ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. **ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

 MIRTAZAPINE/MYLAN 30 mg Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

1. **ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ**

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 30 mg μιρταζαπίνης.

Έκδοχα με γνωστές δράσεις:

Κάθε δισκίο περιέχει 226,5 mg λακτόζης άνυδρης και 1,8 mg λακτόζης μονοϋδρικής.

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

**3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ**

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο.

Αμφίκυρτο, ανοιχτού κίτρινου χρώματος επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο, το οποίο φέρει ανάγλυφα τα διακριτικά “MR διαχωριστική γραμμή 30” στη μια πλευρά και “G” στην άλλη.

Η εγκοπή χρησιμεύει μόνο για να διευκολύνει τη θραύση του δισκίου και την κατάποσή του και όχι για τον διαχωρισμό σε ίσες δόσεις.

**4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

**4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις**

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 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. Αν δεν επιτευχθεί θετική ανταπόκριση σε διάστημα άλλων 2-4 εβδομάδων, τότε η αγωγή πρέπει να διακόπτεται.

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 (βλ. παράγραφο 4.4).

*Υπερήλικες*

Η συνιστώμενη δόση είναι η ίδια με αυτή των ενηλίκων. Στους υπερήλικες, η αύξηση της δόσης πρέπει να γίνεται κάτω από στενή παρακολούθηση ώστε να επιτευχθεί ικανοποιητική απόκριση στη θεραπεία με ασφαλή τρόπο.

*Παιδιατρικός πληθυσμός*

Η μιρταζαπίνη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε παιδιά και εφήβους κάτω των 18 ετών, επειδή δεν καταδείχτηκε αποτελεσματικότητα σε δύο βραχυχρόνιες κλινικές μελέτες (βλ. παράγραφο 5.1) και λόγω ζητημάτων ασφαλείας (βλ. παραγράφους 4.4, 4.8 και 5.1).

*Ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία*

Η κάθαρση της μιρταζαπίνης μπορεί να επιβραδυνθεί σε ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση της κρεατινίνης <40 ml/min). Αυτό πρέπει να λαμβάνεται υπ' όψη όταν η μιρταζαπίνη πρόκειται να συνταγογραφηθεί σε αυτή την κατηγορία ασθενών (βλ. παράγραφο 4.4).

*Ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία*

Η κάθαρση της μιρταζαπίνης μπορεί να επιβραδυνθεί σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία. Αυτό πρέπει να λαμβάνεται υπ' όψη όταν η μιρταζαπίνη πρόκειται να συνταγογραφηθεί σε αυτή την κατηγορία ασθενών, ειδικά σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία, καθώς δεν υπάρχουν μελέτες σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 4.4).

Τρόπος χορήγησης

Επειδή η ημίσεια ζωή της αποβολής της μιρταζαπίνης είναι 20 - 40 ώρες, η μιρταζαπίνη είναι κατάλληλη για άπαξ ημερήσια χορήγηση. Ενδείκνυται να χορηγείται ως μία εφάπαξ βραδινή δόση, πριν από την ώρα της βραδινής κατάκλισης.

Η μιρταζαπίνη μπορεί επίσης να χορηγηθεί σε δύο ισομερώς κατανεμημένες δόσεις (μία φορά το πρωί και μία φορά το βράδυ, ενώ η υψηλότερη δόση πρέπει να λαμβάνεται το βράδυ).

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

**4.3 Αντενδείξεις**

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

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

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

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η μιρταζαπίνη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται στην θεραπευτική αγωγή παιδιών και εφήβων ηλικίας κάτω των 18 ετών.

Κατά τη διάρκεια κλινικών μελετών έχουν παρατηρηθεί συχνότερα αυτοκτονική συμπεριφορά (απόπειρες αυτοκτονίας και αυτοκτονικές σκέψεις) και εχθρότητα (κυρίως επιθετικότητα, εναντιωτική συμπεριφορά και θυμός) σε παιδιά και σε εφήβους που έλαβαν θεραπεία με αντικαταθλιπτικά, σε σύγκριση με τα παιδιά και τους εφήβους που έλαβαν το εικονικό φάρμακο (placebo). Εάν ωστόσο, λόγω κλινικής αναγκαιότητας, ληφθεί η απόφαση να ακολουθηθεί η θεραπευτική αγωγή, ο ασθενής θα πρέπει να παρακολουθείται με προσοχή για τυχόν εμφάνιση αυτοκτονικών συμπτωμάτων. Επιπρόσθετα, υπάρχει έλλειψη δεδομένων ασφαλείας από μακροχρόνια χρήση σε παιδιά και σε εφήβους αναφορικά με την ανάπτυξη, την ωρίμανση και τη νοητική ανάπτυξη, καθώς και την ανάπτυξη της συμπεριφοράς.

