

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

### **1. ΕΜΠΟΡΙΚΗ ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Azapin δισκία επικαλυμένα με λεπτό υμένιο 15mg, 30mg και 45mg.

### **2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΑ ΣΥΣΤΑΤΙΚΑ**

Κάθε δισκίο περιέχει 15mg, ή 30mg ή 45mg mirtazapine (as hemihydrate).

Για έκδοχα βλέπε παρ. 6.1.

### **3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ**

Δισκία επικαλυμένα με λεπτό υμένιο.

#### **15 mg**

Δισκία επικαλυμένα με λεπτό υμένιο, χρώματος κίτρινο – καφέ, οβάλ και ελαφρώς αμφίκυρτα με χαραγή στη μία πλευρά.

#### **30 mg**

Δισκία επικαλυμένα με λεπτό υμένιο, χρώματος πορτοκαλί-καφέ, οβάλ, αμφίκυρτα με χαραγή στη μία πλευρά.

#### **45 mg**

Οβάλ αμφίκυρτα δισκία επικαλυμένα με λεπτό υμένιο, λευκού χρώματος.

### **4. ΚΛΙΝΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**

#### **4.1. Θεραπευτικές ενδείξεις**

Επεισόδια μείζονος κατάθλιψης.

#### **4.2. Δοσολογία και τρόπος χορήγησης**

Τα δισκία πρέπει να καταπίνονται αμάσητα, με επαρκή ποσότητα υγρού.

Ενήλικες : Η αρχική δόση είναι 15 ή 30mg και κατά προτίμηση να παίρνετε τη δόση αυτή το βράδυ. Η ημερήσια δόση συντήρησης κυμαίνεται συνήθως μεταξύ 15 και 45mg.

Ηλικιωμένοι: Η συνιστώμενη δόση είναι η ίδια με τους ενήλικες. Σε περίπτωση αλλαγών και ιδιαίτερα σε περίπτωση αύξησης της δόσης, ο ασθενής πρέπει να ευρίσκεται υπό στενή ιατρική παρακολούθηση.

Παιδιά και έφηβοι (κάτω των 18 ετών): Η χρήση της mirtazapine δεν συνιστάται για τη θεραπεία αυτών των ασθενών καθ' όσον δεν έχουν γίνει σχετικές μελέτες ασφάλειας και αποτελεσματικότητας.

Νεφρική ή ηπατική ανεπάρκεια:

Ο βαθμός απομάκρυνσης της mirtazapine από τον οργανισμό μπορεί να επιβραδυνθεί σε περιπτώσεις νεφρικής ή ηπατικής ανεπάρκειας. Αυτό πρέπει να λαμβάνεται υπ' όψη όταν η mirtazapine πρόκειται να χορηγηθεί σε τέτοιες κατηγορίες ασθενών ή όταν οι κλινικές ανταποκρίσεις έχουν οριστεί.

Τα δισκία Azapin μπορούν να χορηγούνται ως εφ' άπαξ ημερήσιο δοσολογικό σχήμα καθ' όσον ο χρόνος ημισείας ζωής της mirtazapine είναι 20-40 ώρες. Συνιστάται ολόκληρη η ημερήσια δόση να λαμβάνεται αμέσως πριν την νυκτερινή κατάκλιση. Μπορεί επίσης η ημερήσια δόση να χορηγηθεί σε 2 δόσεις το πρωί και πριν την νυκτερινή κατάκλιση. Η μεγαλύτερη ποσότητα της δόσης πρέπει να χορηγείται το βράδυ.

