

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ MIRTAPIL®

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Mirtapil® 15 mg/ml πόσιμο διάλυμα

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

1 ml του πόσιμου διαλύματος Mirtapil® περιέχει 15 mg μιρταζαπίνη.

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

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Πόσιμο διάλυμα.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1. Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Mirtapil® ενδείκνυται για χρήση σε ενήλικες για τη θεραπεία των 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 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 τη 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

MIRTAPIL - οδηγίες από THERAPIA.GR

Η συνιστώμενη δόση είναι η ίδια με αυτή των ενηλίκων. Σε ηλικιωμένους ασθενείς, αύξηση της δόσης πρέπει να γίνεται κάτω από 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 της κρεατινίνης με τιμή < 40 ml/min). Αυτό πρέπει να λαμβάνεται υπόψη όταν το **Mirtapil**[®] πρόκειται να συνταγογραφηθεί σε τέτοια κατηγορία ασθενών (βλ. παράγραφο 4.4).

Ηπατική δυσλειτουργία

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

Παιδιατρικός πληθυσμός

Το **Mirtapil**[®] 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 **Mirtapil**[®] είναι κατάλληλο για εφάπαξ ημερήσια χορήγηση. Θα πρέπει να λαμβάνεται κατά προτίμηση ως εφάπαξ δόση πριν τη νυχτερινή κατάκλιση. Το **Mirtapil**[®] μπορεί επίσης να χορηγηθεί σε δύο διαχωρισμένες δόσεις (μία φορά το πρωί και μία φορά το βράδυ, η υψηλότερη δόση πρέπει να λαμβάνεται το βράδυ).

Το διάλυμα πρέπει να λαμβάνεται από το στόμα, μέσα σε ένα ποτήρι που περιέχει λίγο νερό.

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) (βλέπε παράγραφο 4.5).

4.4. Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Παιδιατρικός πληθυσμός

Το **Mirtapil**[®] δεν πρέπει να χρησιμοποιείται για τη θεραπεία παιδιών και εφήβων 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 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 τη 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 τη 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 σημαντικού βαθμού αυτοκτονικό ιδεασμό πριν την έναρξη της θεραπείας, είναι γνωστό ότι διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο αυτοκτονικών σκέψεων ή αποπειρών αυτοκτονίας, και θα πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Μία 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 του πόσιμου διαλύματος **Mirtapil®** θα πρέπει να δίδεται 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 τη διάρκεια της θεραπείας με **Mirtapil®**. Αναστρέψιμη ακοκκιοκυτταραιμία έχει αναφερθεί σε σπάνιες περιπτώσεις σε κλινικές μελέτες με το **Mirtapil®**. Στην περίοδο μετά την κυκλοφορία του **Mirtapil®**, 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. Ο γιατρός πρέπει να είναι σε επαγρύπνηση για συμπτώματα, όπως πυρετός, πονόλαιμος, στοματίτιδα ή άλλα σημεία λοίμωξης. Όταν εμφανιστούν τέτοια συμπτώματα, η θεραπεία θα πρέπει να τερματίζεται και να πραγματοποιούνται εξετάσεις αίματος.

Ίκτερος

Η θεραπεία θα πρέπει να διακόπτεται εάν παρουσιαστεί ίκτερος.

Καταστάσεις που χρειάζονται επίβλεψη

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

- επιληψία και οργανικό εγκεφαλικό σύνδρομο: Μολονότι η κλινική εμπειρία δείχνει ότι οι επιληπτικές κρίσεις είναι σπάνιες κατά την αγωγή με μινταζαπίνη, όπως και με άλλα

αντικαταθλιπτικά, το **Mirtapil®** θα πρέπει να ξεκινά προσεκτικά σε ασθενείς με ιστορικό επιληπτικών κρίσεων. Η θεραπεία πρέπει να σταματήσει σε οποιονδήποτε ασθενή 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 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 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 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%, αντίστοιχως. Καμιά 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 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 συμβαίνει και με άλλα αντικαταθλιπτικά φάρμακα, τα ακόλουθα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη:

- Μπορεί να παρουσιαστεί 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 **Mirtapil®** 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 γίνει 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 του προστάτη και σε ασθενείς με οξύ γλαύκωμα κλειστής γωνίας και αυξημένη ενδοφθάλμια πίεση (παρ' όλο που υπάρχει μικρή πιθανότητα προβλημάτων με το **Mirtapil®** εξαιτίας της πολύ ασθενούς αντιχολινεργικής δράσης του).
- Ακαθυσία/ψυχοκινητική ανησυχία: Η χρήση αντικαταθλιπτικών έχει συσχετισθεί με την ανάπτυξη ακαθυσίας, η οποία χαρακτηρίζεται από μια 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 μέσα στις 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 **Mirtapil**[®] 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 **Mirtapil**[®].