Αυτοκτονία/ αυτοκτονικές σκέψεις ή κλινική επιδείνωση

Η κατάθλιψη συνδέεται με έναν αυξημένο κίνδυνο αυτοκτονικών σκέψεων, αυτοτραυματισμού και αυτοκτονίας (συμβάντα σχετικά με αυτοκτονία). Αυτός ο κίνδυνος παραμένει μέχρις ότου παρουσιαστεί σημαντική ύφεση των συμπτωμάτων. Καθώς η βελτίωση μπορεί να μην παρουσιαστεί κατά τις πρώτες εβδομάδες της θεραπείας ή και περισσότερο, οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά μέχρι ότου παρουσιαστεί μία τέτοια βελτίωση. Η κλινική εμπειρία είναι ότι γενικά ο κίνδυνος αυτοκτονίας μπορεί να αυξηθεί στα πρώτα στάδια της ανάρρωσης.

Ασθενείς με ιστορικό συμβάντων σχετικών με αυτοκτονία ή εκείνοι που εμφανίζουν σε σημαντικό βαθμό αυτοκτονικό ιδεασμό πριν την έναρξη της αγωγής είναι γνωστό ότι βρίσκονται σε μεγαλύτερο κίνδυνο για αυτοκτονικές σκέψεις ή απόπειρες αυτοκτονίας, και θα πρέπει να παρακολουθούνται με προσοχή κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Μία μετα-ανάλυση ελεγχόμενων με εικονικό φάρμακο κλινικών μελετών αντικαταθλιπτικών φαρμάκων σε ενήλικες με ψυχιατρικές διαταραχές έδειξε ένα μεγαλύτερο κίνδυνο αυτοκτονικής συμπεριφοράς με αντικαταθλιπτικά συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο σε ασθενείς κάτω των 25 ετών.

Στενή επίβλεψη των ασθενών και ιδιαίτερα εκείνων με μεγαλύτερο κίνδυνο θα πρέπει να συνοδεύει τη θεραπεία με τα αντικαταθλιπτικά, ειδικά στην αρχική φάση της αγωγής και μετά από αλλαγές δόσεων. Οι ασθενείς (και όσοι φροντίζουν τους ασθενείς) πρέπει να έχουν προειδοποιηθεί για την ανάγκη παρακολούθησης κάθε ενδεχόμενης κλινικής επιδείνωσης, αυτοκτονικής συμπεριφοράς ή αυτοκτονικών σκέψεων και ασυνήθιστων αλλαγών στη συμπεριφορά και να αναζητούν αμέσως ιατρική συμβουλή εάν εμφανιστούν τέτοια συμπτώματα.

Αναφορικά με την πιθανότητα αυτοκτονίας, ιδιαίτερα κατά την έναρξη της θεραπείας, μόνο μία περιορισμένη ποσότητα μιρταζαπίνης θα πρέπει να δίδεται στους ασθενείς στα πλαίσια της ορθής αντιμετώπισης των ασθενών, προκειμένου να μειωθεί ο κίνδυνος υπερδοσολογίας.

Καταστολή του μυελού των οστών

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με μιρταζαπίνη έχει αναφερθεί καταστολή του μυελού των οστών που συνήθως εμφανίζεται ως κοκκιοκυτταροπενία ή ακοκκιοκυτταραιμία. Αντιστρεπτή ακοκκιοκυτταραιμία έχει επίσης αναφερθεί σπάνια σε κλινικές μελέτες με 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 κυρίως σε ασθενείς με ηλικία άνω των 65. Ο γιατρός θα πρέπει να είναι σε εγρήγορση για τον εντοπισμό συμπτωμάτων όπως είναι ο πυρετός, η κυνάγχη, η στοματίτιδα ή άλλα σημεία λοίμωξης. Σε περίπτωση που εμφανιστούν τέτοιου τύπου συμπτώματα, η θεραπεία πρέπει να διακοπεί και πρέπει να διεξαχθεί αιματολογικός έλεγχος.

Ίκτερος

Η αγωγή πρέπει να διακόπτεται εάν εμφανιστεί ίκτερος.

Καταστάσεις που χρειάζονται παρακολούθηση

Απαιτείται προσεκτική δοσολόγηση, καθώς και τακτική και στενή παρακολούθηση των ασθενών 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, η μιρταζαπίνη 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 δυσλειτουργία: Μετά από μια εφάπαξ από του στόματος δόση 15 mg μιρταζαπίνης, η κάθαρση της μιρταζαπίνης είχε κατά προσέγγιση μειωθεί κατά 35% σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια ηπατική δυσλειτουργία, σε σύγκριση με ασθενείς με φυσιολογική ηπατική λειτουργία. Η μέση συγκέντρωση της μιρταζαπίνης στο πλάσμα είχε αυξηθεί περίπου κατά 55%.

- νεφρική δυσλειτουργία: Μετά από μια εφάπαξ από του στόματος δόση 15 mg μιρταζαπίνης, σε ασθενείς με μέτρια (κάθαρση κρεατινίνης <40 ml/min) και σοβαρή (κάθαρση κρεατινίνης ≤ 10 ml/min) νεφρική δυσλειτουργία, η κάθαρση της μιρταζαπίνης μειώθηκε περίπου κατά 30 % και 50 % αντίστοιχα, σε σύγκριση με ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία. Η μέση συγκέντρωση της μιρταζαπίνης στο πλάσμα είχε αυξηθεί κατά περίπου 55 % και 115 % αντιστοίχως. 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 η συγχορήγηση με άλλα φάρμακα θα πρέπει να γίνεται με προσοχή.

