

## Saxib®

### ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

#### 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Saxib® 15 mg, επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
Saxib® 30 mg, επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
Saxib® 45 mg, επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

#### 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε δισκίο περιέχει 15 mg ή 30 mg ή 45 mg mirtazapine.  
Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

#### 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο.

#### 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

##### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Θεραπεία των επεισοδίων μείζονος κατάθλιψης.

##### 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

###### Ενήλικες

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

Η μιρταζαπίνη αρχίζει να έχει αποτέλεσμα μετά από 1-2 εβδομάδες θεραπείας. Αγωγή με επαρκές δοσολογικό σχήμα παρουσιάζει θεραπευτική απάντηση σε διάστημα 2-4 εβδομάδων.

Σε περίπτωση ανεπαρκούς ανταπόκρισης η δοσολογία μπορεί να αυξηθεί ως τη μέγιστη προτεινόμενη. Αν δεν επιτευχθεί θετική ανταπόκριση σε διάστημα άλλων 2-4 εβδομάδων, τότε η αγωγή πρέπει να διακόπτεται.

###### Ηλικιωμένοι

Η συνιστώμενη δόση είναι η ίδια με αυτήν 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.

###### Παιδιά και έφηβοι κάτω των 18 ετών

Το Saxib® δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε παιδιά και εφήβους κάτω των 18 ετών (βλέπε παράγραφο 4.4).

###### Νεφρική ανεπάρκεια

Η κάθαρση της μιρταζαπίνης μπορεί να επιβραδυνθεί σε ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια (κάθαρση της κρεατινίνης <40ml/min). Αυτό πρέπει να λαμβάνεται υπόψη όταν το Saxib® πρόκειται να συνταγογραφηθεί σε τέτοια κατηγορία ασθενών (βλέπε παράγραφο 4.4).

###### Ηπατική ανεπάρκεια

Η κάθαρση της μιρταζαπίνης μπορεί να επιβραδυνθεί σε ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια. Αυτό πρέπει να λαμβάνεται υπόψη όταν το Saxib® πρόκειται να συνταγογραφηθεί σε τέτοια κατηγορία ασθενών, ειδικά σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια, καθώς δεν υπάρχουν μελέτες σε αυτήν την κατηγορία των ασθενών (βλέπε παράγραφο 4.4).

Η μιρταζαπίνη έχει χρόνο ημίσειας ζωής 20-40 ώρες και συνεπώς το Saxib® είναι κατάλληλο για εφάπαξ ημερήσια χορήγηση. Είναι προτιμότερο να λαμβάνεται ως εφάπαξ δόση πριν τη νυχτερινή κατάκλιση. Το Saxib® μπορεί επίσης να χορηγηθεί σε δύο ισομερώς κατανεμημένες δόσεις (μία φορά το πρωί και μία φορά το βράδυ, η υψηλότερη δόση πρέπει να λαμβάνεται το βράδυ).

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

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

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

#### **4.3 Αντενδείξεις**

Υπερευαισθησία στη μιρταζαπίνη ή σε κάποιο από τα έκδοχα.

Συγχορήγηση της μιρταζαπίνης με αναστολείς της μονο-αμινοξειδάσης (ΜΑΟ) (βλέπε παράγραφο 4.5).

#### **4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση**

##### Χορήγηση σε παιδιά και εφήβους κάτω των 18 ετών

Το Saxib® δεν πρέπει να χορηγείται για τη θεραπεία παιδιών και εφήβων κάτω των 18 ετών. Η αυτοκτονική συμπεριφορά (απόπειρα αυτοκτονίας και αυτοκτονικές σκέψεις), καθώς και η εχθρική συμπεριφορά (κυρίως επιθετικότητα, εναντιωματική συμπεριφορά και θυμός) παρατηρήθηκαν με μεγαλύτερη συχνότητα σε κλινικές μελέτες με παιδιά και εφήβους που λάμβαναν αντικαταθλιπτικά σε σύγκριση με εκείνα που λάμβαναν 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 στη σωματική τους ανάπτυξη, στην ωρίμανση, στη 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. Κατά τη γενική κλινική εμπειρία, ο κίνδυνος αυτοκτονίας μπορεί να αυξηθεί κατά τα πρώιμα στάδια ανάρρωσης.

