

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ (S P C)

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

ANCHOPRIV® 30 mg/tab Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
ANCHOPRIV® 15, 30 & 45 mg/tab Αναβράζοντα δισκία

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

✓ F.c.tab 30 mg/tab

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 30 mg μιρταζαπίνης.
Έκδοχο(α) με γνωστή δράση: νάτριο

✓ Ef.tab -15, -30 & -45 mg/tab

Κάθε αναβράζον δισκίο περιέχει 15, 30 & 45 mg μιρταζαπίνης, αντίστοιχα.

Έκδοχα με γνωστή δράση: σορβιτόλη, σακχαρόζη και νάτριο
Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

✓ F.c.tab 30 mg/tab

Σομόν, φακοειδούς σχήματος επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

✓ Ef.tab -15, -30 & -45 mg/tab

Λευκά, κυλινδρικού σχήματος αναβράζοντα δισκία.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1. Θεραπευτικές ενδείξεις

Το ANCHOPRIV® 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. Αν 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 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 < 40 ml/min). Αυτό πρέπει να λαμβάνεται υπ' όψη όταν το ANCHOPRIV συνταγογραφείται σε αυτήν την κατηγορία ασθενών (βλ. παράγραφο 4.4).

Ηπατική δυσλειτουργία

Η κάθαρση της μιρταζαπίνης μπορεί να μειωθεί σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία. Αυτό πρέπει να λαμβάνεται υπ' όψη όταν το ANCHOPRIV συνταγογραφείται σε αυτήν την κατηγορία ασθενών, ειδικά σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία, καθώς οι ασθενείς αυτοί δεν έχουν διερευνηθεί (βλ. παράγραφο 4.4).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Το ANCHOPRIV δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε παιδιά και εφήβους 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 ANCHOPRIV είναι κατάλληλο για εφάπαξ ημερήσια χορήγηση. Θα πρέπει να λαμβάνεται κατά προτίμηση ως εφάπαξ δόση πριν τη νυχτερινή κατάκλιση. Το ANCHOPRIV 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).

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

Τα αναβράζοντα δισκία ANCHOPRIV διαλύονται σε μισό ποτήρι νερό και το διάλυμα πίνεται αμέσως.

4.3. Αντενδείξεις

▶ Υπερευαίσθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

▶ Ταυτόχρονη χρήση της μιρταζαπίνης με αναστολείς της μονο-αμινοξειδάσης (ΜΑΟ) (βλ. παράγραφο 4.5).

4.4. Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

❖ Παιδιατρικός πληθυσμός

Το ANCHOPRIV δεν πρέπει να χρησιμοποιείται για τη 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 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 από 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 δισκίων ANCHOPRIV 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 ANCHOPRIV. Αναστρέψιμη ακοκκιοκυτταραιμία έχει αναφερθεί σε σπάνιες περιπτώσεις σε κλινικές μελέτες με το ANCHOPRIV. Στην περίοδο μετά την κυκλοφορία του ANCHOPRIV, 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 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 γρειάζονται 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 μιρταζαπίνη, όπως και με άλλα αντικαταθλιπτικά, το ANCHOPRIV 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 μία 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 μία 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. 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 να επιδεικνύεται προσοχή κατά την ταυτόχρονη χορήγηση φαρμάκων.*
- *Χαμηλή αρτηριακή πίεση.*
- *Σακχαρώδη διαβήτη:* 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 υπ' όψη:

- 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 οποιοδήποτε ασθενή εισέλθει στη φάση μανίας.
- Αν και το ANCHOPRIV 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 του προστάτη και σε ασθενείς με οξύ γλαύκωμα κλειστής γωνίας και αυξημένη ενδοφθάλμια πίεση (παρ' όλο που υπάρχει μικρή πιθανότητα προβλημάτων με το ANCHOPRIV εξ αιτίας της πολύ ασθενούς αντιχολινεργικής δράσης του).
- Ακαθησία/ψυχοκινητική ανησυχία: Η χρήση αντικαταθλιπτικών έχει συσχετιστεί με την ανάπτυξη ακαθησίας, 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 ANCHOPRIV 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 ANCHOPRIV.