Το αντικαταθλιπτικό αποτέλεσμα της mirtazapine συνήθως γίνεται εμφανές μετά από 1 με 2 εβδομάδες χρήσης του προϊόντος. Αγωγή με επαρκές δοσολογικό σχήμα παρουσιάζει θετική θεραπευτική απάντηση σε διάστημα 2-4 εβδομάδων. Σε περίπτωση ανεπαρκούς ανταπόκρισης η δοσολογία μπορεί να αυξηθεί ως την μέγιστη προτεινόμενη. Έχοντας αποκτήσει ένα θετικό κλινικό αποτέλεσμα και ο ασθενής είναι ελεύθερος καταθλιπτικών συμπτωμάτων, η θεραπεία πρέπει να συνεχίζεται για 4 με 6 μήνες, μέχρι μία βαθμιαία διακοπή της αγωγής να μπορεί να ληφθεί υπ' όψη. Αν δεν επιτευχθεί θετική κλινική ανταπόκριση σε διάστημα 2-4 εβδομάδων θεραπευτικής αγωγής με τη μέγιστη δόση, τότε η αγωγή πρέπει να διακόπτεται βαθμιαία.

Βαθμιαία μείωση της δόσης είναι απαραίτητη, προκειμένου να αποφευχθούν συμπτώματα στέρησης.

#### (\*μόνο για την περιεκτικότητα των 45mg

Τα δισκία Azapin είναι διαθέσιμα σε τρεις περιεκτικότητες, 15mg, 30mg και 45mg για να επιτευχθεί το ακριβές δοσολογικό σχήμα).

### 4.3. Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη mirtazapine ή σε κάποιο από τα έκδοχα του προϊόντος.

### 4.4. Ιδιαίτερες προειδοποιήσεις και ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη χρήση.

Καταστολή του μυελού των οστών, που συνήθως παρουσιάζεται σαν κοκκιοκυτταροπενία ή ακοκκιοκυτταραιμία, έχει αναφερθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν mirtazapine. Συνήθως εμφανίζεται μετά 4-6 εβδομάδες θεραπείας και είναι αντιστρεπτή με την διακοπή της θεραπείας. Αντιστρεπτή ακοκκυτταραιμία παρατηρήθηκε επίσης σε σπάνιες περιπτώσεις κατά τη διεξαγωγή των κλινικών μελετών με mirtazapine. Ο ιατρός πρέπει να ερευνά συμπτώματα όπως πυρετός, πονόλαιμος, στοματίτιδα ή άλλα συμπτώματα που υποδηλώνουν λοίμωξη. Αν εμφανισθούν τέτοια συμπτώματα η αγωγή πρέπει να διακόπτεται και να διεξάγεται αιματολογικός έλεγχος.

Το φαρμακευτικό προϊόν πρέπει να χορηγείται με προσοχή και κάτω από στενή παρακολούθηση σε ασθενείς με :

- Επιληψία και οργανικό εγκεφαλικό σύνδρομο. Από την κλινική εμπειρία φαίνεται ότι, εμφάνιση τέτοιων επεισοδίων σε ασθενείς που θεραπεύονται με mirtazapine είναι σπάνια.
- Ηπατική ή νεφρική ανεπάρκεια.
- Καρδιακές παθήσεις όπως διαταραχές της αγωγιμότητας, στηθάγχη και πρόσφατο έμφραγμα του μυοκαρδίου, παθήσεις που χρειάζονται ειδικές προφυλάξεις και προσοχή σε συνδυασμένη φαρμακευτική αγωγή.

- Υπόταση.

Όπως και με άλλα αντικαταθλιπτικά φάρμακα, προσοχή πρέπει να δίνεται, όταν το προϊόν χορηγείται σε ασθενείς με :

- Διαταραχές της ούρησης, από υπερτροφία του προστάτη (αν και δεν αναμένονται εξ αιτίας της ελάχιστης αντιχολινεργικής δράσης της mirtazapine).
- Οξύ γλαύκωμα κλειστής γωνίας και αυξημένη ενδοφθάλμια πίεση (δεν αναμένεται εξ αιτίας της ελάχιστης αντιχολινεργικής δράσης της mirtazapine).
- Σακχαρώδης διαβήτης.

Η θεραπεία πρέπει να διακόπτεται αν εμφανισθεί ίκτερος.

