades de pointes) μπορεί να αυξηθεί από την ταυτόχρονη χρήση φαρμάκων που παρατείνουν το διάστημα QTc (π.χ. μερικά αντιψυχωσικά και αντιβιοτικά).

Φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις

- Η καρβαμαζεπίνη και η φαινυτοΐνη, 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 κάποιος άλλος επαγωγέας του ηπατικού μεταβολισμού (όπως η ριφαμπικίνη) προστεθεί σε θεραπεία με μιρταζαπίνη, μπορεί η δόση της μιρταζαπίνης να χρειαστεί να αυξηθεί. Εάν διακοπεί η θεραπεία με ένα τέτοιο φαρμακευτικό προϊόν, μπορεί να είναι απαραίτητο να μειωθεί η δόση της μιρταζαπίνης.
- Η συγχορήγηση του ισχυρού αναστολέα του CYP 3A4, της κετοконаζόλης, αύξησε τα μέγιστα επίπεδα της μιρταζαπίνης στο πλάσμα και το εμβαδόν κάτω από την καμπύλη AUC της μιρταζαπίνης κατά περίπου 40% και 50%, αντίστοιχα.
- Όταν χορηγηθεί σιμετιδίνη (ασθενής αναστολέας των CYP 1A2, CYP 2D6 και CYP 3A4) με μιρταζαπίνη, η μέση συγκέντρωση της μιρταζαπίνης στο πλάσμα μπορεί να αυξηθεί περισσότερο από 50%. Προσοχή πρέπει να δίδεται και η δόση μπορεί να πρέπει να μειωθεί όταν η μιρταζαπίνη συγχορηγείται με ισχυρούς αναστολείς του CYP3A4, αναστολείς HIV πρωτεάσης, αντιμυκητιασικά τύπου αζόλης, ερυθρομυκίνη, σιμετιδίνη ή νεφαζοδόνη.
- Μελέτες αλληλεπίδρασης δεν έδειξαν σχετικές φαρμακοκινητικές επιδράσεις κατά την ταυτόχρονη θεραπεία 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 από τη χρήση της μιρταζαπίνης σε έγκυες γυναίκες δεν υποδεικνύουν αυξημένο κίνδυνο για συγγενείς δυσπλασίες. Μελέτες σε ζώα δεν έδειξαν τερατογόνες επιδράσεις κλινικής συνάφειας, ωστόσο, έχει παρατηρηθεί αναπτυξιακή τοξικότητα (βλέπε παράγραφο 5.3).

Επιδημιολογικά δεδομένα υποδηλώνουν ότι η χρήση SSRIs στην κύηση, και ιδιαίτερα στην προχωρημένη κύηση, μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο εμμένουσας πνευμονικής υπέρτασης σε νεογνά (PPHN). Παρόλο που καμία μελέτη δεν έχει διερευνήσει τη συσχέτιση της PPHN με τη θεραπεία με μιρταζαπίνη, αυτός ο πιθανός κίνδυνος δεν μπορεί να αποκλειστεί, λαμβάνοντας υπόψη το σχετικό μηχανισμό δράσης (αύξηση των συγκεντρώσεων σεροτονίνης).

Θα πρέπει να δίνεται προσοχή κατά τη συνταγογράφηση σε έγκυες γυναίκες. Αν το AZAPIN χρησιμοποιείται μέχρι, ή λίγο πριν τον τοκετό, συνιστάται μεταγεννητική παρακολούθηση του νεογνίου για να ληφθούν υπόψη πιθανές επιδράσεις από τη διακοπή του φαρμάκου.

Θηλασμός

Μελέτες σε ζώα και περιορισμένα δεδομένα σε ανθρώπους έχουν δείξει απέκκριση της μιρταζαπίνης στο μητρικό γάλα μόνο σε πολύ μικρές ποσότητες. Η απόφαση για την συνέχιση/διακοπή του θηλασμού ή τη συνέχιση/διακοπή της θεραπείας με AZAPIN πρέπει να γίνεται λαμβάνοντας υπόψη το όφελος του θηλασμού για το παιδί και το όφελος της θεραπείας με AZAPIN για τη γυναίκα.