Εάν εμφανιστούν σημεία και συμπτώματα που ενδέχεται να υποδηλώνουν αυτές τις αντιδράσεις, η θεραπεία με **Mirtapil**[®] πρέπει να διακόπτεται αμέσως.

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

Υπονατρίαζια

Υπονατρίαζια, πιθανόν εξαιτίας της απρόσφορης έκκρισης της αντι-διουρητικής ορμόνης (SIADH), έχει αναφερθεί πολύ σπάνια με τη 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 υπονατρίαζια.

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 (βλέπε 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 **Mirtapil**[®] (βλέπε παράγραφο 4.8).

Ηλικιωμένοι

Οι ηλικιωμένοι ασθενείς είναι συχνά περισσότερο ευαίσθητοι, ιδιαίτερα όσο αφορά στις ανεπιθύμητες ενέργειες των αντικαταθλιπτικών. Κατά τη διάρκεια των κλινικών μελετών με το **Mirtapil**[®], δεν αναφέρθηκαν πιο συχνά ανεπιθύμητες ενέργειες στους ηλικιωμένους ασθενείς σε σύγκριση με άλλες ηλικιακές ομάδες.

Αλλαγή θεραπείας από δισκία σε πόσιμο διάλυμα

Υπάρχουν μικρές διαφορές στη φαρμακοκινητική μεταξύ του πόσιμου διαλύματος και των δισκίων. Μολονότι αυτές οι διαφορές πιθανώς να είναι άνευ κλινικής σημασίας, πρέπει να δίδεται προσοχή όταν αλλάζεται η θεραπεία από δισκία σε πόσιμο διάλυμα.

Maltitol liquid

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει maltitol liquid. Ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη φρουκτόζη δε θα πρέπει να λαμβάνουν αυτό το φάρμακο.

4.5. Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Φαρμακοδυναμικές αλληλεπιδράσεις

- Η μιρταζαπίνη δεν πρέπει να χορηγείται ταυτόχρονα με αναστολείς MAO ή μέσα σε διάστημα δύο εβδομάδων από τη διακοπή 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, λινεζολίδη, 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 τη μιρταζαπίνη.

- Η μιρταζαπίνη μπορεί να αυξήσει τις κατασταλτικές ιδιότητες των βενζοδιαζεπινών και άλλων κατασταλτικών (ιδιαίτερα των περισσότερων αντιψυχωσικών, αντιισταμινικών H1 ανταγωνιστών και των οπιοειδών). Προσοχή πρέπει να δίδεται όταν αυτά τα φαρμακευτικά προϊόντα συνταγογραφούνται ταυτόχρονα με τη μιρταζαπίνη.

- Η μιρταζαπίνη μπορεί να αυξήσει την κατασταλτική δράση του οίνοπνεύματος στο κεντρικό νευρικό σύστημα. Για το λόγο αυτό, οι ασθενείς πρέπει να συμβουλευούνται να αποφεύγουν τα οίνοπνευματώδη ποτά όσο λαμβάνουν μιρταζαπίνη.

- Χορήγηση μιρταζαπίνης εφάπαξ ημερησίως σε δόση 30 mg 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 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 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 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 τη 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 τη 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 συγχρηγείται 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 (βλέπε παράγραφο 5.3).

Επιδημιολογικά δεδομένα υποδεικνύουν ότι η χρήση SSRIs στην κύηση, ειδικά στα τελευταία στάδια, μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο εμμένουσας πνευμονικής υπέρτασης στα νεογνά (Persistent Pulmonary Hypertension in the Newborn, PPHN). Παρ' όλο που καμία μελέτη δεν έχει ερευνήσει τη σχέση της PPHN με τη θεραπεία με μιρταζαπίνη, αυτός ο δυνητικός κίνδυνος δεν μπορεί να αποκλειστεί, λαμβάνοντας υπόψη τον σχετικό μηχανισμό δράσης (αύξηση της συγκέντρωσης σεροτονίνης).

Η συνταγογράφηση σε έγκυες γυναίκες θα πρέπει να γίνεται με προσοχή. Εάν το **Mirtapil®** 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 **Mirtapil®** θα πρέπει να λαμβάνεται λαμβάνοντας υπόψη το όφελος του θηλασμού για το παιδί και το όφελος της θεραπείας με **Mirtapil®** 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 **Mirtapil®** έχει μικρή ή μέτρια επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Το **Mirtapil®** μπορεί να μειώσει τη συγκέντρωση και την εγρήγορση (ιδιαίτερα στην αρχική φάση της 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 που 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 **Mirtapil®**.