Επί πλέον όπως συμβαίνει και με τα άλλα αντικαταθλιπτικά, τα ακόλουθα πρέπει να λαμβάνονται υπ' όψη:

- Μπορεί να παρουσιασθεί επιδείνωση των ψυχωσικών συμπτωμάτων, όταν τα αντικαταθλιπτικά φάρμακα χορηγούνται σε ασθενείς με σχιζοφρένεια ή άλλες ψυχωσικές διαταραχές. Οι παρανοϊκές σκέψεις μπορεί να ενταθούν.
- Όταν θεραπεύεται η καταθλιπτική φάση της μανιοκαταθλιπτικής ψύχωσης, μπορεί να μεταπέσει στη φάση μανίας.
- Εξαιτίας της πιθανότητας απόπειρας αυτοκτονίας, ιδιαίτερα κατά την αρχή της θεραπείας, θα πρέπει να χορηγείται στον ασθενή περιορισμένος αριθμός δισκίων Mirzaten.
- Αν και τα αντικαταθλιπτικά δεν προκαλούν εξάρτηση, η απότομη διακοπή της θεραπείας ιδιαίτερα μετά μακροχρόνια χορήγηση, μπορεί να προκαλέσει στον ασθενή ναυτία, πονοκεφάλους, κακουχία, άγχος και αναστάτωση.
- Οι ηλικιωμένοι ασθενείς είναι συνήθως περισσότερο ευαίσθητοι και επομένως επιρρεπέστεροι στις ανεπιθύμητες ενέργειες των αντικαταθλιπτικών φαρμάκων. Κατά την διάρκεια των κλινικών δοκιμών με mirtazapine, δεν παρατηρήθηκαν περισσότερες ανεπιθύμητες ενέργειες στους ηλικιωμένους σε σύγκριση με τους νεότερους ασθενείς. Εν τούτοις η υπάρχουσα σχετική εμπειρία είναι περιορισμένη.
- Αντιδράσεις της mirtazapine σε συνδυασμό με άλλα SSRIs αναφέρονται στην παράγραφο 4.5.

Ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας της γαλακτόζης, ανεπάρκεια της Lapp λακτάσης ή δυσαπορρόφηση της γλυκόζης-γαλακτόζης, δεν πρέπει να λαμβάνουν το φάρμακο.

#### **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης.**

*Φαρμακοδυναμικές αλληλεπιδράσεις.*

Η mirtazapine δεν πρέπει να χρησιμοποιείται ταυτόχρονα με τους αναστολείς της μονοαμινοξειδάσης (MAO inhibitors) ή κατά τη διάρκεια των δύο πρώτων εβδομάδων μετά από τη διακοπή της θεραπείας με αναστολείς της μονοαμινοξειδάσης (MAO inhibitors).

Η mirtazapine μπορεί να ενισχύσει την κατευναστική δράση των βενζοδιαζεπινών και άλλων ηρεμιστικών. Ως εκ τούτου απαιτείται προσοχή επί συγχορήγησης των φαρμάκων αυτών.

Η mirtazapine μπορεί να ενισχύσει την κατασταλτική δράση του οιοπνεύματος στο Κ.Ν.Σ. Ως εκ τούτου οι ασθενείς που θεραπεύονται με mirtazapine πρέπει να αποφεύγουν τη χρήση οιοπνευματωδών ποτών.

Εάν άλλα σεροτονινεργικά φάρμακα (π.χ. SSRIs) χορηγούνται ταυτόχρονα με mirtazapine, υπάρχει κίνδυνος αλληλεπίδρασης, που μπορεί να οδηγήσει στην ανάπτυξη συνδρόμου σεροτονίνης. Από την εμπειρία κυκλοφορίας του φαρμάκου στην αγορά, φαίνεται ότι το σύνδρομο σεροτονίνης συμβαίνει πολύ σπάνια σε ασθενείς που θεραπεύονται με mirtazapine ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με SSRIs. Εάν ένας τέτοιος συνδυασμός θεωρείται θεραπευτικά απαραίτητος, αλλαγή στη δοσολογία πρέπει να γίνεται με προσοχή και σε συνδυασμό με επαρκώς στενή παρακολούθηση στην περίπτωση εμφάνισης συμπτωμάτων διατηρούμενης σεροτονινεργικής υπερδιέγερσης.

