

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

### 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

EL: MIRTAZAPINE/GENERICS

### 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε δισκίο διασπειρόμενο στο στόμα περιέχει 30 ή 45 mg μινταζαπίνης.

Έκδοχα: ασπαρτάμη 6 / 9 mg

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, [βλέπε παράγραφο 6.1.](#)

### 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Δισκίο διασπειρόμενο στο στόμα

Δισκίο με χρώμα λευκό και σχήμα στρογγυλό το οποίο φέρει έναν κωδικό στη μία του όψη ('37' στα δισκία των 30 mg, '38' στα δισκία των 45 mg) και το διακριτικό 'A' στην άλλη όψη του.

### 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

#### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Επεισόδιο μείζονος κατάθλιψης.

#### 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Τα διασπειρόμενα στο στόμα δισκία MIRTAZAPINE/GENERICS πρέπει να λαμβάνονται από του στόματος. Το δισκίο διαλύεται γρήγορα και συνιστάται να καταπίνεται μαζί με νερό.

Ενήλικες: Η θεραπευτικά αποτελεσματική δόση συνήθως κυμαίνεται μεταξύ των 15 και 45 mg. Η αρχική δόση είναι 15 ή 30 mg. Η ημερήσια δόση του MIRTAZAPINE/ GENERICS μπορεί επίσης να χωρισθεί σε δύο διαιρεμένες δόσεις ισοκατανεμημένες κατά τη διάρκεια της ημέρας (μία το πρωί και μία το βράδυ).

Ηλικιωμένοι ασθενείς: Η συνιστώμενη δόση είναι όπως στους ενήλικες. Οι αυξήσεις της δοσολογίας στους ηλικιωμένους ασθενείς πρέπει να γίνονται υπό στενή παρακολούθηση έτσι ώστε η επαγόμενη κλινική ανταπόκριση να είναι ικανοποιητική και ασφαλής για τους ασθενείς.

Παιδιά και έφηβοι κάτω των 18 ετών:

Το MIRTAZAPINE/GENERICS δεν πρέπει να χρησιμοποιείται για τη θεραπεία παιδιών και εφήβων ηλικίας κάτω των 18 ετών (βλέπε παράγραφο 4.4).

Νεφρική και ηπατική ανεπάρκεια:

Η κάθαρση της μιρταζαπίνης μπορεί να είναι μειωμένη σε ασθενείς με νεφρική ή ηπατική ανεπάρκεια. Αυτό θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη όταν συνταγογραφείται το MIRTAZAPINE/GENERICS σε αυτούς τους ασθενείς.

Τα διασπειρόμενα στο στόμα δισκία MIRTAZAPINE/GENERICS είναι κατάλληλα για άπαξ ημερήσια χορήγηση, επειδή η ημίσεια ζωή της αποβολής της μιρταζαπίνης είναι 20 - 40 ώρες. Είναι προτιμότερο να λαμβάνεται ως μία μονήρης δόση το βράδυ πριν από την βραδινή κατάκλιση. Η ημερήσια δόση του MIRTAZAPINE/GENERICS μπορεί επίσης να χωρισθεί σε δύο διαιρεμένες δόσεις ισοκατανεμημένες κατά τη διάρκεια της ημέρας (μία το πρωί και μία το βράδυ).

Είναι προτιμότερο, η θεραπευτική αγωγή θα πρέπει να συνεχίζεται μέχρις ότου ο ασθενής απαλλαγεί πλήρως από τα συμπτώματα για χρονικό διάστημα 4 – 6 μηνών. Στη συνέχεια, η θεραπεία μπορεί να διακοπεί σταδιακά. Η δράση του MIRTAZAPINE/GENERICS εμφανίζεται συνήθως μετά από 1 - 2 εβδομάδες θεραπείας. Η αγωγή που χορηγείται με δόση που είναι επαρκής, αναμένεται να έχει θετική ανταπόκριση μέσα σε 2 - 4 εβδομάδες. Εάν η ανταπόκριση δεν είναι ικανοποιητική, η δόση μπορεί να αυξηθεί έως τη μέγιστη δόση. Εάν δεν παρατηρηθεί κλινική ανταπόκριση εντός των 2 - 4 επιπλέον εβδομάδων θεραπείας, η αγωγή θα πρέπει να διακοπεί.