Γονιμότητα

Οι μη κλινικές μελέτες αναπαραγωγικής τοξικότητας σε ζώα δεν έδειξαν καμία επίδραση στη γονιμότητα.

4.7 Επίδρασεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

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

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Οι καταθλιπτικοί ασθενείς εμφανίζουν σειρά συμπτωμάτων που σχετίζονται με την ίδια τη νόσο. Επομένως, μερικές φορές είναι δύσκολο να εξακριβωθεί ποια συμπτώματα είναι αποτέλεσμα της ίδιας της ασθένειας και ποια είναι αποτέλεσμα της θεραπείας με το AZAPIN.

Περίληψη προφίλ ασφάλειας

Οι πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες αντιδράσεις, που εμφανίστηκαν σε περισσότερο από το 5% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με μιρταζαπίνη σε τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο δοκιμές (βλέπε παρακάτω), είναι η υπνηλία, η καταστολή, η ξηροστομία, το αυξημένο σωματικό βάρος, η αύξηση της όρεξης, η ζάλη και η κόπωση.

Έχουν αναφερθεί σοβαρές δερματικές ανεπιθύμητες ενέργειες (SCARs) σε σχέση με τη θεραπεία με μιρταζαπίνη, συμπεριλαμβανομένων του συνδρόμου Stevens-Johnson (SJS), της τοξικής επιδερμικής νεκρόλυσης (TEN), της φαρμακευτικής αντίδρασης με ηωσινοφιλία και συστηματικά συμπτώματα (DRESS), της πομφολυγώδους δερματίτιδας και του πολύμορφου ερυθρήματος (βλέπε 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 σε 20 δοκιμές, με προγραμματισμένη διάρκεια θεραπείας μέχρι 12 εβδομάδες, με 1501 ασθενείς (134 ανθρωπο-έτη) που λάμβαναν δόσεις μιρταζαπίνης μέχρι 60 mg και με 850 ασθενείς (79 ανθρωπο-έτη) που λάμβαναν εικονικό φάρμακο.

Οι φάσεις επέκτασης αυτών των δοκιμών έχουν εξαιρεθεί ώστε να διατηρηθεί η συγκρισιμότητα με τη θεραπεία με εικονικό φάρμακο.

Ο πίνακας 1 δείχνει ανά κατηγορίες τη συχνότητα εμφάνισης των ανεπιθύμητων ενεργειών, οι οποίες παρουσιάστηκαν στις κλινικές δοκιμές στατιστικά σημαντικά συχνότερα κατά τη διάρκεια της θεραπείας με μιρταζαπίνη απ' ό,τι με εικονικό φάρμακο, καθώς και τις ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν αυθόρμητα. Οι συχνότητες των ανεπιθύμητων ενεργειών από τις αυθόρμητες αναφορές βασίζονται στο ποσοστό αναφοράς αυτών των συμβάντων στις κλινικές δοκιμές. Η συχνότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών από αυθόρμητες αναφορές για τις οποίες δεν παρατηρήθηκαν περιπτώσεις στις τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο δοκιμές σε ασθενείς με τη μιρταζαπίνη, κατηγοριοποιήθηκε ως «μη γνωστή».

Πίνακας 1. Ανεπιθύμητες ενέργειες της μιρταζαπίνης

Κατηγορία/ Οργανικό Σύστημα	Πολύ συχνές (≥1/10)	Συχνές (≥1/100 έως <1/10)	Όχι συχνές (≥1/1.000 έως <1/100)	Σπάνιες (≥1/10.000 έως <1/1.000)	Συχνότητα μη γνωστή
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του					- Καταστολή του μυελού των οστών