Δεν έχουν παρατηρηθεί σχετικές κλινικές επιδράσεις ή αλλαγές σε φαρμακοκινητικό επίπεδο σε ανθρώπους, κατά την διάρκεια ταυτόχρονης θεραπείας με mirtazapine και lithium.

#### *Φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις.*

Η mirtazapine μεταβολίζεται σχεδόν ολόκληρη από τους CYP2D6 και CYP3A4 αναστολείς, και σε ένα μικρότερο βαθμό από τον CYP1A2. Σε μία μελέτη αλληλεπίδρασης από υγιείς εθελοντές, φάνηκε ότι η paroxetine, ένας αναστολέας του CYP2D6, δεν έχει καμία επίδραση στην φαρμακοκινητική της mirtazapine, σε σταθερή κατάσταση. Σε συγχορήγηση κετοκοναζόλης που είναι ο ισχυρός αναστολέας του CYP3A4, αυξήθηκαν τα επίπεδα κορυφής του πλάσματος και η AUC της mirtazapine περίπου 40% και 50% αντίστοιχα. Προσοχή πρέπει να δίνεται κατά την συγχορήγηση mirtazapine με ισχυρούς αναστολείς του CYP3A4, πρωτεασικούς αναστολείς HIV, αντιμυκητιασικές αζόλες, ερυθρομυκίνη ή νεφαζοδόνη.

Η καρβαμαζεπίνη, ένας επαγωγέας του CYP3A4, αύξησε την κάθαρση της mirtazapine κατά περίπου δύο φορές, έχοντας ως αποτέλεσμα την μείωση των συγκεντρώσεων του πλάσματος της mirtazapine κατά 45 με 60%. Όταν η καρβαμαζεπίνη ή κάποιος άλλος επαγωγέας του ηπατικού μεταβολισμού (όπως rifampicin ή phenytoin) προστεθεί στην θεραπεία με mirtazapine, η δόση της mirtazapine ίσως χρειαστεί να αυξηθεί. Εάν η θεραπεία με έναν τέτοιο φαρμακευτικό προϊόν διακοπεί, ίσως είναι απαραίτητο να μειωθεί η δόση της mirtazapine.

Όταν έχουμε συγχορήγηση cimetidine και mirtazapine, η βιοδιαθεσιμότητα της mirtazapine ίσως αυξηθεί περισσότερο από 50%. Η δόση της mirtazapine ίσως χρειαστεί να μειωθεί όταν έχουμε ταυτόχρονα θεραπεία με cimetidine ή να αυξηθεί όταν η θεραπεία με cimetidine διακοπεί.

Σε *in vivo* μελέτες αλληλεπίδρασης, η mirtazapine δεν επηρεάζει τη φαρμακοκινητική του risperidone ή paroxetine (CYP2D6 υπόστρωμα), της carbamazepine (CYP3A4 υπόστρωμα), της amitriptyline και cimetidine.

Η mirtazapine χορηγούμενη ως εφάπαξ ημερήσια δόση των 30mg, προκάλεσε μία μικρή αλλά στατιστικά σημαντική αύξηση του INR σε άτομα που ελάμβαναν warfarin. Μία περισσότερο έντονη/έκδηλη επίδραση, δεν μπορεί να αποκλειστεί, σε υψηλότερη δόση mirtazapine. Σε

περίπτωση ταυτόχρονης χορήγησης warfarin με mirtazapine, συνιστάται ο έλεγχος του INR.

