
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

MIRTAPIL

Πόσιμο διάλυμα, mirtazapine, 15 mg/ml

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ:

Mirtapil .

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ:

1 ml του πόσιμου διαλύματος MIRTAPIL περιέχει 15 mg mirtazapine.

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

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ:

Πόσιμο διάλυμα.

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. Η 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 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.

Παιδιά και έφηβοι κάτω των 18 ετών:

Το MIRTAPIL 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 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 ανεπάρκεια:

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

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

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

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 4.4.).

4.4. Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση:

Χορήγηση σε παιδιά και εφήβους κάτω των 18 ετών:

Το MIRTAPIL 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 επιθετική συμπεριφορά (κυρίως επιθετικότητα, εναντιωτική 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 τη σωματική τους ανάπτυξη, την ωρίμανση, 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. 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 σημαντικού βαθμού αυτοκτονικό ιδεασμό πριν την έναρξη της θεραπείας, είναι γνωστό ότι διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο αυτοκτονικών σκέψεων ή αποπειρών αυτοκτονίας και γι' αυτό θα πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Μία μετανάλυση 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 οποιοσδήποτε 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 ποσότητα του πόσιμου διαλύματος MIRTAPIL 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 MIRTAPIL. Αναστρέψιμη ακοκκιοκυτταραιμία παρατηρήθηκε σε σπάνιες περιπτώσεις κατά τη διεξαγωγή των κλινικών μελετών με το MIRTAPIL. Στην περίοδο μετά την κυκλοφορία του MIRTAPIL πολύ σπάνια έχουν αναφερθεί περιπτώσεις ακοκκιοκυτταραιμίας, οι περισσότερες αναστρέψιμες αλλά και μερικές θανατηφόρες. Οι θανατηφόρες περιπτώσεις αφορούσαν κυρίως ασθενείς με ηλικία άνω των 65. Ο γιατρός πρέπει να ερευνά συμπτώματα όπως πυρετός, πονόλαιμος, στοματίτιδα ή άλλα συμπτώματα που υποδηλώνουν λοίμωξη. Αν εμφανιστούν τέτοια συμπτώματα, η αγωγή πρέπει να διακόπτεται και να διεξάγεται αιματολογικός έλεγχος.

Ίκτερος:

Η αγωγή θα πρέπει να διακόπτεται εάν παρουσιαστεί 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 MIRTAPIL θα πρέπει να ξενικά 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 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 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 μια εφάπαξ από του στόματος δόση 15 mg μιρταζαπίνης, σε ασθενείς με μέτρια (κάθαρση κρεατινίνης <40 ml/min) έως σοβαρή (κάθαρση κρεατινίνης ≤10 ml/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% αντίστοιχως. Καμιά σημαντική διαφορά δε βρέθηκε σε ασθενείς με ήπια νεφρική ανεπάρκεια (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 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 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 όταν κάποιος ασθενής 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 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 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 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, πιθανότατα 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 συγχρηγούνται 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 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 MIRTAPIL (βλέπε παράγραφο 4.8.).

Ηλικιωμένοι ασθενείς:

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 παρατηρήθηκαν περισσότερες 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 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, 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 το κατευναστικό αποτέλεσμα του οινόπνεύματος στο κεντρικό νευρικό σύστημα. Για το λόγο αυτό οι ασθενείς πρέπει να συμβουλευούνται να αποφεύγουν τα οινόπνευματώδη 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 με υψηλότερες δόσεις μιρταζαπίνης μια πιο έντονη επίδραση δε 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 τη συγκέντρωση κάτω από την καμπύλη (AUC) της μιρταζαπίνης κατά 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.

4.6. **Κύηση 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 MIRTAPIL 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 MIRTAPIL πρέπει να λαμβάνεται παίρνοντας υπόψη το όφελος του θηλασμού για το παιδί και το όφελος της θεραπείας με MIRTAPIL για τη γυναίκα.

4.7. **Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών:**

Το MIRTAPIL έχει μικρή έως μέτρια απόδοση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών. Το MIRTAPIL 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.

4.8. **Ανεπιθύμητες ενέργειες:**

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

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρονται πιο συχνά, συμβαίνουν σε περισσότερο από το 5% των ασθενών που λαμβάνουν MIRTAPIL και συμμετέχουν στις τυχαίοποιημένες 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 τυχαίοποιημένες ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο κλινικές μελέτες σε ασθενείς (συμπεριλαμβανομένων και άλλων ενδείξεων εκτός από διαταραχές μείζονος κατάθλιψης) έχουν αξιολογηθεί για τις ανεπιθύμητες ενέργειες του MIRTAPIL. 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 λάμβαναν 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 MIRTAPIL απ' 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 του MIRTAPIL.