Ασθενείς με ιστορικό επεισοδίων σχετιζόμενων με αυτοκτονία, ή εκείνοι που παρουσιάζουν σημαντικό βαθμό αυτοκτονικό ιδεασμό πριν από την έναρξη της θεραπείας, είναι γνωστό ότι διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο αυτοκτονικών σκέψεων ή αποπειρών αυτοκτονίας, και για αυτό θα πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Μία μετά-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 παρακολούθηση των ασθενών, και ιδιαίτερα αυτών που διατρέχουν υψηλό κίνδυνο, θα πρέπει να συνδυάζεται με τη φαρμακευτική αγωγή, 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 μία περιορισμένη ποσοτήτων δισκίων Saxib® θα πρέπει να δίδεται στους ασθενείς.

#### 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 μιρταζαπίνη. Αναστρέψιμη ακοκκιοκυτταραιμία παρατηρήθηκε σε σπάνιες περιπτώσεις κατά τη διεξαγωγή των κλινικών μελετών με τη μιρταζαπίνη. Στην περίοδο μετά την κυκλοφορία της μιρταζαπίνης πολύ σπάνια έχουν αναφερθεί περιπτώσεις ακοκκιοκυτταραιμίας, οι περισσότερες αναστρέψιμες αλλά και μερικές θανατηφόρες. Οι θανατηφόρες περιπτώσεις αφορούσαν ασθενείς με ηλικία άνω των 65 ετών. Ο ιατρός πρέπει να ερευνά συμπτώματα όπως πυρετό, πονόλαιμο, στοματίτιδα ή άλλα συμπτώματα που υποδηλώνουν λοίμωξη. Αν εμφανισθούν τέτοια συμπτώματα, η αγωγή πρέπει να διακόπτεται και να διεξάγεται αιματολογικός έλεγχος.

#### Ίκτερος

Η αγωγή πρέπει να διακόπτεται εάν εμφανιστεί ίκτερος.

#### Καταστάσεις που χρειάζονται στενή παρακολούθηση

Προσεκτικά επιλεγμένη δοσολογία 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 Saxib® θα πρέπει να ξεκινά προσεκτικά σε ασθενείς με ιστορικό κρίσεων. Η θεραπεία πρέπει να σταματήσει εάν κάποιος ασθενής εμφανίσει κρίσεις ή όταν υπάρχει αύξηση στη συχνότητα των κρίσεων.

-ηπατική ανεπάρκεια: 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 ανεπάρκεια, σε σύγκριση με ασθενείς με φυσιολογική ηπατική λειτουργία. Η μέση συγκέντρωση της μιρταζαπίνης στο πλάσμα του αίματος είχε αυξηθεί κατά 55%.

-νεφρική ανεπάρκεια: Μετά από μία εφάπαξ από του στόματος δόση 15 mg μιρταζαπίνης, σε ασθενείς με μέτρια (κάθαρση κρεατινίνης <40ml/min) έως σοβαρή (κάθαρση κρεατινίνης ≤10ml/min) νεφρική ανεπάρκεια, η κάθαρση της μιρταζαπίνης μειώθηκε κατά 30% και 50% αντίστοιχα σε σύγκριση με ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία. Η μέση συγκέντρωση της μιρταζαπίνης στο πλάσμα του αίματος είχε αυξηθεί κατά 55% και 115% αντιστοίχως. Καμία σημαντική διαφορά δε βρέθηκε σε ασθενείς με ήπια νεφρική ανεπάρκεια (κάθαρση κρεατινίνης <80ml/min) σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου.

-καρδιακές παθήσεις όπως διαταραχές της αγωγιμότητας, στηθάγχη και πρόσφατα

έμφραγμα του μυοκαρδίου, όπου θα πρέπει να λαμβάνονται οι συνήθεις προφυλάξεις και προσοχή στη συγχορήγηση φαρμακευτικής αγωγής.

-χαμηλή αρτηριακή πίεση.

-σακχαρώδη διαβήτη: Σε ασθενείς με διαβήτη τα αντικαταθλιπτικά μπορεί να μεταβάλλουν το γλυκαιμικό έλεγχο. Η ινσουλίνη και/ή από του στόματος δοσολογία για την υπογλυκαιμία μπορεί να χρειαστεί να προσαρμοστεί και συστήνεται στενή παρακολούθηση.