#### **4.6 Εγκυμοσύνη και θηλασμός**

Δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα για τη χρήση της mirtazapine σε έγκυες γυναίκες. Μελέτες σε ζώα δεν έχουν δείξει τερατογενετικές επιδράσεις ή αναπαραγωγική τοξικότητα, κλινικής σχετικότητας (βλέπε 5.3). Ο ενδεχόμενος κίνδυνος για τους ανθρώπους είναι άγνωστος. Γι' αυτό η mirtazapine δεν πρέπει να χορηγείται κατά την διάρκεια της κύησης εκτός εάν είναι απολύτως απαραίτητο και αφού σταθμιστούν τα αναμενόμενα οφέλη για την μητέρα σε σχέση με τον πιθανό κίνδυνο για το έμβρυο.

Αν και πειράματα σε ζώα έδειξαν ότι η mirtazapine απεκκρίνεται στο γάλα σε μικρή ποσότητα, δεν συνιστάται η χρήση της σε θηλάζουσες μητέρες. Δεν υπάρχουν δεδομένα από σχετικές μελέτες στον άνθρωπο.

#### **4.7. Επίδραση στην Ικανότητα Οδήγησης και Χειρισμού Μηχανημάτων**

Η mirtazapine μπορεί να μειώσει ελαφρώς την ικανότητα προσοχής και τον βαθμό εγρήγορσης ιδιαίτερα στην αρχή της θεραπείας. Αυτό πρέπει να ληφθεί υπ' όψη προτού οι ασθενείς αναλάβουν την εκτέλεση δυνητικά επικίνδυνων εργασιών, που απαιτούν εγρήγορση και αυξημένη προσοχή, όπως η οδήγηση και ο χειρισμός μηχανημάτων.

#### **4.8. Ανεπιθύμητες Ενέργειες**

Οι καταθλιπτικοί ασθενείς παρουσιάζουν μια σειρά συμπτωμάτων που σχετίζονται με αυτή καθ' αυτή την νόσο. Ως εκ τούτου είναι δύσκολο να εκτιμηθεί ποια από αυτά τα συμπτώματα οφείλονται στην νόσο και ποια πιθανόν αποτελούν παρενέργειες του φαρμάκου.

##### *Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος*

Σπάνια (>1/10.000, <1/1.000): οξεία καταστολή του μυελού των οστών (ηωσινοφιλία, κοκκιοκυτταροπενία, ακκοκιοκυτταραιμία, απλαστική αναιμία και θρομβοκυττοπενία, βλέπε επίσης παράγραφο 4.4).

##### *Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης*

Συχνά (>1/100, <1/10): αύξηση της όρεξης και του σωματικού βάρους.

##### *Ψυχιατρικές διαταραχές*

Σπάνια (>1/10.000, <1/1.000): μανία, σύγχυση, παραισθήσεις, ανησυχία\*, αϋπνία\*, εφιάλτες/ζωντανά όνειρα, αναστάτωση (\* η ανησυχία και αϋπνία, οι οποίες μπορεί να είναι συμπτώματα της κατάθλιψης, μπορούν να αναπτυχθούν και να επιδεινωθούν. Ανάπτυξη ή επιδείνωση της ανησυχίας και αϋπνίας σε ασθενείς που χορηγείται mirtazapine έχει αναφερθεί πολύ σπάνια).

##### *Διαταραχές νευρικού συστήματος*

Συχνά (>1/100, <1/10): υπνηλία (η οποία μπορεί να επιβραδύνει την εγρήγορση του ασθενούς), που εμφανίζεται συνήθως τις πρώτες εβδομάδες της θεραπείας. (Στη περίπτωση αυτή η μείωση της δόσης δε συνεπάγεται μείωση της κατευναστικής δράσης και δεν συνιστάται καθ' όσον είναι δυνατό να ελαττωθεί η αντικαταθλιπτική δράση), ζάλη, πονοκέφαλος.

Σπάνια (>1/10.000, <1/1.000): σπασμοί (επιληπτικές κρίσεις), τρόμος, μυοκλωνίες,

παραισθησία, αεικινησία των ποδών.