λεμφικού συστήματος					(κοκκιοκυτταροπενία, ακοκκιοκυτταραιμία, απλαστική αναιμία, θρομβοπενία) - Ηωσινοφιλία
Διαταραχές του ενδοκρινικού συστήματος					- Απρόσφορη έκκριση αντιδιουρητικής ορμόνης - Υπερπρολακτιναιμία (και σχετικά συμπτώματα γαλακτόρροια και γυναικομαστία)
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	- Αυξημένο σωματικό βάρος ¹ - Αύξηση στην όρεξη ¹				- Υπονατρίαemia
Ψυχιατρικές διαταραχές		- Μη φυσιολογικά όνειρα - Σύγχυση - Άγχος ^{2, 5} - Αϋπνία ^{3,5}	- Εφιάλτες ² - Μανία - Διέγερση ² - Ψευδαισθήσεις - Ψυχοκινητική ανησυχία (συμπ. ακαθυσίας, υπερκινησίας)	- Επιθετικότητα	- Αυτοκτονικός ιδεασμός ⁶ - Αυτοκτονική συμπεριφορά ⁶ - Υποβασία
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	- Υπνηλία ^{1, 4} - Καταστολή ^{1, 4} - Κεφαλαλγία ²	- Λήθαργος ¹ - Ζάλη - Τρόμος - Αμνησία ⁷	- Παραισθησία ² - Ανήσυχια πόδια - Συγκοπή	- Μυόκλονος	- Σπασμοί (προσβολές) - Σύνδρομο σεροτονίνης - Στοματική παραισθησία - Δυσαρθρία
Αγγειακές διαταραχές		- Ορθοστατική υπόταση	- Υπόταση ²		
Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος	- Ξηροστομία	- Ναυτία ³ - Διάρροια ² - Έμετος ² - Δυσκοιλιότητα ¹	- Στοματική υπαισθησία	- Παγκρεατίτιδα	- Οίδημα στόματος - Αυξημένη σιαλόρροια
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων				- Αυξήσεις στις δραστηριότητες των τρανσαμινασών στον ορό	
Διαταραχές του δέρματος και υποδόριου ιστού		- Εξάνθημα ²			- Σύνδρομο Stevens-Johnson - Πομφολυγώδης δερματίτιδα - 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 νεφρών και των ουροφόρων οδών					- Κατακράτηση 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 κίνηση κρεατίνης

¹ Στις κλινικές δοκιμές, αυτά τα συμβάντα παρουσιάστηκαν στατιστικά σημαντικά συχνότερα κατά τη διάρκεια της θεραπείας με μιρταζαπίνη απ' ό,τι με εικονικό φάρμακο.

² Στις κλινικές δοκιμές, αυτά τα συμβάντα παρουσιάστηκαν συχνότερα κατά τη διάρκεια της θεραπείας με εικονικό φάρμακο απ' ό,τι με μιρταζαπίνη, ωστόσο, όχι στατιστικά σημαντικά συχνότερα.

³ Στις κλινικές δοκιμές, αυτά τα συμβάντα παρουσιάστηκαν στατιστικά σημαντικά συχνότερα κατά τη διάρκεια της θεραπείας με εικονικό φάρμακο απ' ό,τι με μιρταζαπίνη.

⁴ Σημαντική σημείωση: η μείωση της δόσης γενικά δεν οδηγεί σε λιγότερη υπνηλία/καταστολή, αλλά μπορεί να θέσει σε κίνδυνο την αποτελεσματικότητα του αντικαταθλιπτικού.

⁵ Γενικά κατά τη θεραπεία με αντικαταθλιπτικά, μπορεί να παρουσιαστούν ή να επιδεινωθούν το άγχος και η αϋπνία (τα οποία μπορεί να είναι συμπτώματα της κατάθλιψης). Κατά τη θεραπεία με τη μιρταζαπίνη, αναφέρθηκε εμφάνιση ή επιδείνωση του άγχους και της αϋπνίας.

⁶ Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με μιρταζαπίνη ή λίγο μετά από τη διακοπή της θεραπείας, έχουν αναφερθεί περιπτώσεις αυτοκτονικού ιδεασμού και αυτοκτονικών συμπεριφορών (βλέπε παράγραφο 4.4).