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

-Μπορεί να παρουσιασθεί επιδείνωση των ψυχωσικών συμπτωμάτων, όταν τα αντικαταθλιπτικά χορηγούνται σε ασθενείς με σχιζοφρένεια ή άλλες ψυχωσικές διαταραχές. Οι παρανοϊκές σκέψεις μπορεί να ενταθούν.

-Όταν θεραπεύεται η καταθλιπτική φάση της διπολικής διαταραχής, μπορεί να μεταπέσει στη φάση μανίας. Ασθενείς με ιστορικό μανίας/υπομανίας πρέπει να παρακολουθούνται στενά. Η μιρταζαπίνη πρέπει να διακόπτεται όταν κάποιος ασθενής εισέλθει στη φάση μανίας.

-Αν και η μιρταζαπίνη δεν προκαλεί εξάρτηση, η εμπειρία μετά την κυκλοφορία της δείχνει ότι η απότομη διακοπή της θεραπείας μετά μακροχρόνια χορήγηση μπορεί μερικές φορές να έχει ως αποτέλεσμα συμπτώματα απόσυρσης. Στην πλειονότητα τους τα συμπτώματα απόσυρσης είναι ήπια και περιορίζονται από μόνα 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, είναι προτιμότερο 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 (εδώ υπάρχει μικρή πιθανότητα προβλημάτων με το Saxib® εξαιτίας της πολύ ασθενούς αντιχολινεργικής δράσης του).

-Ακαθησία/ψυχοκινητική ανησυχία: Η χρήση αντικαταθλιπτικών έχει συσχετιστεί με την ανάπτυξη ακαθησίας, η οποία χαρακτηρίζεται από μία υποκειμενικά δυσάρεστη ή ενοχλητική ανησυχία και ανάγκη για κίνηση η οποία συχνά συνοδεύεται με την ανικανότητα του ασθενούς να καθίσει ή να μείνει ακίνητος. Αυτό είναι πιο πιθανό να συμβεί μέσα στις πρώτες εβδομάδες θεραπείας. Σε ασθενείς που ανέπτυξαν αυτά τα συμπτώματα, η αύξηση της δόσης μπορεί να είναι επιβλαβής.

### Υπονατριαιμία

Υπονατριαιμία, πιθανότητα εξαιτίας της μη φυσιολογικής έκκρισης της αντι-διουρητικής ορμόνης (SIADH), έχει αναφερθεί πολύ σπάνια με τη χρήση της μιρταζαπίνης. Προσοχή απαιτείται με τους ασθενείς που βρίσκονται σε κίνδυνο, όπως ηλικιωμένοι ασθενείς ή ασθενείς στους οποίους συγχορηγούνται φάρμακα τα οποία είναι γνωστό ότι προκαλούν υπονατριαιμία

### Σεροτονινεργικό σύνδρομο

Αλληλεπίδραση με σεροτονινεργικά φάρμακα: σεροτονινεργικό σύνδρομο μπορεί να εμφανιστεί όταν εκλεκτικοί αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης (SSRIs) δίνονται σε συνδυασμό με άλλα σεροτονινεργικά φάρμακα (βλέπε παράγραφο 4.5). Τα συμπτώματα του σεροτονινεργικού συνδρόμου μπορεί να είναι υπερθερμία, μυϊκή ακαμψία, μυοκλονικοί σπασμοί, αυτόνομη αστάθεια με πιθανές ξαφνικές διακυμάνσεις των ζωτικών λειτουργιών,

αλλαγή της νοητικής λειτουργίας που περιλαμβάνει σύγχυση, ευερεθιστότητα και με μεγάλη διέγερση που εξελίσσεται σε ντελίριο και κώμα. Από την εμπειρία μετά την κυκλοφορία φαίνεται ότι το σεροτονινεργικό σύνδρομο εμφανίζεται πολύ σπάνια σε ασθενείς που θεραπεύονται μόνο με μιρταζαπίνη (βλέπε παράγραφο 4.8).