#### *Καρδιακές διαταραχές*

Σπάνια (>1/10.000, <1/1.000): (ορθοστατική) υπόταση, λιποθυμία.

#### *Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος*

Ασυνήθεις (>1/1.000, <1/100): ναυτία.

Σπάνια (>1/10.000, <1/1.000): ξηροστομία, διάρροια.

#### *Διαταραχές ήπατος και χοληφόρων*

Σπάνια (>1/10.000, <1/1.000): αύξηση των επιπέδων των ηπατικών τρανσαμινασών.

#### *Διαταραχές δέρματος και υποδόριου ιστού*

Σπάνια (<1/10.000, <1/1.000): εξάνθημα.

#### *Διαταραχές μυοσκελετικού συστήματος, συνδετικού ιστού και οστών*

Σπάνια (>1/10.000, <1/1.000): αρθραλγία, μυαλγία.

#### *Γενικές διαταραχές*

Συχνά (>1/100, <1/10): γενικευμένο ή τοπικό οίδημα που συνοδεύεται από αύξηση του βάρους.

Σπάνια (>1/10.000, <1/1.000): κόπωση.

Αν και η mirtazapine δεν προκαλεί εξάρτηση, η εμπειρία από την διάθεση του φαρμάκου στην αγορά, δείχνει ότι η απότομη διακοπή της θεραπείας, μετά από μακρόχρονη χορήγηση, ίσως οδηγήσει μερικές φορές σε συμπτώματα στέρησης. Στην πλειοψηφία τους οι στερητικές αντιδράσεις είναι ήπιες και αυτοπεριορισμένες. Ανάμεσα στα ποικίλα αναφερθέντα συμπτώματα στέρησης, η ναυτία, ανησυχία και αναστάτωση είναι αυτά που αναφέρονται πιο συχνά. Όπως συνιστάται και στην παράγραφο 4.2, η θεραπεία με mirtazapine πρέπει να διακόπτεται βαθμιαία.

### **4.9. Υπερδοσολογία**

Πρόσφατη εμπειρία, που αφορά υπερδοσολογία με mirtazapine μόνο, δείχνει ότι τα συμπτώματα είναι συνήθως ήπια. Καταστολή του κεντρικού νευρικού συστήματος με αποπροσανατολισμό και παρατεταμένη καταστολή, έχουν αναφερθεί μαζί με ταχυκαρδία και ήπια υπέρταση ή υπόταση. Παρόλα αυτά, υπάρχει πιθανότητα για περισσότερο σοβαρές εκβάσεις (περιλαμβανομένων και θανάτων) με δοσολογίες πολύ υψηλότερες απ' ό,τι η θεραπευτική δόση, ιδιαίτερα όταν πρόκειται για υπέρβαση της δοσολογίας με περισσότερα από ένα φάρμακα. Υπέρβαση της δοσολογίας αντιμετωπίζεται με ενεργό άνθρακα, συμπτωματική και ενισχυτική θεραπεία των ζωτικών λειτουργιών. Εάν κριθεί απαραίτητο, μπορεί να γίνει γαστρική πλύση.

## **5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ**

### **5.1. Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες**

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντικαταθλιπτικό

Κωδικός ATC: N06AX11

#### Μηχανισμός δράσης :

Η mirtazapine είναι ανταγωνιστής των  $\alpha_2$  προσυναπτικών υποδοχέων, η οποία αυξάνει τη νοραδρενεργική και σεροτονινεργική μεταβίβαση στο κεντρικό νευρικό σύστημα. Η ενίσχυση της σεροτονινεργικής μεταβίβασης διενεργείται ειδικά μέσω των 5-HT<sub>1</sub> υποδοχέων καθ' όσον οι υποδοχείς 5-HT<sub>2</sub> και 5-HT<sub>3</sub> δεσμεύονται από την mirtazapine. Αμφότερα τα εναντιομερή της mirtazapine είναι ενεργοί παράγοντες. Το S (+) εναντιομερές αποκλείει τους  $\alpha_2$  προσυναπτικούς υποδοχείς και τους 5-HT<sub>2</sub> υποδοχείς ενώ το R (-) εναντιομερές αποκλείει τους 5-HT<sub>3</sub> υποδοχείς. Η mirtazapine ανταγωνίζεται και τους H<sub>1</sub> υποδοχείς της ισταμίνης, ιδιότητα στην οποία αποδίδεται η καταπραυντική δράση της. Η αντιχολινεργική δράση της mirtazapine είναι ελάχιστη και σε θεραπευτικές δόσεις, σπάνια υπάρχουν σημαντικές κλινικές καρδιαγγειακές ανεπιθύμητες ενέργειες.