Συνιστάται να γίνεται σταδιακή ελάττωση της δοσολογίας απαιτείται προς αποφυγή εμφάνισης συμπτωμάτων στέρησης (βλέπε παράγραφο 4.4).

### 4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαίσθησία στη μιρταζαπίνη ή σε κάποιο από τα έκδοχα.

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

#### Χρήση σε παιδιά και εφήβους κάτω των 18 ετών.

Το MIRTAZAPINE/GENERICS δεν πρέπει να χρησιμοποιείται στην θεραπευτική αγωγή παιδιών και εφήβων κάτω των 18 ετών. Κατά τη διάρκεια κλινικών μελετών έχουν παρατηρηθεί συχνότερα αυτοκτονική συμπεριφορά (απόπειρες αυτοκτονίας και αυτοκτονικές σκέψεις) και εχθρότητα (κυρίως επιθετικότητα, συμπεριφορά αντιπαράθεσης 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 τη σωματική ανάπτυξη, την ωρίμανση, τη νοητική ανάπτυξη και την ανάπτυξη της συμπεριφοράς.

#### **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 θεραπειών ή περισσότερων εβδομάδων θεραπείας, 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

Λόγω του ενδεχομένου αυτοκτονίας, ιδιαίτερα κατά την έναρξη της θεραπείας, περιορισμένη μόνο ποσότητα μιρταζαπίνης θα πρέπει να δίδεται στον ασθενή.

Έχει αναφερθεί καταστολή του μυελού των οστών, συνήθως με τη μορφή κοκκιοκυτταροπενίας ή ακοκκιοκυτταραιμίας, κατά τη διάρκεια της θεραπευτικής αγωγής με τη μιρταζαπίνη. Αυτή συνήθως εμφανίζεται μετά από 4-6 εβδομάδες θεραπείας και είναι γενικά αναστρέψιμη μετά το πέρας της θεραπευτικής αγωγής. Εντούτοις, σε πολύ σπάνιες περιπτώσεις, η ακοκκιοκυτταραιμία είναι πιθανό να αποβεί μοιραία. Έχει αναφερθεί αναστρέψιμη ακοκκιοκυτταραιμία ως σπάνιο συμβάν κατά τη διάρκεια κλινικών μελετών με μιρταζαπίνη. Κατά την περίοδο μετά από την κυκλοφορία του φαρμάκου έχουν αναφερθεί πολύ σπάνιες περιπτώσεις ακοκκιοκυτταραιμίας λόγω της μιρταζαπίνης, οι οποίες ως επί το πλείστον ήταν αναστρέψιμες, αλλά που σε ορισμένες περιπτώσεις είχαν μοιραία κατάληξη. Όλες οι περιπτώσεις που είχαν μοιραία κατάληξη αφορούσαν σε ασθενείς ηλικίας άνω των 65 ετών. Ο θεράπων ιατρός πρέπει να βρίσκεται σε εγρήγορση όταν εμφανίζονται συμπτώματα όπως πυρετός, πονόλαιμος, στοματίτιδα ή άλλα σημεία λοιμώξεως. Όταν εμφανίζονται τέτοια συμπτώματα, η θεραπεία πρέπει να διακόπτεται και να διενεργούνται γενικές εξετάσεις αίματος.