⁷ Στις περισσότερες περιπτώσεις, οι ασθενείς ανέκαμψαν μετά τη διακοπή του φαρμάκου.

Σε εργαστηριακές αξιολογήσεις σε κλινικές δοκιμές, έχουν παρατηρηθεί παροδικές αυξήσεις στις τρανσαμινάσες και στην γ-γλουταμυλτρανσφεράση (ωστόσο, σχετιζόμενα ανεπιθύμητα συμβάντα δεν έχουν αναφερθεί στατιστικά σημαντικά συχνότερα με μιρταζαπίνη απ' ό,τι με εικονικό φάρμακο).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Τα ακόλουθα ανεπιθύμητα συμβάντα έχουν παρατηρηθεί συχνά σε κλινικές δοκιμές σε παιδιά: αύξηση σωματικού βάρους, κνίδωση και υπερτριγλυκεριδαιμία (βλέπε 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 μέσω του Εθνικού Οργανισμού Φαρμάκων

Μεσογείων 284

15562 Χολαργός, Αθήνα

Τηλ: + 30 21 32040380/337

Φαξ: + 30 21 06549585

Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>.

4.9 Υπερδοσολογία

Συμπτώματα

Η παρούσα εμπειρία σχετικά με την υπερδοσολογία μόνο μιρταζαπίνης υποδεικνύει ότι τα συμπτώματα συνήθως είναι ήπια. Έχει αναφερθεί καταστολή του κεντρικού νευρικού συστήματος με αποπροσανατολισμό και παρατεταμένη καταστολή, μαζί με ταχυκαρδία και ήπια υπέρταση ή υπόταση. Ωστόσο, υπάρχει πιθανότητα σοβαρότερων εκβάσεων (συμπεριλαμβανομένων και θανάτων) σε δοσολογίες πολύ υψηλότερες από τη θεραπευτική δόση, ιδιαίτερα με μικτές υπερδοσολογίες. Σε αυτές τις περιπτώσεις, έχουν επίσης αναφερθεί παράταση του QT και κοιλιακή ταχυκαρδία δίκην ριπιδίου (torsade de pointes).

Διαχείριση

Σε περιπτώσεις υπερδοσολογίας, θα πρέπει να χορηγείται κατάλληλη συμπτωματική και υποστηρικτική θεραπεία για τις ζωτικές λειτουργίες. Θα πρέπει να διενεργείται παρακολούθηση με ΗΚΓ. Επίσης, πρέπει να εξετάζονται η χορήγηση ενεργού άνθρακα ή η πλύση στομάχου.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Σε περίπτωση υπερδοσολογίας σε παιδιατρικούς ασθενείς, θα πρέπει να γίνονται οι κατάλληλες ενέργειες που περιγράφηκαν για τους ενήλικες.