## **5.2. Φαρμακοκινητικές ιδιότητες**

### *Απορρόφηση*

Μετά την από του στόματος χορήγηση των δισκίων Azapin, η δραστική ουσία mirtazapine, απορροφάται γρήγορα και σε μεγάλο βαθμό ( η βιοδιαθεσιμότητα είναι περίπου 50%), φτάνοντας τα μέγιστα επίπεδα στο πλάσμα σε 2 περίπου ώρες. Η εισαγωγή φαγητού, δεν έχει καμία επίδραση στη φαρμακοκινητική της mirtazapine.

### *Κατανομή*

Η δέσμευση της mirtazapine από τις πρωτεΐνες του πλάσματος είναι περίπου της τάξης του 85%. Σταθερά επίπεδα συγκεντρώσεων επιτυγχάνονται μετά από 3-4 ημέρες θεραπείας, τα οποία δεν αυξάνονται περαιτέρω. Η mirtazapine παρουσιάζει γραμμική φαρμακοκινητική μέσα στα πλαίσια της θεραπευτικής δόσης που συνιστάται.

### *Μεταβολισμός και αποβολή*

Η μέση ημίσεια ζωή αποβολής ανέρχεται σε 20 με 40 ώρες. Περιστασιακά, έχει βρεθεί και χρόνος ημίσειας ζωής ως και 65 ώρες, όπως και μικρότερος ειδικά σε νέους άνδρες. Η mirtazapine μεταβολίζεται αποτελεσματικά και απομακρύνεται μέσω των ούρων και των κοπράνων σε λίγες ημέρες. Οι κύριες μεταβολικές οδοί είναι η απομεθυλίωση και η οξειδωση που ακολουθείται από σύζευξη. Μελέτες in vitro σε ανθρώπινα ηπατικά μικροσωμάτια, δείχνουν ότι το κυτόχρωμα P450 τα ένζυμα CYP2D6 και CYP1A2 εμπλέκονται στο σχηματισμό του μεταβολίτη της mirtazapine 8-υδροξύ, ενώ το ένζυμο CYP3A4 θεωρείται υπεύθυνο για τον σχηματισμό των μεταβολιτών N-διμεθυλο και N-οξειδίου. Ο διμεθυλικός μεταβολίτης είναι φαρμακολογικά ενεργός και το φαρμακοκινητικό προφίλ του, είναι παρόμοιο με αυτό του μη μεταβολισμένου φαρμάκου.

### *Ειδικές κατηγορίες ασθενών*

Η κάθαρση της mirtazapine μπορεί να μειωθεί σε ασθενείς με νεφρική ή ηπατική ανεπάρκεια.