#### Ηλικιωμένοι ασθενείς

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

#### Σημαντικές πληροφορίες σχετικά με ορισμένα συστατικά του Saxib®

Το φαρμακευτικό αυτό σκεύασμα περιέχει λακτόζη. Ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, ανεπάρκεια λακτάσης κατά Lapp ή δυσαπορρόφηση γλυκόζης-γαλακτόζης δε 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 επέλθει πριν ο ασθενής που διέκοψε τη θεραπεία με μιρταζαπίνη λάβει θεραπεία με αναστολείς MAO (βλέπε παράγραφο 4.3).

Επιπρόσθετα, όπως και με τους SSRIs, η συγχορήγηση με άλλα σεροτονινεργικά φάρμακα (L-tryptophan, triptans, tramadol, linezolid, SSRIs, venlafaxine, lithium και St. John's Wort - Hypericum perforatum - παρασκευάσματα) μπορεί να οδηγήσει σε εμφάνιση σεροτονινεργικού τύπου ενεργειών (σεροτονινεργικό σύνδρομο: βλέπε παράγραφο 4.4). Συνιστάται προσοχή και είναι απαραίτητη η επαρκής παρακολούθηση όταν αυτές οι ενεργές ουσίες συνδυάζονται με τη μιρταζαπίνη.

- Η μιρταζαπίνη μπορεί να αυξήσει τις κατασταλτικές ιδιότητες των βενζοδιαζεπινών και άλλων κατασταλτικών φαρμάκων (πιο συγκεκριμένα 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 το κατευναστικό αποτέλεσμα 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 εφάπαξ ημερησίως σε δόση 30 mg προκάλεσε μικρή αλλά στατιστικά σημαντική αύξηση του INR σε ασθενείς που ελάμβαναν βαρφαρίνη. Έτσι αφού σε υψηλότερες δόσεις μιρταζαπίνης μία πιο έντονη επίδραση δεν μπορεί να αποκλειστεί, συστήνεται να παρακολουθείται το INR σε ταυτόχρονη αγωγή βαρφαρίνης και μιρταζαπίνης.

#### *Φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις*

- Η καρβαμαζεπίνη και η φαινυτοΐνη, επαγωγείς του CYP3A4, αυξάνουν

την κάθαρση της μιρταζαπίνης περίπου στο διπλάσιο, με αποτέλεσμα μείωση στη συγκέντρωση της μιρταζαπίνης στο πλάσμα κατά 60% και 45% αντίστοιχα. Όταν η καρβαμαζεπίνη ή 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 αυτής της κατηγορίας φαρμακευτικό προϊόν, μπορεί να είναι απαραίτητο να μειωθεί η δόση της μιρταζαπίνης.

- Συγχορήγηση του ισχυρού αναστολέα του CYP3A4, ketoconazole, αύξησε τα μέγιστα επίπεδα στο πλάσμα και στη συγκέντρωση κάτω από την καμπύλη (AUC) της μιρταζαπίνης κατά περίπου 40% και 50% αντίστοιχα.
- Όταν η cimetidine (ασθενής αναστολέας του 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 έδειξαν καμία σχετική φαρμακοκινητική αλληλεπίδραση στην ταυτόχρονη χορήγηση μιρταζαπίνης με παροξετίνη, αμιτριπυλίνη, ρισπεριδόνη ή λίθιο.

#### **4.6Κύηση και γαλουχία**

Περιορισμένα δεδομένα για τη χρήση της μιρταζαπίνης σε έγκυες γυναίκες δε δείχνουν αυξημένο κίνδυνο συγγενών ανωμαλιών. Μελέτες σε ζώα δεν έχουν δείξει τερατογενετικές επιδράσεις με κλινική σημασία, πάντως τοξικότητα στην αναπαραγωγή έχει παρατηρηθεί (βλέπε παράγραφο 5.3). Η χορήγηση σε εγκύους πρέπει να πραγματοποιείται με ιδιαίτερη προσοχή. Εάν το Saxib® χρησιμοποιείται μέχρι, ή λίγο πριν τον τοκετό, συνιστάται παρακολούθηση του νεογνού για ανίχνευση πιθανών συμπτωμάτων απόσυρσης. Μελέτες σε ζώα και περιορισμένα δεδομένα για ανθρώπους έχουν δείξει έκκριση της μιρταζαπίνης στο γάλα σε πολύ μικρές ποσότητες. Η απόφαση για τη συνέχιση/διακοπή του θηλασμού ή τη συνέχιση/διακοπή της θεραπείας με Saxib® πρέπει να λαμβάνεται παίρνοντας υπόψη το όφελος του θηλασμού για το παιδί και το όφελος της θεραπείας με Saxib® για τη γυναίκα.