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 επί των α_2 -προσυναπτικών υποδοχέων, γεγονός που αυξάνει την κεντρική νοραδρενεργική και σεροτονινεργική νευροδιαβίβαση. Η ενίσχυση της σεροτονινεργικής νευροδιαβίβασης διαμεσολαβείται ειδικά μέσω των 5-HT₁ υποδοχέων, επειδή η μιρταζαπίνη αποκλείει τους 5-HT₂ και 5-HT₃ υποδοχείς. Και τα δύο εναντιομερή της μιρταζαπίνης θεωρείται πως συνεισφέρουν στην αντικαταθλιπτική δράση, το S(+) εναντιομερές αποκλείοντας τους α_2 και 5-HT₂ υποδοχείς και το R(-) εναντιομερές αποκλείοντας τους 5-HT₃ υποδοχείς.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Η ανταγωνιστική δράση της μιρταζαπίνης στους H₁ υποδοχείς της ισταμίνης συνδέεται με τις κατασταλτικές της ιδιότητες. Στην πράξη, δεν έχει καμία αντιχολινεργική δράση και, στις θεραπευτικές δόσεις, δεν έχει πρακτικά καμία 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 στην οποία συμμετείχαν 54 υγιείς εθελοντές χρησιμοποιώντας μια κανονική δόση των 45 mg και μια υπερθεραπευτική δόση των 75 mg. Η γραμμική e-max μοντελοποίηση υπέδειξε ότι η παράταση των διαστημάτων QTc παρέμεινε κάτω από τον ουδό για κλινικά σημαντική παράταση (βλέπε 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) με χρήση ευέλικτης δόσης για τις πρώτες 4 εβδομάδες (15-45mg μιρταζαπίνης) και στη συνέχεια σταθερής δόσης (15, 30 ή 45 mg μιρταζαπίνης) για άλλες 4 εβδομάδες, απέτυχαν να καταδείξουν σημαντικές διαφορές μεταξύ της μιρταζαπίνης και του εικονικού φαρμάκου στα κύρια και σε όλα τα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία. Παρατηρήθηκε σημαντική αύξηση του σωματικού βάρους ($\geq 7\%$) στο 48,8% των ατόμων που έλαβαν θεραπεία με μιρταζαπίνη συγκριτικά με 5,7% στο σκέλος του εικονικού φαρμάκου. Επίσης, παρατηρήθηκαν συχνά κνίδωση (11,8% έναντι 6,8%) και υπερτριγλυκεριδαιμία (2,9% έναντι 0%).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση

Μετά την από του στόματος χορήγηση του AZAPIN, η δραστική ουσία μιρταζαπίνη απορροφάται γρήγορα και ικανοποιητικά (βιοδιαθεσιμότητα $\approx 50\%$), φθάνοντας σε μέγιστα επίπεδα πλάσματος μετά από περίπου δύο ώρες. Η πρόσληψη τροφής δεν έχει επίδραση στη φαρμακοκινητική της μιρταζαπίνης.

Κατανομή

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

Βιομετασχηματισμός

Ο βιομετασχηματισμός γίνεται κυρίως μέσω απομεθυλίωσης και οξειδωσης, οι οποίες ακολουθούνται από σύζευξη. Τα *in vitro* δεδομένα από ανθρώπινα ηπατικά μικροσωμάτια υποδεικνύουν ότι τα ένζυμα CYP2D6 και CYP1A2 του κυτοχρώματος P450 συμμετέχουν στο σχηματισμό του 8-υδρόξυ μεταβολίτη της μιρταζαπίνης, ενώ το CYP3A4 θεωρείται υπεύθυνο για το σχηματισμό των μεταβολιτών N-απομεθύλο και N-οξειδίων. Ο απομεθυλιωμένος μεταβολίτης είναι φαρμακολογικά ενεργός και δείχνει να έχει φαρμακοκινητικό προφίλ όμοιο με εκείνο της μητρικής ουσίας.

Αποβολή

Η μιρταζαπίνη μεταβολίζεται εκτενώς και αποβάλλεται με τα ούρα και τα κόπρανα εντός λίγων ημερών. Ο μέσος χρόνος ημίσειας ζωής της αποβολής είναι 20-40 ώρες. Έχουν καταγραφεί περιστασιακά μεγαλύτεροι χρόνοι ημίσειας ζωής, έως και 65 ώρες, και σε νεαρούς άνδρες έχουν παρατηρηθεί που μικρότεροι χρόνοι ημίσειας ζωής. Ο χρόνος ημίσειας ζωής της αποβολής δικαιολογεί επαρκώς την άπαξ ημερήσια χορήγηση. Η σταθεροποιημένη κατάσταση επιτυγχάνεται μετά από 3-4 ημέρες, μετά την οποία δεν υπάρχει περαιτέρω συσσώρευση.

Γραμμικότητα/μη-γραμμικότητα

Η μιρταζαπίνη παρουσιάζει γραμμική φαρμακοκινητική εντός του συνιστώμενου δοσολογικού εύρους.

Ειδικοί πληθυσμοί

Η κάθαρση της μιρταζαπίνης ενδέχεται να είναι μειωμένη ως αποτέλεσμα της νεφρικής ή της 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 την ανάπτυξη.