Συνιστάται να δίδεται προσοχή κατά τη δοσολόγηση και επίσης είναι απαραίτητο να παρακολουθούνται ανά τακτά χρονικά διαστήματα και στενά οι ασθενείς με:

- επιληψία και οργανικό εγκεφαλικό σύνδρομο: Παρά το γεγονός πως η κλινική εμπειρία δείχνει ότι οι επιληπτικές κρίσεις είναι σπάνιες κατά τη θεραπεία με τη μιρταζαπίνη, όπως συμβαίνει και με τα άλλα αντικαταθλιπτικά, η έναρξη της θεραπευτικής αγωγής με το MIRTAZAPINE/GENERICs θα πρέπει να γίνεται με προσοχή στους ασθενείς που έχουν ιστορικό επιληπτικών σπασμών. Σε οποιοδήποτε ασθενή που εμφανίσει επιληπτικούς σπασμούς, ή που παρουσιάζει αύξηση στη συχνότητα των επιληπτικών σπασμών, η θεραπευτική αγωγή θα πρέπει να διακόπτεται.
- ηπατική ή νεφρική ανεπάρκεια
- καρδιακές νόσοι, όπως διαταραχές της αγωγιμότητας, στηθάγχη και πρόσφατο έμφραγμα του μυοκαρδίου, για τα οποία είναι απαραίτητη η λήψη των συμβατικών προφυλάξεων και η άσκηση προσοχής κατά τη διάρκεια της συγχορήγησης με άλλα φάρμακα.
- υπόταση.

Η θεραπευτική αγωγή πρέπει να διακόπτεται σε περίπτωση που σημειωθεί ίκτερος.

Όπως και με άλλα αντικαταθλιπτικά, πρέπει να δίδεται προσοχή κατά τη χορήγηση σε ασθενείς που πάσχουν από:

- απόφραξη του γαστρεντερικού σωλήνα ή ειλεό και διαταραχές της ούρησης όπως υπερτροφία του προστάτη (αν και δεν αναμένεται να σημειωθούν προβλήματα επειδή η μιρταζαπίνη έχει ασθενή μόνο αντιχολινεργική δράση)

- οξύ γλαύκωμα κλειστής γωνίας και αυξημένη ενδοφθάλμια πίεση (και εδώ η πιθανότητα εμφάνισης τέτοιων προβλημάτων κατά τη διάρκεια της θεραπείας με μιρταζαπίνη είναι πολύ μικρός λόγω της ασθενούς αντιχολινεργικής της δράσης)
- σακχαρώδης διαβήτης: στους ασθενείς που πάσχουν από διαβήτη, η λήψη αντικαταθλιπτικών ενδέχεται να επηρεάσει τον γλυκαιμικό έλεγχο. Είναι πιθανό να χρειασθεί να αναπροσαρμοστεί η δόση της ινσουλίνης και/ ή του από του στόματος υπογλυκαιμικού παράγοντα και συνιστάται η στενή παρακολούθηση του ασθενούς.

Επίσης, όπως και με άλλα αντικαταθλιπτικά, θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη τα ακόλουθα:

- αλληλεπιδράσεις με σεροτονινεργικά φάρμακα: είναι πιθανό να σημειωθεί σύνδρομο σεροτονίνης όταν χορηγούνται εκλεκτικοί αναστολείς επαναπρόσληψης της σεροτονίνης (SSRIs) σε συνδυασμό με άλλα σεροτονινεργικά φάρμακα (βλέπε παράγραφο 4.5). Η εμπειρία μετά από την κυκλοφορία του φαρμάκου έχει καταδείξει πως είναι πολύ σπάνιο να σημειωθεί σύνδρομο σεροτονίνης σε ασθενείς που λαμβάνουν μονοθεραπεία με το MIRTAZAPINE/GENERICS (βλέπε παράγραφο 4.8).
- μπορεί να σημειωθεί επιδείνωση των ψυχωσικών συμπτωμάτων όταν τα αντικαταθλιπτικά χορηγούνται σε ασθενείς με σχιζοφρένεια ή άλλες ψυχωσικές διαταραχές. Οι παρανοϊκές σκέψεις μπορεί να ενταθούν.
- όταν ακολουθείται θεραπευτική αγωγή για την αντιμετώπιση της καταθλιπτικής φάσης της μανιο-καταθλιπτικής ψύχωσης, η νόσος μπορεί να μεταπέσει στη μανιακή φάση. Οι ασθενείς με ιστορικό μανίας/υπομανίας θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά. Το MIRTAZAPINE/GENERICS θα πρέπει να διακόπτεται σε κάθε ασθενή που εισέρχεται σε μανιακή φάση.
- παρ' όλο που το MIRTAZAPINE/GENERICS δεν προκαλεί εθισμό, η εμπειρία μετά από την κυκλοφορία του φαρμάκου δείχνει ότι η απότομη διακοπή της αγωγής μετά από μακροχρόνια χορήγηση μπορεί κάποιες φορές να έχει ως αποτέλεσμα συμπτώματα απόσυρσης. Οι αντιδράσεις απόσυρσης είναι στην πλειονότητά τους ήπιες και αυτοπεριοριζόμενες. Μεταξύ των διαφόρων αναφερόμενων συμπτωμάτων απόσυρσης η ζάλη, η διέγερση, το άγχος, η κεφαλαλγία και η ναυτία είναι τα πιο συχνά αναφερόμενα. Παρόλο που έχουν αναφερθεί ως συμπτώματα απόσυρσης, πρέπει να γίνει αντιληπτό ότι αυτά τα συμπτώματα μπορεί να σχετίζονται με την υποκείμενη νόσο. Όπως αναφέρεται στην παράγραφο 4.2, συνιστάται η διακοπή της θεραπείας με μιρταζαπίνη να γίνεται σταδιακά.
- οι ηλικιωμένοι ασθενείς συχνά εμφανίζουν μεγαλύτερη ευαισθησία, ιδιαίτερα ως προς τις ανεπιθύμητες ενέργειες των αντικαταθλιπτικών. Δεν έχουν αναφερθεί ανεπιθύμητες ενέργειες συχνότερα σε ηλικιωμένους ασθενείς απ' ό,τι σε άλλες ηλικιακές ομάδες κατά τη διάρκεια κλινικών μελετών που έγιναν με το MIRTAZAPINE/GENERICS.

Το MIRTAZAPINE/GENERICS περιέχει ασπαρτάμη, μία πηγή φαινυλαλανίνης. Αυτό μπορεί να αποβεί βλαπτικό για τους ασθενείς με φαινυλκετονουρία.

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

##### Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

- Το MIRTAZAPINE/GENERICS δεν πρέπει να χορηγείται μαζί με αναστολείς της μονοαμινοοξειδάσης (αναστολείς MAO) ή εντός δύο εβδομάδων μετά από τη διακοπή της θεραπείας με κάποιον αναστολέα MAO.

- Το MIRTAZAPINE/GENERICIS δύναται να ενισχύσει τις κατασταλτικές ιδιότητες των βενζοδιαζεπινών και των άλλων ηρεμιστικών. Θα πρέπει να δίδεται προσοχή στην περίπτωση που αυτά τα φάρμακα συνταγογραφούνται μαζί με μιρταζαπίνη.
- Το MIRTAZAPINE/GENERICIS δύναται να ενισχύσει την κατασταλτική επίδραση επί του ΚΝΣ που προκαλεί το οινόπνευμα. Πρέπει να γίνεται σύσταση στους ασθενείς να αποφεύγουν τη χρήση αλκοολούχων ποτών.
- Κατά τη συγχορήγηση άλλων σεροτονινεργικών ουσιών με τη μιρταζαπίνη (π.χ. εκλεκτικοί αναστολείς επαναπρόσληψης της σεροτονίνης-SSRIs-, βενλαφλαξίνη), εγκυμονεί ο κίνδυνος αλληλεπίδρασης η οποία θα μπορούσε να οδηγήσει σε εμφάνιση συνδρόμου σεροτονίνης. Από εμπειρία μετά από την κυκλοφορία του φαρμάκου φαίνεται πως πολύ σπάνια εμφανίζεται σύνδρομο σεροτονίνης σε ασθενείς που λαμβάνουν αγωγή μιρταζαπίνης σε συνδυασμό με SSRIs ή βενλαφλαξίνη. Εάν ο συνδυασμός θεωρηθεί ως απαραίτητος για θεραπευτικούς λόγους, οι μεταβολές στη δοσολογία θα πρέπει να πραγματοποιούνται με προσοχή και κάτω από συνεχή επαρκή και στενή παρακολούθηση για τυχόν εμφάνιση σημείων αρχόμενης σεροτονινεργικής υπερδιέγερσης.
- Κατά τη συγχορήγησης της με τη βαρφαρίνη, μία άπαξ ημερήσια δόση 30 mg του MIRTAZAPINE/GENERICIS προκάλεσε μικρή αλλά στατιστικώς σημαντική αύξηση στο INR στα άτομα που έλαβαν θεραπεία με βαρφαρίνη. Επειδή δεν μπορεί να αποκλειστεί το ενδεχόμενο η δράση της να είναι εντονότερη όταν χρησιμοποιούνται υψηλότερες δόσεις μιρταζαπίνης, θα πρέπει να παρακολουθείται το INR κατά τη συγχορήγηση βαρφαρίνης και μιρταζαπίνης.

#### Φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις

- Η μιρταζαπίνη μεταβολίζεται εκτενώς από τα ένζυμα CYP2D6 και CYP3A4, και σε μικρότερο βαθμό από το ένζυμο CYP1A2. Μία μελέτη αλληλεπιδράσεων σε υγιείς εθελοντές έδειξε ότι η παροξετίνη, ένας αναστολέας του CYP2D6, δεν επηρεάζει τις φαρμακοκινητικές ιδιότητες της μιρταζαπίνης στη σταθερή κατάσταση. Η συγχορήγηση του ισχυρού αναστολέα του CYP3A4 κετοκοναζόλη αύξησε τα μέγιστα επίπεδα στο πλάσμα και την AUC κατά περίπου 40% και 50% αντίστοιχα. Απαιτείται προσοχή κατά τη συγχορήγηση μιρταζαπίνης με ισχυρούς αναστολείς του CYP3A4, αναστολείς της πρωτεάσης του HIV, αντιμυκητιασικά της κατηγορίας των αζολών, ερυθρομυκίνη και νεφαζοδόνη.
- Η καρβαμαζεπίνη και η φαιντοΐνη, επαγωγείς του CYP3A4, αύξησαν κατά περίπου το διπλάσιο την κάθαρση της μιρταζαπίνης, με συνέπεια τη μείωση των επιπέδων της μιρταζαπίνης στο πλάσμα κατά 45% έως 60%. Όταν η καρβαμαζεπίνη ή άλλοι επαγωγείς του ηπατικού μεταβολισμού του φαρμάκου (όπως η ριφαμπικίνη) προστίθενται στη θεραπεία με τη μιρταζαπίνη, ενδέχεται να καταστεί αναγκαία η αύξηση της δόσης της μιρταζαπίνης. Εάν η θεραπεία με κάποιο από τα παραπάνω φαρμακευτικά προϊόντα διακοπεί, μπορεί να καταστεί αναγκαία η μείωση της δόσης της μιρταζαπίνης.
- Η ταυτόχρονη χορήγηση σιμετιδίνης μπορεί να αυξήσει τη βιοδιαθεσιμότητα της μιρταζαπίνης κατά ποσοστό μεγαλύτερο του 50%. Μπορεί να χρειαστεί να μειωθεί η δόση της μιρταζαπίνης όταν ξεκινάει η ταυτόχρονη θεραπεία με σιμετιδίνη και να αυξηθεί όταν διακόπτεται η θεραπεία με τη σιμετιδίνη.