- χαμηλή αρτηριακή πίεση

* σακχαρώδη διαβήτη: Σε ασθενείς με διαβήτη, τα αντικαταθλιπτικά μπορεί να μεταβάλλουν το γλυκαιμικό έλεγχο. Η ινσουλίνη και/ή η δοσολογία των από του στόματος υπογλυκαιμικών παραγόντων μπορεί να χρειαστεί να προσαρμοστεί και συστήνεται στενή παρακολούθηση.

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

- τα ψυχωσικά συμπτώματα μπορεί να επιδεινωθούν όταν χορηγούνται αντικαταθλιπτικά σε ασθενείς με σχιζοφρένεια ή άλλες ψυχωσικές διαταραχές. Οι παρανοϊκές σκέψεις μπορεί να ενταθούν.

- όταν αντιμετωπίζεται θεραπευτικά η καταθλιπτική φάση της διπολικής διαταραχής, η νόσος 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 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, η κεφαλαλγία και η ναυτία αναφέρονται πιο συχνά. Παρ’ ότι έχουν αναφερθεί ως συμπτώματα απόσυρσης, θα πρέπει να γίνει αντιληπτό ότι αυτά τα συμπτώματα μπορεί να σχετίζονται με την υποκείμενη νόσο. Όπως συστήνεται στην παράγραφο 4.2, είναι προτιμότερο να διακόπτεται σταδιακά η αγωγή με τη μιρταζαπίνη.
* 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 (αν και υπάρχει μικρή πιθανότητα προβλημάτων με τη μιρταζαπίνη εξαιτίας της πολύ ασθενούς αντιχολινεργικής δράσης της).

- 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 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.

- Παράταση του διαστήματος QT: Έχουν αναφερθεί με χρήση μετά από την κυκλοφορία της μιρταζαπίνης περιστατικά παράτασης του διαστήματος QT, κοιλιακής ταχυκαρδίας δίκην ριπιδίου (torsades de pointes), κοιλιακή ταχυκαρδία και αιφνίδιος θάνατος. Οι αναφορές στην πλειονότητά τους συνδέονταν με υπερδοσολογία ή με ασθενείς που είχαν άλλους παράγοντες κινδύνου για παράταση του διαστήματος QT, περιλαμβανομένης της ταυτόχρονης χρήσης φαρμάκων που παρατείνουν το QTc (βλ. παράγραφο 4.5 και παράγραφο 4.9). Θα πρέπει να επιδεικνύεται προσοχή όταν η μιρταζαπίνη χορηγείται σε ασθενείς με διαγνωσμένη καρδιαγγειακή νόσο ή οικογενειακό ιστορικό παράτασης του διαστήματος QT, καθώς και κατά την ταυτόχρονη χρήση με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που θεωρείται ότι παρατείνουν το διάστημα QTc.

Υπονατριαιμία

Υπονατριαιμία, πιθανότατα εξαιτίας της απρόσφορης 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 είναι οι ηλικιωμένοι ασθενείς ή οι ασθενείς στους οποίους συγχορηγούνται φάρμακα τα οποία είναι γνωστό ότι προκαλούν υπονατριαιμία.

Σεροτονινεργικό σύνδρομο

Αλληλεπίδραση με σεροτονινεργικές δραστικές ουσίες: σεροτονινεργικό σύνδρομο μπορεί να εμφανιστεί όταν εκλεκτικοί αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης (SSRIs) χρησιμοποιούνται σε συνδυασμό με άλλες σεροτονινεργικές δραστικές ουσίες (βλ. παράγραφο 4.5). Τα συμπτώματα του σεροτονινεργικού συνδρόμου μπορεί να είναι υπερθερμία, δυσκαμψία, μυόκλωνος, αστάθεια του αυτόνομου νευρικού συστήματος με πιθανές ταχείες διακυμάνσεις των ζωτικών σημείων, αλλαγή της νοητικής κατάστασης που περιλαμβάνει σύγχυση, ευερεθιστότητα και με μεγάλη διέγερση που εξελίσσεται σε παραλήρημα και κώμα. Συνιστάται προσοχή και απαιτείται στενότερη κλινική παρακολούθηση όταν αυτές οι δραστικές ουσίες λαμβάνονται σε συνδυασμό με μιρταζαπίνη. Η θεραπεία με τη μιρταζαπίνη θα πρέπει να διακόπτεται εάν σημειωθούν τα παραπάνω συμβάντα και θα πρέπει 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 μιρταζαπίνη (βλ. παράγραφο 4.8).

Υπερήλικες

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

Λακτόζη

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει λακτόζη. Ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, ανεπάρκειας Lapp λακτάσης ή δυσαπορρόφησης γλυκόζης - γαλακτόζης δεν θα πρέπει να λαμβάνουν αυτό το φαρμακευτικό προϊόν.

**4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

Φαρμακοδυναμικές αλληλεπιδράσεις

Η μιρταζαπίνη δεν πρέπει να χορηγείται ταυτόχρονα με αναστολείς ΜΑΟ ή εντός δύο εβδομάδων μετά από τη διακοπή της θεραπείας με αναστολείς ΜΑΟ. Σε αντίθετη περίπτωση, πρέπει να παρέλθει διάστημα δύο εβδομάδων πριν ο ασθενής που διέκοψε τη θεραπεία με μιρταζαπίνη λάβει θεραπεία με αναστολείς ΜΑΟ (βλ. παράγραφο 4.3).