#### **4.7Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών**

Το Saxib® έχει μικρή έως μέτρια επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών. Το Saxib® μπορεί να μειώσει την ικανότητα προσοχής και το βαθμό εγρήγορσης (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 ή ο χειρισμός μηχανημάτων, σε οποιαδήποτε χρονική στιγμή εφόσον επηρεάζονται.

#### **4.8Ανεπιθύμητες ενέργειες**

Οι καταθλιπτικοί ασθενείς παρουσιάζουν μια σειρά συμπτωμάτων που σχετίζονται με αυτή καθαυτή τη νόσο. Ως εκ τούτου μερικές φορές είναι δύσκολο να εκτιμηθεί ποια από αυτά τα συμπτώματα οφείλονται στη νόσο αυτή καθαυτή και ποια πιθανόν αποτελούν αποτέλεσμα της θεραπείας με μιρταζαπίνη.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρονται πιο συχνά, συμβαίνουν σε περισσότερο από το 5% των ασθενών που λαμβάνουν μιρταζαπίνη και συμμετέχουν στις τυχαιοποιημένες

ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο κλινικές μελέτες (βλέπε παρακάτω) είναι η υπνηλία, η καταστολή, η ξηροστομία, η αύξηση του σωματικού βάρους, η αύξηση της όρεξης, η ζάλη και η κόπωση.

Όλες οι τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο κλινικές μελέτες σε ασθενείς (συμπεριλαμβανομένων και άλλων ενδείξεων εκτός από διαταραχές μείζονος κατάθλιψης) έχουν αξιολογηθεί για τις ανεπιθύμητες ενέργειες της μιρταζαπίνης. Η μετανάλυση αφορά 20 κλινικές μελέτες, με σχεδιασμένη διάρκεια θεραπείας μέχρι 12 εβδομάδες, με 1501 ασθενείς (134 άνθρωποι χρόνια) που λάμβαναν δόσεις μιρταζαπίνης μέχρι 60 mg και με 850 ασθενείς (79 άνθρωποι χρόνια) που ελάμβαναν εικονικό φάρμακο. Οι παρατάσεις αυτών των κλινικών μελετών έχουν εξαιρεθεί ώστε να διατηρηθεί η συγκρισιμότητα με το εικονικό φάρμακο.

Ο πίνακας 1 δείχνει ανά κατηγορίες τη συχνότητα εμφάνισης των ανεπιθύμητων ενεργειών οι οποίες παρουσιάστηκαν στις κλινικές μελέτες στατιστικώς σημαντικά συχνότερα κατά τη θεραπεία με μιρταζαπίνη από ότι με το εικονικό φάρμακο, καθώς και τις ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν αυθόρμητα. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν αυθόρμητα, για τις οποίες δεν υπάρχει αντίστοιχη αναφορά ότι παρατηρήθηκαν στις ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο κλινικές μελέτες με τη μιρταζαπίνη, κατηγοριοποιήθηκαν ως «μη γνωστές».

**Πίνακας 1. Ανεπιθύμητες ενέργειες της μιρταζαπίνης**

Κατηγορία/ Οργανικό σύστημα	Πολύ συχνές ( $\geq 1/10$ )	Συχνές ( $\geq 1/100$ έως $< 1/10$ )	Όχι συχνές ( $\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$ )	Σπάνιες ( $\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$ )	Μη γνωστές
Έρευνες	<ul style="list-style-type: none"> <li>Αύξηση του σωματικού βάρους<sup>1</sup></li> </ul>				
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος					<ul style="list-style-type: none"> <li>Καταστολή του μυελού των οστών (κοκκιοκυτταροπενία, ακοκκιοκυτταραιμία, απλαστική αναιμία, θρομβοκυττοπενία)</li> <li>Ηωσινοφιλία</li> </ul>
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	<ul style="list-style-type: none"> <li>Υπνηλία<sup>1,4</sup></li> <li>Καταστολή<sup>1,4</sup></li> <li>Κεφαλαγία<sup>2</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Λήθαργος<sup>1</sup></li> <li>Ζάλη</li> <li>Τρόμος</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Παραίσθησις<sup>2</sup></li> <li>Σύνδρομο</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Μυοκλονίες</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Σπασμοί (προσβολές)</li> <li>Σεροτονινεργικό σύνδρομο</li> <li>Παραίσθησια στοματική</li> </ul>