Σε μελέτες αναπαραγωγικής τοξικότητας σε αρουραίους και κουνέλια, δεν παρατηρήθηκαν τερατογόνες επιδράσεις. Σε διπλάσια συστηματική έκθεση σε σύγκριση με τη μέγιστη ανθρώπινη θεραπευτική έκθεση, υπήρξε αύξηση της απώλειας εμβρύων μετά από την εμφύτευση, μείωση του βάρους γέννησης των νεογνών, και μείωση της επιβίωσης των νεογνών κατά τη διάρκεια των τριών πρώτων ημερών της γαλουχίας σε αρουραίους.

Σε μια σειρά δοκιμασιών για γονιδιακές μεταλλάξεις και χρωμοσωμικές βλάβες και βλάβες στο DNA, η μιρταζαπίνη δεν ήταν γονοτοξική. Οι όγκοι του θυρεοειδούς αδένος που βρέθηκαν σε μία μελέτη καρκινογένεσης σε αρουραίους και τα ηπατοκυτταρικά νεοπλάσματα που βρέθηκαν σε μελέτη καρκινογένεσης σε ποντίκια, θεωρούνται ότι είναι χαρακτηριστικές του είδους, μη γονοτοξικές αποκρίσεις που σχετίζονται με τη μακροχρόνια θεραπεία με υψηλές δόσεις επαγωγέων ηπατικών ενζύμων.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Πυρήνας δισκίου:

Μονοϋδρική λακτόζη

Σκόνη κυτταρίνης

Άμυλο καρβοξυμεθυλιωμένο νατρίουχο
Προζελατινοποιημένο άμυλο αραβοσίτου
Κολλοειδές διοξείδιο πυριτίου, άνυδρο
Στεατικό μαγνήσιο

Επικάλυψη λεπτού υμενίου:

15 mg:

Υδροξυπροπυλομεθυλοκυτταρίνη
Διοξείδιο τιτανίου (E171)
Οξείδιο σιδήρου, κίτρινο (E172)
Τάλκης
Πολυαιθυλενογλυκόλη 6000

30 mg:

Υδροξυπροπυλομεθυλοκυτταρίνη
Διοξείδιο τιτανίου (E171)
Οξείδιο σιδήρου, κίτρινο (E172)
Οξείδιο σιδήρου, ερυθρό (E172)
Τάλκης
Πολυαιθυλενογλυκόλη 6000

45 mg:

Υδροξυπροπυλομεθυλοκυτταρίνη
Διοξείδιο τιτανίου (E171)
Τάλκης
Πολυαιθυλενογλυκόλη 6000

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

5 χρόνια

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Λευκό blister από PVC/PVDC/Alu.

15 mg: 6, 10, 14, 20, 28, 30, 48, 50, 56, 60, 70, 90, 100, 200, 250, 300, 500, 100 x 1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

30 mg: 10, 14, 18, 20, 28, 30, 48, 50, 56, 60, 70, 90, 96, 100, 200, 250, 300, 500, 100 x 1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

45 mg: 10, 14, 18, 20, 28, 30, 48, 50, 56, 60, 70, 90, 96, 100, 200, 250, 300, 500, 100 x 1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

Τα μεγέθη συσκευασίας των 200, 250, 300 και 500 είναι για νοσοκομειακή χρήση.

Πλαστικοί περιέκτες, πολυαιθυλένιο υψηλής πυκνότητας (HDPE).

15 mg: 300 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

30 mg: 250, 500 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

45 mg: 250 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Καμία ειδική υποχρέωση.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

INNOVIS PHARMA A.E.B.E.

Λ. ΜΑΡΑΘΩΝΟΣ 144,

153 51, ΠΑΛΛΗΝΗ ΑΤΤΙΚΗΣ

Τηλ: 216 200 5600

Fax: 210 666 4804

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

15 mg: 82316/19-11-2015

30 mg: 82317/19-11-2015

45 mg: 82318/ 19-11-2015

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 16-01-2006

Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 19-11-2015

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

06-01-2022