- Σε in vivo μελέτες αλληλεπιδράσεων, η μιρταζαπίνη δεν επηρέασε τη φαρμακοκινητική της ρισπεριδόνης (υπόστρωμα του CYP2D6), ή της παροξετίνης (υποστρώμα του CYP2D6 και αναστολέας), της καρβαμαζεπίνης (υπόστρωμα του CYP3A4 και επαγωγέας), της αμιτριπυλίνης, της σιμετιδίνης ή της φαινυτοΐνης.
- Δεν έχουν παρατηρηθεί κλινικώς σχετιζόμενες επιδράσεις ή μεταβολές της φαρμακοκινητικής στον άνθρωπο με τη συγχορήγηση μιρταζαπίνης και λιθίου.

#### 4.6 Κύηση και γαλουχία

Δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία για τη χρήση του MIRTAZAPINE/GENERICs σε έγκυες γυναίκες. Οι μελέτες στα ζώα δεν έχουν δείξει κάποιες κλινικά σχετιζόμενες τερατογόνες επιδράσεις ή τοξικότητα κατά την αναπαραγωγή (βλέπε παράγραφο 5.3). Ο δυνητικός κίνδυνος για τον άνθρωπο δεν είναι γνωστός. Το MIRTAZAPINE/GENERICs δε θα πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της κύησης, εκτός αν ενδείκνυται σαφώς, μετά από προσεκτική αξιολόγηση κλινικού κινδύνου/ οφέλους.

Δεν είναι γνωστό αν η μιρταζαπίνη εκκρίνεται στο ανθρώπινο μητρικό γάλα. Μελέτες σε ζώα κατέδειξαν έκκριση της μιρταζαπίνης στο μητρικό γάλα μόνο σε πολύ μικρές ποσότητες. Η απόφαση για το αν θα πρέπει να συνεχισθεί ο θηλασμός ή να διακοπεί η θεραπεία με το MIRTAZAPINE/GENERICs πρέπει να παίρνεται, λαμβάνοντας υπόψη το όφελος του θηλασμού για το παιδί και το όφελος της θεραπείας με το MIRTAZAPINE/GENERICs για τη γυναίκα. Δε συνιστάται η χρήση του MIRTAZAPINE/GENERICs κατά το θηλασμό.

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

Το MIRTAZAPINE/GENERICs έχει μικρή ή μέτρια επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Το MIRTAZAPINE/GENERICs μπορεί να ελαττώσει την προσοχή και την εγρήγορση. Οι ασθενείς υπό αγωγή με αντικαταθλιπτικά πρέπει να αποφεύγουν να εκτελούν δυνητικά επικίνδυνες εργασίες, οι οποίες απαιτούν εγρήγορση και καλή συγκέντρωση, όπως η οδήγηση κάποιου μηχανοκίνητου οχήματος ή ο χειρισμός μηχανημάτων.

#### 4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Οι καταθλιπτικοί ασθενείς εμφανίζουν διάφορα συμπτώματα που σχετίζονται με το στάδιο της νόσου. Επομένως είναι δύσκολο μερικές φορές να εξακριβωθεί ποια από αυτά τα συμπτώματα οφείλονται στην ίδια τη νόσο και ποια είναι αποτέλεσμα της θεραπείας με το MIRTAZAPINE/GENERICs.

Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

Κατηγορία/ Οργανικό σύστημα	Πολύ συχνές ( $\geq 1/10$ )	Συχνές ( $\geq 1/100$ έως <1/10)	Όχι συχνές ( $\geq 1/100$ 0 έως <1/100)	Σπάνιες ( $\geq 1/10.000$ έως <1/1000)	Πολύ σπάνιες (<1/10.000), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα

					δεδομένα)
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος				-Καταστολή του μυελού των οστών (κοκκιοκυτταροπενία , ακοκκιοκυτταραιμία, απλαστική αναιμία και θρομβοπενία (βλέπε παράγραφο 4.4), -Ηωσινοφιλία -Υπονατριαιμία (κυρίως στους ηλικιωμένους)	
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης		-Αυξημένη όρεξη			
Ψυχιατρικές διαταραχές				-Εφιάλτες/ έντονα όνειρα -Μανία, -Διέγερση, -Σύγχυση, -Ψευδαισθήσεις, -Άγχος*, -Αϋπνία*, -Ψυχοκινητικής φύσεως ανησυχία**	- αυτοκτονικός ιδεασμός και αυτοκτονική συμπεριφορά
Διαταραχές του νευρικού συστήματος		-Υπνηλία (που μπορεί να οδηγήσει σε μειωμένη εγρήγορση), γενικά εμφανίζεται κατά τις πρώτες εβδομάδες της θεραπείας. (σημείωση: η μείωση της δόσης γενικότερα δεν οδηγεί σε μείωση της καταστολής αλλά μπορεί να έχει αρνητική επίδραση επί της αντικαταθλιπτικής δράσης), -Ζάλη -Κεφαλαλγία		-Σπασμοί (κρίσεις), τρόμος, μυόκλωνος -Παραισθησία, -Ανήσυχια πόδια -Συγκοπή	-Σύνδρομο σεροτονίνης - Παραισθησία στόματος
Αγγειακές διαταραχές				-(Ορθοστατική) υπόταση	
Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος			-Ναυτία	-Ξηροστομία, -Διάρροια -Έμετος	-Υπαισθησία στόματος -Οίδημα

					στόματος
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων				-Αυξημένα επίπεδα των τρανσαμινασών στον ορό	
Διαταραχές δέρματος και υποδόριου ιστού				-Εξάνθημα	
Διαταραχές μυοσκελετικού συστήματος, συνδετικού ιστού και οστών				-Αρθραλγία/ μυαλγία	
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης		-Γενικευμένο ή τοπικό οίδημα		-Κόπωση	
Παρακλινικές εξετάσεις		-Πρόσληψη βάρους			

\*Άγχος και αϋπνία (τα οποία ενδέχεται να αποτελούν συμπτώματα της κατάθλιψης) είναι πιθανό να εμφανιστούν και να επιδεινωθούν κατά τη διάρκεια θεραπείας με αντικαταθλιπτικά γενικά. Πολύ σπάνια κατά τη διάρκεια θεραπείας με μιρταζαπίνη, έχει αναφερθεί εμφάνιση ή επιδείνωση του άγχος και της αϋπνίας.

\*\*Συμπεριλαμβανομένης ακαθισίας, υπερκινήσιας.

\*\*\* Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το MIRTAZAPINE/GENERICS ή λίγο μετά από τη διακοπή της, αναφέρθηκαν περιστατικά αυτοκτονικού ιδεασμού και αυτοκτονική συμπεριφορά (βλ. παράγραφο 4.4).

#### 4.9 Υπερδοσολογία

Η μέχρι στιγμής εμπειρία που αφορά στην υπερδοσολογία λόγω μονοθεραπείας με το MIRTAZAPINE/GENERICS δείχνει ότι τα συμπτώματα είναι συνήθως ήπια. Έχουν αναφερθεί καταστολή του κεντρικού νευρικού συστήματος με αποπροσανατολισμό και παρατεταμένη καταστολή, συνοδευόμενα από ταχυκαρδία και ήπια υπέρταση ή υπόταση. Ενδέχεται, ωστόσο, να έχει ως αποτέλεσμα πολύ σοβαρότερα συμβάντα (συμπεριλαμβανομένων περιστατικών με μοιραία κατάληξη) σε δοσολογίες που υπερβαίνουν κατά πολύ τη θεραπευτική δόση, ιδιαίτερα όταν η υπερδοσολογία αφορά και άλλα φάρμακα.

Οι περιπτώσεις υπερδοσολογίας πρέπει να αντιμετωπίζονται με κατάλληλη συμπτωματική και υποστηρικτική θεραπεία επί των ζωτικών λειτουργιών.

Θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη η δυνατότητα χρήσης ενεργού άνθρακα ή της πλύσης στομάχου.