Επιπρόσθετα, όπως και με τους SSRIs, η συγχορήγηση με άλλες σεροτονινεργικές δραστικές ουσίες (L-τριπτοφάνη, τριπτάνες, τραμαδόλη, λινεζολίδη, κυανό μεθυλενίου, SSRIs, βενλαφαξίνη, λίθιο και σκευάσματα με St. John's Wort -Hypericum perforatum-) μπορεί να οδηγήσει σε εμφάνιση σεροτονινεργικού τύπου ενεργειών (σεροτονινεργικό σύνδρομο: βλ. παράγραφο 4.4). Συνιστάται προσοχή και είναι απαραίτητη στενότερη παρακολούθηση όταν αυτές οι δραστικές ουσίες συνδυάζονται με τη μιρταζαπίνη.

Η μιρταζαπίνη μπορεί να ενισχύσει την κατασταλτική δράση των βενζοδιαζεπινών και των άλλων κατασταλτικών φαρμάκων (πιο συγκεκριμένα των περισσότερων αντιψυχωσικών, αντιϊσταμινικών Η1 ανταγωνιστών και των οπιοειδών). Απαιτείται προσοχή όταν αυτά τα φαρμακευτικά προϊόντα συνταγογραφούνται μαζί με μιρταζαπίνη.

Η μιρταζαπίνη μπορεί να ενισχύσει την κατασταλτική δράση του οινοπνεύματος στο ΚΝΣ. Πρέπει να συστήνεται στους ασθενείς να αποφεύγουν τη χρήση οινοπνευματωδών ποτών όσο λαμβάνουν μιρταζαπίνη.

Χορήγηση μιρταζαπίνης εφάπαξ ημερησίως σε δόση 30 mg προκάλεσε μικρή αλλά στατιστικά σημαντική αύξηση του INR σε άτομα που ελάμβαναν βαρφαρίνη. Καθώς με υψηλότερες δόσεις μιρταζαπίνης δεν μπορεί να αποκλειστεί μια πιο έντονη επίδραση, συστήνεται να παρακολουθείται το INR σε ταυτόχρονη αγωγή βαρφαρίνης και μιρταζαπίνης.

Ο κίνδυνος παράτασης του διαστήματος QT και/ή κοιλιακών αρρυθμιών (π.χ. torsades de pointes) μπορεί να αυξηθεί από την ταυτόχρονη χρήση φαρμάκων που παρατείνουν το διάστημα QTc (π.χ. μερικά αντιψυχωσικά και αντιβιοτικά).

Φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις

Η καρβαμαζεπίνη και η φαινυτοΐνη, επαγωγείς του CYP3A4, αυξάνουν την κάθαρση της μιρταζαπίνης περίπου στο διπλάσιο, με αποτέλεσμα μείωση στη μέση συγκέντρωση της μιρταζαπίνης στο πλάσμα κατά 60% και 45%, αντίστοιχα. Όταν η καρβαμαζεπίνη ή κάποιος 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 φαρμακευτικό προϊόν αυτής της κατηγορίας, μπορεί να είναι απαραίτητο να μειωθεί η δόση της μιρταζαπίνης.

Η ταυτόχρονη χορήγηση κετοκοναζόλης, η οποία αποτελεί έναν ισχυρό αναστολέα του CYP3A4, αύξησε τα μέγιστα επίπεδα της μιρταζαπίνης στο πλάσμα και το εμβαδόν κάτω από την καμπύλη AUC της μιρταζαπίνης κατά περίπου 40% και 50%, αντίστοιχα.

Όταν χορηγηθεί ταυτόχρονα σιμετιδίνη (ασθενής αναστολέας του CYP 1A2, CYP 2D6 και CYP 3A4) και 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 αλληλεπίδρασης δεν έδειξαν σχετική φαρμακοκινητική αλληλεπίδραση κατά την ταυτόχρονη χορήγηση μιρταζαπίνης με παροξετίνη, αμιτριπτυλίνη, ρισπεριδόνη ή λίθιο.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Μελέτες αλληλεπίδρασης έχουν διεξαχθεί μόνο σε ενήλικες.

**4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία**

Εγκυμοσύνη

Περιορισμένα δεδομένα για τη χρήση της μιρταζαπίνης σε έγκυες γυναίκες δεν δείχνουν αυξημένο κίνδυνο συγγενών ανωμαλιών. Μελέτες που έγιναν σε ζώα δεν έδειξαν κλινικά σημαντική τερατογόνο δράση, αλλά παρατηρήθηκαν τοξικές επιδράσεις στην ανάπτυξη (βλ. παράγραφο 5.3).

Τα επιδημιολογικά δεδομένα υποδηλώνουν ότι η χρήση SSRIs κατά τη διάρκεια της κύησης, ιδίως στα τελευταία στάδια, ενδέχεται να αυξήσει τον κίνδυνο εμμένουσας πνευμονικής υπέρτασης του νεογνού (PPHN). Παρ’ όλο που δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες που να ερευνούν πιθανή σχέση της PPHN με τη θεραπεία με μιρταζαπίνη, ο παραπάνω δυνητικός κίνδυνος δεν μπορεί να αποκλειστεί, λαμβάνοντας υπόψη τον σχετιζόμενο μηχανισμό δράσης (αύξηση των συγκεντρώσεων σεροτονίνης).