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

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

❖ Υπονατρίαμια

Υπονατρίαμια, 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 υπονατρίαμια.

❖ 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, μούκλωνος, 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 ANCHOPRIV (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 το ANCHOPRIV, δεν αναφέρθηκαν πιο συχνά ανεπιθύμητες ενέργειες στους ηλικιωμένους ασθενείς σε σύγκριση με άλλες ηλικιακές ομάδες.

Το ANCHOPRIV Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία περιέχει νάτριο

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

Το ANCHOPRIV Αναβράζοντα δισκία περιέχει σορβιτόλη, σακχαρόζη και νάτριο Σορβιτόλη

Αυτό το φάρμακο περιέχει 500 mg σορβιτόλης σε κάθε αναβράζον δισκίο.

Σακχαρόζη

Οι ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας σε γλυκόζη, κακή απορρόφηση γλυκόζης-γαλακτόζης ή ανεπάρκεια σουκράσης-ισομαλτάσης δεν πρέπει να πάρουν αυτό το φάρμακο.

Νάτριο

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει 256,28 mg νατρίου ανά αναβράζον δισκίο, που ισοδυναμεί με 12,8 % της συνιστώμενης από τον ΠΟΥ μέγιστης ημερήσιας πρόσληψης 2 g νατρίου μέσω διατροφής, για έναν ενήλικα.

4.5. Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

- 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 (βλ. 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: βλ. 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, αντισταμινικών 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 οιοπνεύματος στο κεντρικό νευρικό σύστημα. Για το λόγο αυτό, οι ασθενείς πρέπει να συμβουλεύονται να αποφεύγουν τα οιοπνευματώδη ποτά όσο λαμβάνουν μιρταζαπίνη.
 - Χορήγηση μιρταζαπίνης εφ' άπαξ 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 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 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 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 ANCHOPRIV 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 ANCHOPRIV πρέπει να λαμβάνεται παίρνοντας υπόψη το όφελος του θηλασμού για το παιδί και το όφελος της θεραπείας με ANCHOPRIV 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 ANCHOPRIV έχει μικρή ή μέτρια επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Το ANCHOPRIV 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 το ANCHOPRIV.

Περίληψη του προφίλ ασφαλείας

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρονται πιο συχνά, συμβαίνουν σε περισσότερο από το 5% των ασθενών που λαμβάνουν θεραπεία με ANCHOPRIV στα πλαίσια τυχαιοποιημένων, ελεγχόμενων με εικονικό φάρμακο δοκιμών (βλ. 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 ANCHOPRIV (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 μέχρι 60 mg 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 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 του ANCHOPRIV

Κατηγορία/ Οργανικό 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					●Καταστολή του μυελού των οστών (κοκκιοκυταροπενία, ακοκκιοκυτταραιμία,

λεμφικού συστήματος					απλαστική αναιμία, θρομβοκυττοπενία) ● Ηωσινοφιλία
Διαταραχές του ενδοκρινικού συστήματος					● Απρόσφορη έκκριση της αντιδιουρητικής ορμόνης ● Υπερπρολακτιναιμία (και συνοδά συμπτώματα γαλακτόρροια και γυναικομαστία)
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	● Σωματικό βάρος αυξημένο ¹ ● Αύξηση της όρεξης ¹				● Υπονατριαιμία
Ψυχιατρικές διαταραχές		● Μη φυσιολογικά όνειρα ● Σύγχυση ● Άγχος ^{2,5} ● Αϋπνία ^{3,5}	● Εφιάλτες ² ● Μανία ● Διέγερση ² ● Ψευδαιθήσεις ● Ψυχοκινητική ανησυχία (συμπ. ακαθής, υπερκίνησις)	● 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	● Παισισθησία ² ● Ανήσυχι πόδες ● Συγκοπή	● Μυόκλωνος	● Σπασμοί (προσβολές) ● Σεροτονινεργικό σύνδρομο ● Παισισθησία 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		● Εξάνθημα ²			● Σύνδρομο Stevens-

του δέρματος και του υποδόριου ιστού					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			● Ραβδομύδωση
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 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 της 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 στη γάμμα-γλουταμυλτρανσφεράση (ωστόσο, σχετιζόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες δεν έχουν αναφερθεί στατιστικώς σημαντικά συχνότερα με τη μιρταζαπίνη από 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 απευθείας μέσω του Εθνικού Οργανισμού 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 ANCHOPRIV 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.