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)	Μη γνωστές
<i>Έρευνες</i>	<ul style="list-style-type: none"> Αύξηση του σωματικού βάρους¹ 				
<i>Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος</i>					<ul style="list-style-type: none"> Καταστολή του μυελού των οστών (κοκκιοκυταροπενία, ακοκκιοκυταροπενία, απλαστική αναιμία, θρομβοκυττοπενία) Ηωσινοφιλία
<i>Διαταραχές του νευρικού συστήματος</i>	<ul style="list-style-type: none"> Υπνηλία^{1,4} Καταστολή^{1,4} Κεφαλαλγία² 	<ul style="list-style-type: none"> Λήθαργος¹ Ζάλη Τρόμος 	<ul style="list-style-type: none"> Παραίσθησία² Σύνδρομο ανήσυχων ποδών Συγκοπή 	<ul style="list-style-type: none"> Μυοκλονίες 	<ul style="list-style-type: none"> Σπασμοί (προσβολές) Σεροτονινεργικό σύνδρομο Παραίσθησία στοματική
<i>Διαταραχές του γαστρεντερικού</i>	<ul style="list-style-type: none"> Ξηροστομία 	<ul style="list-style-type: none"> Ναυτία³ Διάρροια² Έμετος² 	<ul style="list-style-type: none"> Στοματική υπαισθησία 		<ul style="list-style-type: none"> Οίδημα στόματος
<i>Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού</i>		<ul style="list-style-type: none"> Εξάνθημα² 			
<i>Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού</i>		<ul style="list-style-type: none"> Αρθραλγία Μυαλγία Οσφυαλγία¹ 			
<i>Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης</i>	<ul style="list-style-type: none"> Αύξηση της όρεξης¹ 				<ul style="list-style-type: none"> Υπονατρίαιμία
<i>Αγγειακές διαταραχές</i>		<ul style="list-style-type: none"> Ορθοστατική υπόταση 	<ul style="list-style-type: none"> Υπόταση² 		
<i>Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης</i>		<ul style="list-style-type: none"> Περιφερικό οίδημα¹ 			
<i>Διαταραχές του</i>				<ul style="list-style-type: none"> Ανυψώσ 	

<i>ήπατος και των χοληφόρων</i>				εις των τρανσαμινασών στο πλάσμα	
Ψυχιατρικές διαταραχές		<ul style="list-style-type: none"> • Ανώμαλα όνειρα • Σύγχυση • Νευρικότητα^{2,5} • Αϋπνία^{3,5} 	<ul style="list-style-type: none"> • Εφιάλτες² • Μανία • Διέγερση² • Παραισθήσεις • Ψυχοκινητική ανησυχία (συμπ. Ακαθυσία, υπερκινητικότητα) 		<ul style="list-style-type: none"> • Αυτοκτονικός ιδεασμός⁶ Αυτοκτονική συμπεριφορά ⁶
Διαταραχές του ενδοκρινικού συστήματος					<ul style="list-style-type: none"> • Μη φυσιολογική έκκριση της αντι-διουρητικής ορμόνης

¹Στις κλινικές μελέτες αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρουσιάστηκαν στατιστικώς σημαντικά συχνότερα κατά τη θεραπεία με μιρταζαπίνη απ' ότι με το εικονικό φάρμακο.

²Στις κλινικές μελέτες αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρουσιάστηκαν συχνότερα κατά τη θεραπεία με μιρταζαπίνη απ' ότι με το εικονικό φάρμακο, όχι όμως στατιστικώς σημαντικά συχνότερα.

³Στις κλινικές μελέτες αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρουσιάστηκαν στατιστικώς σημαντικά συχνότερα κατά τη θεραπεία με το εικονικό φάρμακο απ' ότι με μιρταζαπίνη.

⁴Σημείωση: 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.)

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 μιρταζαπίνη απ' ότι με το εικονικό φάρμακο.

4.9. Υπερδοσολογία :

Η παρούσα εμπειρία σε περιπτώσεις υπερδοσολογίας μόνο με MIRTAPIL 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 ομάδα: Αντικαταθλιπτικό. Κωδικός ATC: N06AX11.

Η μιρταζαπίνη είναι ένας κεντρικά δρών ανταγωνιστής των α_2 προσυναπτικών υποδοχέων, ο οποίος αυξάνει την κεντρική νοραδρενεργική και σεροτονινεργική νευρομεταβίβαση. Η ενίσχυση της σεροτονινεργικής νευρομεταβίβασης 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.

Η ιδιότητα της μιρταζαπίνης να ανταγωνίζεται τους H₁ 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 MIRTAPIL, η δραστική ουσία μιρταζαπίνη, απορροφάται γρήγορα και σε μεγάλο βαθμό (η βιοδιαθεσιμότητα είναι ≈50%), φθάνοντας τα μέγιστα επίπεδα στο πλάσμα σε περίπου 1 ώρα. 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 8-ύδροξυ 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 δεδομένα για την ασφάλεια:

Προκλινικά δεδομένα βασισμένα σε καθιερωμένες μελέτες για τη φαρμακολογική ασφάλεια, την τοξικότητα επαναλαμβανόμενης δόσης, την καρκινογένεση ή την 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 ήταν γονιδοτοξική σε μια σειρά από δοκιμασίες για γονιδιακή μετάλλαξη, χρωμοσωμική βλάβη και βλάβη στο DNA. Όγκοι του θυρεοειδούς αδένα 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 γονιδοτοξικών αντιδράσεων που σχετίζονται με μακράς διάρκειας 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 75ml και βαθμολογημένη πιπέτα σύριγγα σε ml.

6.6. Οδηγίες χρήσης/χειρισμού:

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.

6.7. Κάτοχος της Άδειας Κυκλοφορίας:

Σ.Μ. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΠΡΟΪΟΝΤΑ ΕΠΕ, Αγ. Όρους 43-45, Πειραιάς, Τ.Κ. 185 45,
τηλ. 210 4284211

7. **ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ:**
8. **ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ:**
9. **ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΤΗΣ (ΜΕΡΙΚΗΣ) ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ:**