Η χορήγηση σε εγκύους πρέπει να πραγματοποιείται με προσοχή. Εάν η μιρταζαπίνη χρησιμοποιείται μέχρι, ή λίγο πριν τον τοκετό, συνιστάται παρακολούθηση του νεογνού για ανίχνευση πιθανών συμπτωμάτων απόσυρσης.

Θηλασμός

Μελέτες σε ζώα και περιορισμένα δεδομένα από ανθρώπους έχουν δείξει απέκκριση της μιρταζαπίνης στο μητρικό γάλα σε πολύ μικρές ποσότητες. Η απόφαση για την συνέχιση/διακοπή του θηλασμού ή τη συνέχιση/διακοπή της θεραπείας με μιρταζαπίνη πρέπει να λαμβάνει υπόψιν το όφελος του θηλασμού για το παιδί και το όφελος της θεραπείας με μιρταζαπίνη για τη γυναίκα.

Γονιμότητα

Οι μη-κλινικές μελέτες αναπαραγωγικής τοξικότητας που πραγματοποιήθηκαν στα ζώα δεν έδειξαν επιδράσεις στη γονιμότητα.

**4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων**

Η μιρταζαπίνη έχει μικρή έως μέτρια επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών. Η μιρταζαπίνη μπορεί να μειώσει την ικανότητα προσοχής και τον 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 οχημάτων ή ο χειρισμός μηχανημάτων, οποιαδήποτε χρονική στιγμή εφόσον επηρεάζονται.

**4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες**

Οι καταθλιπτικοί ασθενείς εμφανίζουν σειρά συμπτωμάτων που σχετίζονται με την ίδια τη νόσο. Επομένως μερικές φορές είναι δύσκολο να προσδιοριστεί ποια συμπτώματα προκαλούνται από την ίδια τη νόσο και ποια είναι 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 (βλ. 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 μετα-ανάλυση αφορά σε 20 κλινικές μελέτες, με προγραμματισμένη διάρκεια θεραπείας μέχρι 12 εβδομάδες, με 1501 ασθενείς (134 ανθρωπο-έτη) που λάμβαναν δόσεις μιρταζαπίνης μέχρι 60 mg και με 850 ασθενείς (79 ανθρωπο-έτη) 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 σε στατιστικώς σημαντικό βαθμό συχνότερα κατά τη θεραπεία με μιρταζαπίνη απ’ ότι με το εικονικό φάρμακο, καθώς και τις ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν αυθόρμητα. Οι συχνότητες των ανεπιθύμητων ενεργειών που προέκυψαν από τις αυθόρμητες αναφορές βασίζονται στη συχνότητα με την οποία αυτά τα συμβάντα αναφέρθηκαν κατά τις κλινικές μελέτες. Οι συχνότητες των ανεπιθύμητων ενεργειών που αναφέρθηκαν αυθόρμητα και για τις οποίες δεν υπάρχει αντίστοιχη αναφορά ότι παρατηρήθηκαν στις τυχαιοποιημένες, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο κλινικές μελέτες με τη μιρταζαπίνη, κατηγοριοποιήθηκαν ως «μη γνωστές».