Περίληψη του προφίλ ασφαλείας

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρονται πιο συχνά, συμβαίνουν σε περισσότερο από το 5% των ασθενών που λαμβάνουν θεραπεία με **Mirtapil®** στα πλαίσια τυχαιοποιημένων, ελεγχόμενων με εικονικό φάρμακο δοκιμών (βλέπε παρακάτω), είναι η υπνηλία, η καταστολή, η ξηροστομία, η αύξηση του σωματικού βάρους, η αύξηση της όρεξης, η ζάλη και η 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 **Mirtapil®** (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 του **Mirtapil®**. Η μετα-ανάλυση αφορά 20 κλινικές δοκιμές, με προγραμματισμένη διάρκεια θεραπείας μέχρι 12 εβδομάδες, με 1501 ασθενείς (134 άνθρωποι-έτη) που λάμβαναν δόσεις μιρταζαπίνης μέχρι 60 mg και με 850 ασθενείς (79 άνθρωποι-έτη) που λάμβαναν 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 **Mirtapil®** απ' 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 του Mirtapil®

Κατηγορία/Όργανο σύστημα	Πολύ συχνές (≥1/10)	Συχνές (≥1/10 έως 1<10)	Όχι συχνές (≥1/1.000 έως 1<100)	Σπάνιες (≥1/10.000 έως 1<1.000)	Συχνότητα μη γνωστή (δεν μπορεί να εκτιμηθεί με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα)
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος					- Καταστολή του μυελού των οστών (κοκκιοκυταροπενία, ακοκκιοκυταραιμία, απλαστική αναιμία, θρομβοπενία) - Ηωσινοφιλία
Διαταραχές του ενδοκρινικού συστήματος					Απρόσφορη έκκριση έκκριση της αντιδιουρητικής

					ορμόνης • Υπερπρολακτιναιμία (και συνοδά συμπτώματα γαλακτόρροια και γυναιομαστία)
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	• Σωματικό βάρος αυξημένο¹ • Αύξηση της όρεξης¹				• Υπονατριαιμία
Ψυχιατρικές διαταραχές		• Μη φυσιολογικά όνειρα • Σύγχυση • Άγχος^{2,5} - Αϋπνία^{3,5}	• Εφιάλτες² • Μανία • Διέγερση² • Ψευδαισθήσεις • Ψυχοκινητική ανησυχία (συμπ. ακαθαρσίας, υπερκινησίας)		• Αυτοκτονικός ιδεασμός⁶ • Αυτοκτονική συμπεριφορά⁶ • Υπνοβασία
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	• Υπνηλία^{1,4} • Καταστολή^{1,4} • Κεφαλαλγία²	• Λήθαργος¹ • Ζάλη • Τρόμος • Αμνησία*	• Παραισθησία² • Ανήσυχοι πόδες • Συγκοπή	• Μυόκλωνος	• Σπασμοί (προσβολές) • Σεροτονινεργικό σύνδρομο • Παραισθησία στοματική • Δυσαρθρία
Αγγειακές διαταραχές		• Ορθοστατική υπόταση	• Υπόταση²		
Διαταραχές του γαστρεντερικού	• Ξηροστομία	• Ναυτία³ • Διάρροια² • Έμετος² • Δυσκοιλιότητα¹	• 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		• Εξάνθημα²			• Σύνδρομο Stevens-Johnson • Δερματίτιδα πομφολυγώδης • Τοξική επιδερμική νεκρόλυση • Φαρμακευτική αντίδραση στο φάρμακο με ηωσινοφιλία και συστηματικά συμπτώματα

					(DRESS)
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού		• Αρθραλγία • Μυαλγία • Οσφυαλγία¹			• 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 οίδημα¹ • Κόπωση			• Γενικευμένο οίδημα • Εντοπισμένο οίδημα
Παρακλινικές εξετάσεις					• Αυξημένη κινάση κρεατίνης

¹Στις κλινικές δοκιμές, αυτά τα συμβάματα παρουσιάστηκαν στατιστικώς σημαντικά συχνότερα κατά τη θεραπεία με μιρταζαπίνη απ' ό,τι με το εικονικό φάρμακο.

²Στις κλινικές δοκιμές, αυτά τα συμβάματα παρουσιάστηκαν συχνότερα κατά τη θεραπεία με το εικονικό φάρμακο απ' ό,τι με μιρταζαπίνη, όχι όμως στατιστικώς σημαντικά συχνότερα.

³Στις κλινικές δοκιμές, αυτά τα συμβάματα παρουσιάστηκαν στατιστικώς σημαντικά συχνότερα κατά τη θεραπεία με το εικονικό φάρμακο απ' ό,τι με μιρταζαπίνη.

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

⁵Κατά 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.