			<p>μ ο ς</p>	<p>ο μ ο α ν ή σ υ χ ω ν π ο σ ών ν σ υ γ κ ο π ή</p>	
<p>Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ξηροστομία</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ναυτία<sup>3</sup></li> <li>• Διάρροια<sup>2</sup></li> <li>• Έμετος<sup>2</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Στοιματική κήλη</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Στοιματική κήλη υπαρθηρία</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Οίδημα στόματος</li> </ul>
<p>Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού</p>		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Εξάνθημα<sup>2</sup></li> </ul>			



<p><b>Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού</b></p>		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Αρθραλγία</li> <li>• Μυαλγία</li> <li>• Οσφυαλγία<sup>1</sup></li> </ul>			
<p><b>Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Αύξηση της όρεξης<sup>1</sup></li> </ul>				<ul style="list-style-type: none"> <li>• Υπονατριαιμία</li> </ul>
<p><b>Αγγειακές διαταραχές</b></p>		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ορθοστατική υπόταση<sup>2</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Υπέρταση<sup>2</sup></li> </ul>		
<p><b>Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης</b></p>		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Περιφερικό</li> </ul>			

		<ul style="list-style-type: none"> <li>ο ί δ η μ α <sup>1</sup></li> <li>Κ ό π ω σ η</li> </ul>			
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων				<ul style="list-style-type: none"> <li>Ανυψώσεις των τρανσαμινασών στο πλάσμα</li> </ul>	
Ψυχιατρικές διαταραχές		<ul style="list-style-type: none"> <li>Α ν ώ μ α λ α ό ν ε ι ρ α σ μ ο ύ γ χ υ σ η</li> <li>Ν ε υ ρ ι κ ό τ η τ α <sup>2</sup></li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>Εφιάλτες<sup>2</sup></li> <li>Μανία</li> <li>Διέγερση<sup>2</sup></li> <li>Παραισθήσεις</li> <li>Ψυχοκινητική ανησυχία συμπτ. Ακαθήςσία, υπερκινητικότητα)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Αυτοκτονικός ιδεασμός<sup>6</sup></li> <li>Αυτοκτονική συμπεριφορά<sup>6</sup></li> </ul>

			<ul style="list-style-type: none"> <li>• A Ü π ν ί α 3 · 5</li> </ul>		
<b>Διαταραχές του ενδοκρινικού συστήματος</b>					<ul style="list-style-type: none"> <li>• Μη φυσιολογική έκκριση της αντιδιουρητικής ορμόνης</li> </ul>

<sup>1</sup> Στις κλινικές μελέτες αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρουσιάστηκαν στατιστικώς σημαντικά συχνότερα κατά τη θεραπεία με τη μιρταζαπίνη από ότι με το εικονικό φάρμακο.

<sup>2</sup> Στις κλινικές μελέτες αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρουσιάστηκαν συχνότερα κατά τη θεραπεία με τη μιρταζαπίνη από ότι με το εικονικό φάρμακο, όχι όμως στατιστικώς σημαντικά συχνότερα.

<sup>3</sup> Στις κλινικές μελέτες αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρουσιάστηκαν στατιστικώς σημαντικά συχνότερα κατά τη θεραπεία με το εικονικό φάρμακο από ότι με τη μιρταζαπίνη.

<sup>4</sup> Σημείωση: η μείωση της δόσης γενικά δεν οδηγεί σε λιγότερη υπνηλία/καταστολή αλλά μπορεί να θέσει σε κίνδυνο την αντικαταθλιπτική αποτελεσματικότητα.