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 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 ANCHOPRIV (μιρταζαπίνη) στο διάστημα QTc εκτιμήθηκε σε μια τυχαίοποιημένη, 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 τυχαίοποιημένες, 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 μιρταζαπίνη 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 ANCHOPRIV, η δραστική ουσία μιρταζαπίνη, απορροφάται γρήγορα και σε μεγάλο βαθμό (η βιοδιαθεσιμότητα είναι $\approx 50\%$), φθάνοντας τα μέγιστα επίπεδα στο πλάσμα σε περίπου 2 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, που ακολουθούνται από σύζευξη.

In vitro στοιχεία από μικροσωμάτια ανθρώπινου ήπατος υποδηλώνουν ότι τα ένζυμα CYP2D6 και CYP1A2 του κυτοχρώματος P450 εμπλέκονται στο σχηματισμό του 8-υδροξυ 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 νεογέννητων κουταβιών, και μείωση στο δείκτη επιβίωσης νεογέννητων 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 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 επαγωγέων των ηπατικών ενζύμων.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1. Κατάλογος εκδόχων

✓ *F.c.tab 30 mg/tab*

Lactose anhydrous, Sodium starch glycolate, Silicon dioxide, colloidal, Magnesium stearate.

Σύνθεση επικάλυψης:

Hypromellose, Macrogol 6000, Titanium dioxide E 171 CI 77891, Iron oxide (yellow) E 172 CI 77492, Iron oxide (red) E 172 CI 77491.

✓ *Ef.tab -15, -30 & -45 mg/tab*

Sorbitol, Citric acid, Sodium bicarbonate, Sodium carbonate anhydrous, Lemon flavour, Saccharine sodium, Fumaric acid, Monosodium citrate.

6.2. Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3. Διάρκεια ζωής

✓ *F.c.tab 30 mg/tab*

3 (τρία) χρόνια υπό την προϋπόθεση ότι το προϊόν φυλάσσεται κλειστό, στην αρχική του συσκευασία σύμφωνα με τις οδηγίες διατήρησης.

✓ *Ef.tab -15, -30 & -45 mg/tab*

18 μήνες υπό την προϋπόθεση ότι το προϊόν φυλάσσεται κλειστό, στην αρχική του συσκευασία σύμφωνα με τις οδηγίες διατήρησης.

6.4. Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσετε σε θερμοκρασία μικρότερη των 25 °C.

6.5. Φύση και συστατικά του περιέκτη

✓ *F.c.tab 30 mg/tab*

Χάρτινο κουτί συσκευασίας το οποίο περιέχει 30 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία, συσκευασμένα ανά 10 σε 3 blisters από PVC και Aluminium foil και ένα Φύλλο Οδηγιών Χρήσης.

✓ *Ef.tab -15, -30 & -45 mg/tab*

Χάρτινο κουτί συσκευασίας το οποίο περιέχει 12 αναβράζοντα δισκία, συσκευασμένα ανά 4 σε 3 φύλλα αλουμινίου – πολυαιθυλενίου και ένα Φύλλο Οδηγιών Χρήσης.

6.6. Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Καμία ειδική υποχρέωση.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

PHARMABELLE LTD
ΒΟΙΩΤΙΑΣ 10, 7104 ΑΡΑΔΙΠΠΟΥ, ΛΑΡΝΑΚΑ
ΚΥΠΡΟΣ

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

47524/04.09.2020.

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 16.04.2007.
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 20.02.2013.

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