Πίνακας 1. Ανεπιθύμητες ενέργειες της μιρταζαπίνης

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Κατηγορία/****Οργανικό****σύστημα**  | **Πολύ συχνές** **(≥ 1/10)** | **Συχνές** **(>1/100 έως <1/10)** | Όχι συχνές**(>1/1.000 έως****<1/100)** | **Σπάνιες****(>1/10.000 έως <1/1.000)** | **Μη γνωστές** (δεν μπορούν να εκτιμηθούν από τα διαθέσιμα δεδομένα) |
| Διαταραχές τουαιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος |  |  |  |  | * Καταστολή του μυελού των οστών (κοκκιοκυτταρο-πενία, ακκοκιο-κυτταραιμία, απλαστική αναιμία και θρομβοπενία)
* Ηωσινοφιλία,
 |
| Διαταραχές τουενδοκρινικού συστήματος  |  |  |  |  | * Απρόσφορη έκκριση της αντιδιουρητικής ορμόνης
 |
| Διαταραχές τουμεταβολισμού και της θρέψης  | * Αύξηση του σωματικού βάρους1
* Αυξημένη όρεξη 1
 |  |  |  | * Υπονατριαιμία
 |
| Ψυχιατρικές διαταραχές |  | * Μη φυσιολογικά όνειρα
* Σύγχυση
* Άγχος 2,5
* Αϋπνία 3,5
 | * Εφιάλτες 2
* Mανία
* Διέγερση 2
* Ψευδαισθήσεις
* Ψυχοκινητική ανησυχία (συμπ. ακαθησίας, υπερκινησίας)
 | * Επιθετικότητα
 | * Αυτοκτονικός ιδεασμός 6
* Αυτοκτονική συμπεριφορά 6
 |
| Διαταραχές του νευρικού συστήματος | * Υπνηλία 1,4
* Καταστολή1,4
* Κεφαλαλγία2
 | * Λήθαργος 1
* Ζάλη
* Τρόμος
 | * Παραισθησία 2
* Σύνδρομο ανήσυχων κνημών
* Συγκοπή
 | * Mυόκλωνος
 | * Σπασμοί (κρίσεις)
* Σεροτονινεργικό σύνδρομο
* Παραισθησία στοματική
* Δυσαρθρία
 |
| Αγγειακές διαταραχές |  | * Oρθοστατική υπόταση
 | * Υπόταση 2
 |  |  |
| Διαταραχές τουγαστρεντερικού συστήματος  | * Ξηροστομία
 | * Ναυτία 3
* Διάρροια 2
* Έμετος 2
* Δυσκοιλιότητα1
 | * Στοματική υπαισθησία
 | * Παγκρεατίτιδα
 | * Οίδημα στόματος
* Αυξημένη σιελόρροια
 |
| Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων  |  |  |  | * Αυξημένη δράση τρανσαμινασών στον ορό
 |  |
| Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού |  | * Εξάνθημα 2
 |  |  | * Σύνδρομο Stevens-Johnson
* Δερματίτιδα πομφολυγώδης
* Πολύμορφο ερύθημα
* Tοξική επιδερμική νεκρόλυση
 |
| Διαταραχές τουμυοσκελετικούσυστήματος και του συνδετικού ιστού |  | * Αρθραλγία
* Μυαλγία
* Οσφυαλγία1
 |  |  | * Ραβδομυόλυση
 |
| Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών |  |  |  |  | * Κατακράτηση ούρων
 |
| Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδούχορήγησης |  | * Περιφερικό οίδημα 1
* Κόπωση
 |  |  | * Υπνοβασία
* Γενικευμένο οίδημα
* Εντοπισμένο οίδημα
 |
| Παρακλινικές εξετάσεις |  |  |  |  | * Αυξημένη κινάση κρεατινίνης
 |

1. Στις κλινικές μελέτες αυτά τα συμβάντα παρουσιάστηκαν σε στατιστικώς σημαντικό βαθμό συχνότερα κατά τη θεραπεία με τη μιρταζαπίνη απ’ ότι με το εικονικό φάρμακο.

2. Στις κλινικές μελέτες αυτά τα συμβάντα παρουσιάστηκαν συχνότερα κατά τη θεραπεία με το εικονικό φάρμακο απ’ ότι με τη μιρταζαπίνη, όχι όμως συχνότερα σε στατιστικώς σημαντικό βαθμό.

3. Στις κλινικές μελέτες αυτά τα συμβάντα παρουσιάστηκαν σε στατιστικώς σημαντικό βαθμό συχνότερα κατά τη θεραπεία με το εικονικό φάρμακο απ’ ότι με τη μιρταζαπίνη.

4. Σημείωση: η μείωση της δόσης γενικά δεν οδηγεί σε μειωμένη υπνηλία/ καταστολή αλλά μπορεί να θέσει σε κίνδυνο την αποτελεσματικότητα του αντικαταθλιπτικού.

5. Γενικά κατά τη θεραπεία με αντικαταθλιπτικά, μπορεί να παρουσιαστούν ή να επιδεινωθούν το άγχος και η αϋπνία (τα οποία μπορεί να είναι συμπτώματα της κατάθλιψης). Κατά τη θεραπεία με τη μιρταζαπίνη, αναφέρθηκε εμφάνιση ή επιδείνωση του άγχους και της αϋπνίας.

6. Κατά τη διάρκεια της θεραπευτικής αγωγής της μιρταζαπίνης ή λίγο μετά από τη διακοπή της θεραπείας έχουν αναφερθεί περιστατικά αυτοκτονικού ιδεασμού και αυτοκτονική συμπεριφορά (βλ. παράγραφο 4.4).

Σε εργαστηριακές εξετάσεις σε κλινικές μελέτες, παρατηρήθηκαν παροδικές αυξήσεις στις τρανσαμινάσες και στην γ-γλουταμυλτρανσφεράση (ωστόσο σχετιζόμενα ανεπιθύμητα συμβάντα δεν έχουν αναφερθεί σε στατιστικώς σημαντικό βαθμό συχνότερα με τη μιρταζαπίνη απ’ ότι με το εικονικό φάρμακο).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Τα ακόλουθα ανεπιθύμητα συμβάντα έχουν παρατηρηθεί συχνά σε κλινικές μελέτες που έγιναν 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 του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες  μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς: Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων, Μεσογείων 284, GR-15562 Χολαργός, Αθήνα. Τηλ: + 30 21 32040380/337, Φαξ: + 30 21 06549585, Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>.

* 1. **Υπερδοσολογία**

Η υπάρχουσα εμπειρία από την υπερδοσολογία μόνο μιρταζαπίνης δείχνει ότι τα συμπτώματα συνήθως είναι ήπια. Έχει αναφερθεί καταστολή του κεντρικού νευρικού συστήματος με αποπροσανατολισμό και παρατεταμένη καταστολή, συνοδευόμενα από ταχυκαρδία και ήπια υπέρταση ή υπόταση. Ωστόσο, υπάρχει πιθανότητα η έκβαση να είναι πιο σοβαρή (ακόμα και θανατηφόρος) αν ληφθούν δόσεις πολύ υψηλότερες από τη θεραπευτική δόση, ιδιαίτερα σε περίπτωση ταυτόχρονης υπερδοσολογίας διαφόρων φαρμάκων. Σε αυτά τα περιστατικά έχουν επίσης αναφερθεί παράταση του διαστήματος QT και κοιλιακή ταχυκαρδία δίκην ριπιδίου (torsade de pointes).