<sup>5</sup> Κατά τη διάρκεια θεραπείας με αντικαταθλιπτικά γενικότερα, το άγχος και η αϋπνία (τα οποία μπορεί να είναι και συμπτώματα της κατάθλιψης) μπορεί να εμφανιστούν ή να επιδεινωθούν.

Σε αγωγή με μιρταζαπίνη έχει αναφερθεί η εμφάνιση ή η επιδείνωση του άγχους και της αϋπνίας.

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

Σε εργαστηριακές εξετάσεις στις κλινικές μελέτες παρατηρήθηκαν παροδικές αυξήσεις στις τρανσαμινάσες και στη γάμμα-γλουταμυλτρανσφεράση (ωστόσο σχετιζόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες δεν έχουν αναφερθεί στατιστικώς σημαντικά συχνότερα με τη μιρταζαπίνη από ότι με το εικονικό φάρμακο).

#### **4.9Υπερδοσολογία**

Η παρούσα εμπειρία σε περιπτώσεις υπερδοσολογίας μόνο με μιρταζαπίνη υποδηλώνει ότι τα συμπτώματα είναι συνήθως ήπια. Καταστολή του κεντρικού νευρικού συστήματος συνοδευόμενη από αποπροσανατολισμό και παρατεταμένη κατασταλτική δράση 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 τις θεραπευτικές, ιδιαίτερα σε περιπτώσεις μεικτών υπερδοσολογήσεων.

Σε περιπτώσεις υπερδοσολόγησης θα πρέπει να χορηγείται κατάλληλη συμπτωματική και υποστηρικτική αγωγή των ζωτικών λειτουργιών. Επίσης η χορήγηση ενεργού άνθρακα ή πλύση στομάχου πρέπει να εξετάζονται.

#### **5.ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ**

### **5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες**

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντικαταθλιπτικό, Κωδικός ATC: N06AX11

Η μιρταζαπίνη είναι ένας κεντρικά δρών ανταγωνιστής των  $\alpha_2$  προσυναπτικών υποδοχέων, ο οποίος αυξάνει την κεντρική νοραδρενεργική και σεροτονινεργική νευρομεταβίβαση. Η ενίσχυση της σεροτονινεργικής νευρομεταβίβασης διενεργείται ειδικά μέσα των 5-HT<sub>1</sub> υποδοχέων καθ' όσον οι υποδοχείς 5-HT<sub>2</sub> και 5-HT<sub>3</sub> αποκλείονται από τη μιρταζαπίνη. Αμφότερα τα εναντιομερή της μιρταζαπίνης θεωρείται ότι συμβάλουν στην αντικαταθλιπτική δράση, το S(+) εναντιομερές αποκλείοντας τους  $\alpha_2$  και τους 5-HT<sub>2</sub> υποδοχείς και το R(-) εναντιομερές αποκλείοντας τους 5-HT<sub>3</sub> υποδοχείς.

Η ιδιότητα της μιρταζαπίνης να ανταγωνίζεται τους H<sub>1</sub> υποδοχείς της ισταμίνης συσχετίζεται με την κατασταλτική δράση της. Πρακτικά στερείται αντιχολινεργικής δράσης και σε θεραπευτικές δόσεις δεν έχει πρακτικά επίδραση στο καρδιαγγειακό σύστημα.

### **5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες**

Μετά την από του στόματος χορήγηση του φαρμάκου, η δραστική ουσία μιρταζαπίνη, απορροφάται γρήγορα και σε μεγάλο βαθμό (η βιοδιαθεσιμότητα είναι ≈50%) φθάνοντας τα μέγιστα επίπεδα στο πλάσμα σε 2 περίπου ώρες. Η δέσμευση της μιρταζαπίνης από τις πρωτεΐνες του πλάσματος είναι περίπου 85%. Ο μέσος χρόνος ημισείας ζωής της αποβολής είναι 20-40 ώρες: μεγαλύτεροι χρόνοι ημισείας ζωής ως και 65 ώρες, έχουν βρεθεί περιστασιακά καθώς και μικρότεροι χρόνοι ημισείας ζωής, ειδικά σε νέους άνδρες. Ο χρόνος ημισείας ζωής της αποβολής είναι τέτοιος που να δικαιολογεί εφάπαξ ημερήσιες δόσεις. Η σταθεροποιημένη κατάσταση επιτυγχάνεται μετά από 3-4 ημέρες θεραπείας, μετά από τις οποίες δεν παρατηρείται περαιτέρω συσσώρευση. Η μιρταζαπίνη παρουσιάζει γραμμική φαρμακοκινητική εντός των ορίων της συνιστώμενης δόσης. Η λήψη τροφής δεν επηρεάζει τη φαρμακοκινητική της μιρταζαπίνης.