⁶Περιστατικά αυτοκτονικού ιδεασμού και αυτοκτονικών συμπεριφορών έχουν αναφερθεί κατά τη διάρκεια θεραπείας με μιρταζαπίνη ή λίγο μετά τη διακοπή της θεραπείας (βλέπε παράγραφο 4.4)

*Στις περισσότερες περιπτώσεις οι ασθενείς ανέκαμψαν μετά την απόσυρση του φαρμάκου.

Σε εργαστηριακές αξιολογήσεις στις κλινικές δοκιμές, παρατηρήθηκαν παροδικές αυξήσεις στις τρανσαμινάσες και στη γάμμα-γλουταμυλτρανσφεράση (ωστόσο σχετιζόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες δεν έχουν αναφερθεί στατιστικώς σημαντικά συχνότερα με μιρταζαπίνη απ' ό,τι με το 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 οποιοσδήποτε 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 **Mirtapil**[®] 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 ομάδα: 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 τη 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 του **Mirtapil**[®] (μιρταζαπίνη) 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 ($\geq 7\%$) στο 48,8 % των ατόμων που έλαβαν θεραπεία με **Mirtapil**[®] συγκριτικά με το 5,7 % στο σκέλος του εικονικού φαρμάκου. Κνίδωση (11,8 % έναντι 6,8 %) και υπερτριγλυκεριδαιμία (2,9 % έναντι 0 %) παρατηρήθηκαν επίσης συχνά.

5.2. Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση

Μετά την από του στόματος χορήγηση του **Mirtapil**[®], η δραστική ουσία μιρταζαπίνη, απορροφάται γρήγορα και σε μεγάλο βαθμό (η βιοδιαθεσιμότητα είναι $\approx 50\%$), φθάνοντας τα μέγιστα επίπεδα στο πλάσμα σε περίπου δύο ώρες. Η πρόσληψη τροφής δεν έχει καμία επίδραση στη φαρμακοκινητική της μιρταζαπίνης.

Κατανομή

Η δέσμευση της μιρταζαπίνης στις πρωτεΐνες του πλάσματος είναι περίπου 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-υδρόξυ 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 απομακρύνεται μέσω των ούρων και των κοπράνων σε λίγες ημέρες. Ο μέσος χρόνος ημίσειας ζωής της αποβολής είναι 20-40 ώρες. Περιστασιακά, έχουν καταγραφεί μεγαλύτεροι χρόνοι ημίσειας ζωής, έως 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 των κουταβιών, και μείωση στο δείκτη επιβίωσης νεογνών των αρουραίων 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 αδένος 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 επαγωγέων των ηπατικών ενζύμων.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1. Κατάλογος εκδόχων

Maltitol Liquid, Glycerol, Citric Acid Monohydrate, Orange Flavor, L-methionine, Sodium Benzoate, Saccharin Sodium, Water Purified.

6.2. Ασυμβατότητες

Το πόσιμο διάλυμα δε θα πρέπει να αναμιγνύεται με άλλα υγρά εκτός από νερό.

6.3. Διάρκεια ζωής

24 μήνες

6.4. Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Να φυλάσσεται σε θερμοκρασία κάτω των 25°C.

6.5. Φύση και συστατικά του περιέκτη

Φιάλη των 66 ml και βαθμολογημένη πιπέτα σύριγγα σε ml.

6.6. Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Πόσιμο διάλυμα:

Άνοιγμα του φιαλιδίου και χρήση της πιπέτας:

Εικόνα 1: Πιέζετε το πλαστικό πώμα προς τα κάτω ενώ ταυτόχρονα το περιστρέφετε με φορά αντίθετη αυτής των δεικτών του ρολογιού.

- Αφαιρείτε το πώμα που έχετε ήδη ξεβιδώσει.

Εικόνα 2: Τοποθετήστε την πιπέτα μέσα στη φιάλη.

- Ενώ κρατάτε τον κάτω δακτύλιο της πιπέτας, τραβάτε τον πάνω δακτύλιο μέχρι το σημείο που αντιστοιχεί στον αριθμό των ml που χρειάζεται να ληφθούν.

Εικόνα 3: Κρατώντας τον κάτω δακτύλιο, αφαιρείτε όλη την πιπέτα από τη φιάλη.
Αδειάζετε την πιπέτα σε ένα ποτήρι με λίγο νερό και το πίνετε αμέσως.
Κλείνετε τη φιάλη.
Ξεπλένετε την πιπέτα με λίγο νερό.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

ΤΑΡΓΚΕΤ ΦΑΡΜΑ

Μενάνδρου 54, 10431 Αθήνα

Τηλ. 210.5224830 Fax: 2105224838

E-mail: info@targetpharma.gr, www.targetpharma.gr

8. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

86618/17/21-05-2018

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

20-11-2009 / 17-09-2015

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

23-07-2020

MIRTAPIL - οδηγίες από THERAPIA.GR