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

Παιδιατρικός πληθυσμός

Σε περίπτωση υπερδοσολογίας σε παιδιατρικούς ασθενείς, θα πρέπει να λαμβάνονται τα κατάλληλα μέτρα που περιγράφηκαν για τους ενήλικες.

1. **ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ**
	1. **Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες**

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία : αντικαταθλιπτικά, άλλα αντικαταθλιπτικά, κωδικός ATC: NO6AX11

Μηχανισμός δράσης/ φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Η μιρταζαπίνη είναι ένας κεντρικά δρων ανταγωνιστής επί των α2-προσυναπτικών υποδοχέων, γεγονός που αυξάνει την κεντρική νοραδρενεργική και σεροτονινεγική νευροδιαβίβαση. Η ενίσχυση της σεροτονινεργικής νευροδιαβίβασης γίνεται μέσω ειδικής δράσης των 5-ΗΤ1 υποδοχέων, επειδή η μιρταζαπίνη αποκλείει τους 5-ΗΤ2 και 5-ΗΤ3 υποδοχείς. Και τα δύο εναντιομερή της μιρταζαπίνης θεωρείται πως συνεισφέρουν στην αντικαταθλιπτική δράση, το S(+) εναντιομερές αποκλείοντας τους α2 και 5-ΗΤ2 υποδοχείς και το R(-) εναντιομερές αποκλείοντας τους 5-ΗΤ3 υποδοχείς.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Η μιρταζαπίνη είναι ανταγωνιστής των H1 υποδοχέων της ισταμίνης, γεγονός που συνδέεται με τις κατασταλτικές της ιδιότητες. Στην πράξη δεν έχει καμία αντιχολινεργική δράση και, στις θεραπευτικές δόσεις, έχει μόνο περιορισμένες επιδράσεις (π.χ. ορθοστατική υπόταση) στο καρδιαγγειακό σύστημα.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Δύο τυχαιοποιημένες, διπλά τυφλές, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες σε παιδιά ηλικίας μεταξύ 7 και 18 ετών με μείζονα καταθλιπτική διαταραχή (n=259) κατά τις οποίες χρησιμοποιήθηκε ευέλικτο δοσολογικό σχήμα για τις πρώτες 4 εβδομάδες (15-45mg μιρταζαπίνης) ακολουθούμενο από σταθερό δοσολογικό σχήμα (15, 30 ή 45 mg μιρταζαπίνης) για άλλες 4 εβδομάδες, δεν κατέδειξε σημαντικές διαφορές μεταξύ της μιρταζαπίνης και του εικονικού φαρμάκου στα κύρια και σε όλα τα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία. Παρατηρήθηκε σημαντική αύξηση του σωματικού βάρους (≥7%) στο 48,8% των υποκειμένων που έλαβαν μιρταζαπίνη συγκριτικά με 5,7% στο σκέλος του εικονικού φαρμάκου. Επίσης, παρατηρήθηκαν συχνά κνίδωση (11,8% έναντι 6,8%) και υπερτριγλυκεριδαιμία (2,9% έναντι 0%).

* 1. **Φαρμακοκινητικές ιδιότητες**

Απορρόφηση

Μετά την από του στόματος χορήγηση της μιρταζαπίνης, η δραστική ουσία μιρταζαπίνη απορροφάται γρήγορα και ικανοποιητικά (βιοδιαθεσιμότητα περίπου 50%) και τα μέγιστα επίπεδα στο πλάσμα επιτυγχάνονται μετά από 2 περίπου ώρες.

Η πρόσληψη τροφής δεν επιδρά στη φαρμακοκινητική της μιρταζαπίνης.

Κατανομή

Ποσοστό περίπου 85 % της μιρταζαπίνης δεσμεύεται από τις πρωτεΐνες πλάσματος.

Βιομετασχηματισμός

Η βιομετασχηματισμός γίνεται κυρίως μέσω απομεθυλίωσης και οξείδωσης, οι οποίες ακολουθούνται από σύζευξη. Τα *in vitro* δεδομένα, από μελέτες σε ανθρώπινα ηπατικά μικροσωμάτια, δείχνουν ότι τα ένζυμα CYP2D6 και CYP1A2 του κυτοχρώματος P450 συμμετέχουν στο σχηματισμό του 8-υδρόξυ μεταβολίτη της μιρταζαπίνης, ενώ το ένζυμο CYP3Α4 θεωρείται υπεύθυνο για το σχηματισμό των μεταβολιτών Ν-απομέθυλο και Ν-οξειδίων. Ο απομεθυλιωμένος μεταβολίτης είναι φαρμακολογικά ενεργός και δείχνει να έχει φαρμακοκινητικό προφίλ όμοιο με εκείνο της μητρικής ουσίας.