## **5.3 Προκλινικά στοιχεία ασφαλείας**

Προκλινικά στοιχεία για την ασφάλεια, βασισμένα σε συμβατικές μελέτες ασφαλείας για την φαρμακολογία, δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο σε ανθρώπους για την τοξικότητα επαναλαμβανόμενης δόσης, καρκινογένεση, γονοτοξικότητα ή αναπαραγωγική τοξικότητα. Σε μακράς διάρκειας μελέτες για την εκτίμηση της ασφαλείας σε αρουραίους ή σκύλους και σε μελέτες τοξικότητας κατά την αναπαραγωγή σε αρουραίους και κουνέλια δεν προκλήθηκαν συμπτώματα που να έχουν κλινική σημασία. Σε μελέτες αναπαραγωγικής τοξικότητας σε αρουραίους και κουνέλια σε υψηλά επίπεδα δόσης, 20 και 17 φορές τη μέγιστη ανθρώπινη δόση ανά mg/m<sup>2</sup>, αντίστοιχα, δεν παρατηρήθηκαν τερατογονικές επιδράσεις. Παρόλα αυτά παρουσιάστηκε αύξηση των μετε-εμφυτικών απωλειών, μείωση βάρους των νεογνών κατά την γέννηση και μείωση της επιβίωσης των νεογνών κατά τη διάρκεια των 3 πρώτων ημερών του θηλασμού. Η mirtazapine δεν ήταν γονοτοξική σε μια σειρά από μελέτες για γονιδιακή μετάλλαξη, καθώς και χρωμοσωμική βλάβη και βλάβη του DNA. Όγκοι στον θυροειδή αδένα που παρουσιάστηκαν σε μελέτες καρκινογένεσης σε αρουραίους όπως επίσης και ηπατοκυτταρικά νεοπλάσματα που παρουσιάστηκαν σε μελέτες καρκινογένεσης σε ποντικούς θεωρούνται ότι αφορούν μόνο αυτά τα είδη και είναι μη γονοτοξικές αντιδράσεις σχετιζόμενες με μακράς διάρκειας θεραπεία, με υψηλές δόσεις επαγωγών ηπατικών ενζύμων.

## **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ**

### **6.1. Κατάλογος εκδόχων.**

#### Πυρήνας:

Lactose Monohydrate, Cellulose powder, Sodium starch glycollate, Pregelatinised maize starch, Colloidal silicon dioxide, Magnesium stearate.

#### Επικάλυψη:

**15 mg:** Hydroxypropyl methylcellulose, titanium dioxide (E 171), iron oxide yellow (E 172), talc, macrogol 6000.

**30 mg:** Hydroxypropyl methylcellulose, titanium dioxide (E 171), iron oxide yellow (E 172), iron oxide red (E 172), talc, macrogol 6000.

**45 mg:** Hydroxypropyl methylcellulose, titanium dioxide (E 171), talc, macrogol 6000.

### **6.2. Ασυμβατότητες**

Δεν εφαρμόζεται.

### **6.3. Χρόνος ζωής**

2 χρόνια.

### **6.4. Ιδιαίτερες προφυλάξεις στην αποθήκευση**

Δεν απαιτούνται ειδικές συνθήκες αποθήκευσης του προϊόντος.

### **6.5. Φύση και περιεχόμενο της συσκευασίας**

Λευκό PVC/PVDC/Al blister.

15mg: Τα κουτιά περιέχουν 6, 10, 14, 20, 28, 30, 48, 50, 56, 60, 70, 90, 100, 200, 250, 300, 500, 100x1 δισκία επικαλυμένα με υμένιο.

30mg: Τα κουτιά περιέχουν 10, 14, 18, 20, 28, 30, 48, 50, 56, 60, 70, 90, 96, 100, 200, 250,



300, 500, 1x100 δισκία επικαλυμένα με υμένιο.

45mg: Τα κουτιά περιέχουν 10, 14, 18, 20, 28, 30, 48, 50, 56, 60, 70, 90, 96, 100, 200, 250, 300, 500, 1x100 δισκία επικαλυμένα με υμένιο.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες. Οι συσκευασίες των 200, 250, 300 και 500 είναι για νοσοκομειακή χρήση.

#### **6.6. Οδηγίες χρήσεως και χειρισμού**

Δεν απαιτείται.

#### **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Pharmathen SA., Δερβενακίων 6, 153 51 Παλλήνη, Αττικής.

Τηλ.: 210.6665067, Fax: 210.6666749

#### **8. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

#### **9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ / ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**

#### **10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**