Η μιρταζαπίνη μεταβολίζεται ευρέως και απομακρύνεται μέσω των ούρων και των κοπράνων σε λίγες ημέρες. Οι κύριες μεταβολικές οδοί είναι η απομεθυλίωση και η οξειδωση, που ακολουθούνται από σύζευξη. In vitro στοιχεία από μικροσώματα 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 εμφανίζει το ίδιο φαρμακοκινητικό προφίλ με την αρχική ουσία.

Η κάθαρση της μιρταζαπίνης μπορεί να μειωθεί επί νεφρικής ή ηπατικής ανεπάρκειας.

### **5.3 Προκλινικά στοιχεία για την ασφάλεια**

Προκλινικά δεδομένα βασισμένα σε καθιερωμένες μελέτες για τη φαρμακολογική ασφάλεια, την τοξικότητα επαναλαμβανόμενης δόσης, την καρκινογένεση ή τη γονιδοτοξικότητα δεν αποκάλυψαν κάποιο ιδιαίτερο κίνδυνο για τους ανθρώπους. Σε μελέτες για την τοξικότητα στην αναπαραγωγή σε αρουραίους και κουνέλια δεν παρατηρήθηκαν τερατογενετικές επιδράσεις. Έκθεση σε διπλάσια δόση από τη μέγιστη θεραπευτική στους ανθρώπους έδειξε αύξηση στην απώλεια μετά την εμφώλευση, μείωση του βάρους των νεογέννητων κουταβιών και μείωση στο δείκτη επιβίωσης νεογέννητων αρουραίων στις τρεις πρώτες ημέρες του θηλασμού. Η μιρταζαπίνη δεν είναι γονιδοτοξική 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 χαρακτηριστικό του είδους, απόρροια μη γονιδιοτοξικών αντιδράσεων που σχετίζονται με μακράς διάρκειας θεραπεία με υψηλές δόσεις επαγωγέων των ηπατικών ενζύμων.

## **6.ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

### **6.1Κατάλογος εκδόχων**

Πυρήνας δισκίου:

Lactose monohydrate  
Pregelatinised maize starch  
Silica colloidal anhydrous  
Croscarmellose sodium  
Magnesium stearate

Επικάλυψη δισκίου:

Hypromellose  
Titanium dioxide (E 171)  
Macrogol/PEG 8000  
Iron oxide yellow (E 172) (μόνο για τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία των 15 και 30 mg)  
Iron oxide red (E 172) (μόνο για τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία των 15 και 30 mg)

### **6.2Ασυμβατότητες**

Δεν εφαρμόζεται.

### **6.3Διάρκεια ζωής**

36 μήνες για προϊόν διατηρημένο σύμφωνα με τις οδηγίες.

### **6.4Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος**

Να μη φυλάσσεται σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 25°C.  
Φυλάσσεται μακριά από τα παιδιά.

### **6.5Φύση και συστατικά του περιέκτη**

Χάρτινο κουτί που περιέχει 30 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία σε κυψέλες Al/PVC και φύλλο οδηγιών χρήσης.

### **6.6Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός**

Καμία ειδική υποχρέωση.

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

TARGKET ΦΑΡΜΑ, Μενάνδρου 54, 104 31 Αθήνα, Τηλ.: 210 5224830, Φαξ: 210 5224838,  
Email: [info@targetpharma.gr](mailto:info@targetpharma.gr), <http://www.targetpharma.gr>

## **8.ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Saxib® 15 mg: 21351/19-03-2009  
Saxib® 30 mg: 21352/19-03-2009  
Saxib® 45 mg: 21353/19-03-2009

**9.ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**  
19-03-2009

**10.ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**  
30 Ιουνίου 2011.