Αποβολή

Η μιρταζαπίνη μεταβολίζεται εκτενώς και αποβάλλεται με τα ούρα και τα κόπρανα εντός λίγων ημερών. Ο μέσος χρόνος ημίσειας ζωής της αποβολής είναι 20-40 ώρες. Έχουν καταγραφεί περιστασιακά μεγαλύτεροι χρόνοι ημίσειας ζωής, που φτάνουν τις 65 ώρες και σε νεαρούς άνδρες έχουν παρατηρηθεί χρόνοι ημίσειας ζωής που ήταν μικρότεροι. Ο χρόνος ημίσειας ζωής της αποβολής δικαιολογεί επαρκώς την άπαξ ημερήσια χορήγηση. Σταθερά επίπεδα επιτυγχάνονται μετά από 3-4 ημέρες και δεν εμφανίζεται καμία περαιτέρω συσσώρευση.

Γραμμικότητα/μη-γραμμικότητα

Η μιρταζαπίνη παρουσιάζει γραμμική φαρμακοκινητική εντός του συνιστώμενου δοσολογικού εύρους.

Άλλοι ειδικοί πληθυσμοί

Η κάθαρση της μιρταζαπίνης ενδέχεται να είναι ελαττωμένη ως αποτέλεσμα της νεφρικής ή της ηπατικής δυσλειτουργίας..

* 1. **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 την ανάπτυξη.

Σε μελέτες τοξικότητας στην αναπαραγωγική ικανότητα σε αρουραίους και κουνέλια, δεν παρατηρήθηκε τερατογόνος δράση. Με έκθεση σε διπλάσια δόση από τη μέγιστη θεραπευτική στον άνθρωπο υπήρξε αύξηση της απώλειας εμβρύων μετά από την εμφύτευση, μείωση του βάρους των νεογνών και μείωση της επιβίωσης των νεογνών τις πρώτες τρεις ημέρες του θηλασμού στους αρουραίους.

Σε σειρά δοκιμών γονιδιακών μεταλλάξεων ή χρωμοσωμικών βλαβών και βλαβών στο DNA, η μιρταζαπίνη δεν αποδείχτηκε γονοτοξική. Οι όγκοι του θυρεοειδούς αδένα που βρέθηκαν σε μία μελέτη καρκινογένεσης σε αρουραίους και τα ηπατοκυτταρικά νεοπλάσματα που βρέθηκαν σε μελέτη καρκινογένεσης σε ποντίκια, θεωρήθηκαν ευρήματα που αφορούν στο συγκεκριμένο είδος, μη-γονοτοξικά, σχετιζόμενα με τη μακρόχρονη θεραπεία επαγωγέων των ηπατικών ενζύμων σε υψηλές δόσεις.

1. **ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**
	1. **Κατάλογος εκδόχων**

**Πυρήνας δισκίου**

Λακτόζη άνυδρη

Άμυλο αραβοσίτου

Πυριτίου οξείδιο, κολλοειδές άνυδρο

Υδροξυπροπυλο κυτταρίνη χαμηλής υποκατάστασης

Μαγνήσιο στεατικό

**Επικάλυψη**

Τιτανίου διοξείδιο (E171)

Λακτόζη μονοϋδρική

Πολυαιθυλενογλυκόλη 4000

Υπρομελλόζη

Σιδήρου οξείδιο κίτρινο (E172)

Σιδήρου οξείδιο ερυθρό (E172)

Σιδήρου οξείδιο μέλαν (E172)

* 1. **Ασυμβατότητες**

Δεν εφαρμόζεται.

* 1. **Διάρκεια ζωής**

3 χρόνια

* 1. **Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος**

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία.

# Κυψέλες (blisters)

##### Η κυψέλη (blister) πρέπει να φυλάσσεται στο εξωτερικό χάρτινο κουτί.

# Περιέκτες δισκίων

Ο περιέκτης των δισκίων πρέπει να φυλάσσεται ερμητικά κλεισμένος.

* 1. **Φύση και συστατικά του περιέκτη**

Κυψέλες (blisters) από PVC επικαλυμμένο με διάφανο στρώμα PVdC και φύλλο αλουμινίου ή αδιαφανείς περιέκτες δισκίων από πολυπροπυλένιο οι οποίοι φέρουν αδιαφανές πώμα από πολυαιθυλένιο και, προαιρετικά, περιέχουν πληρωτικό μέσο από πολυαιθυλένιο.

Συσκευασίες των 10, 14, 20, 28, 30, 50, 100, 250 ή 500 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

Τα μεγέθη συσκευασίας που περιέχουν πάνω από 100 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία προορίζονται για νοσοκομειακή χρήση.

* 1. **Οδηγίες χρήσης και χειρισμού**

Καμία ειδική υποχρέωση.

1. **ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

**Δικαιούχος Προϊόντος:**

**Generics [UK] Ltd-England,**

 Station Close, Potters Bar

 Herts EN6 1TL

 United Kingdom

**Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας:**

**Generics Pharma Hellas Ltd**

Λεωφόρος Βουλιαγμένης 577Α

164 51 Αργυρούπολη

τηλ: 210-9936410

1. **ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

51712/01-07-2013

1. **ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**

15-12-04/01-07-2013

1. **ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**