## 5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

### 5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: άλλα αντικαταθλιπτικά



Κωδικός ATC: N06AX11

Η μιρταζαπίνη είναι ένας κεντρικά δρών ανταγωνιστής επί των  $\alpha_2$ -προσυναπτικών υποδοχέων, γεγονός που αυξάνει την κεντρική νοραδρενεργική και σεροτονινεργική νευροδιαβίβαση. Η ενίσχυση της σεροτονινεργικής νευροδιαβίβασης γίνεται μέσω ειδικής δράσης των 5-HT<sub>1</sub> υποδοχέων, επειδή η μιρταζαπίνη αποκλείει τους 5-HT<sub>2</sub> και 5-HT<sub>3</sub> υποδοχείς. Και τα δύο εναντιομερή της μιρταζαπίνης θεωρείται πως συνεισφέρουν στην αντικαταθλιπτική δράση, το S(+) εναντιομερές αποκλείοντας τους  $\alpha_2$  και 5-HT<sub>2</sub> υποδοχείς και το R(-) εναντιομερές αποκλείοντας τους 5-HT<sub>3</sub> υποδοχείς.

Η ανταγωνιστική δράση της μιρταζαπίνης επί των H<sub>1</sub> υποδοχέων της ισταμίνης, έχει συσχετισθεί με τις κατασταλτικές της ιδιότητες. Στην πράξη δεν έχει καμία αντιχολινεργική δράση και, στις θεραπευτικές δόσεις, η μιρταζαπίνη δεν έχει στην πράξη καμία επίδραση επί του καρδιαγγειακού συστήματος.

## 5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

### Απορρόφηση

Μετά την από του στόματος χορήγηση των διασπειρόμενων στο στόμα δισκίων της μιρταζαπίνης, η δραστική ουσία μιρταζαπίνη απορροφάται ταχέως και σε ικανοποιητικό βαθμό (βιοδιαθεσιμότητα περίπου 50%), φτάνοντας στα μέγιστα επίπεδα στο πλάσμα μετά από 1 - 2 ώρες. Η πρόσληψη τροφής δεν επιδρά στη φαρμακοκινητική της μιρταζαπίνης.

### Μεταβολισμός/ αποβολή

Ο μέσος χρόνος ημίσειας ζωής της αποβολής είναι 20-40 ώρες. Έχουν καταγραφεί περιστασιακά μεγαλύτεροι χρόνοι ημίσειας ζωής, που φτάνουν τις 65 ώρες, όμως σε νεαρούς άνδρες οι χρόνοι ημίσειας ζωής ήταν μικρότεροι. Ο χρόνος ημίσειας ζωής της αποβολής μπορεί να δικαιολογήσει την άπαξ ημερήσια χορήγηση. Η μιρταζαπίνη μεταβολίζεται σχεδόν πλήρως και αποβάλλεται με τα ούρα και τα κόπρανα εντός λίγων ημερών. Η βιολογική μετατροπή γίνεται κυρίως μέσω απομεθυλίωσης και οξειδωσης, 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 στη σύνθεση του 8-υδρόξυ μεταβολίτη της μιρταζαπίνης, ενώ το ένζυμο CYP3A4 θεωρείται υπεύθυνο για τη σύνθεση των μεταβολιτών N-απομεθυλο και N-οξειδίων. Ο απομεθυλιωμένος μεταβολίτης είναι φαρμακολογικά ενεργός, και το φαρμακοκινητικό του προφίλ είναι παρόμοιο με εκείνο του φαρμάκου που δεν έχει υποστεί μεταβολισμό.

### Ειδικές ομάδες ασθενών

Η κάθαρση της μιρταζαπίνης ενδέχεται να είναι ελαττωμένη στους ασθενείς με νεφρική ή ηπατική ανεπάρκεια.

## 5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Τα προκλινικά δεδομένα, που βασίζονται σε συμβατικές μελέτες φαρμακολογικής ασφάλειας, τοξικότητας επαναλαμβανόμενης δόσης, δυναμικού καρκινογένεσης, γονοτοξικότητας, ή τοξικότητας κατά την αναπαραγωγή, δεν καταδεικνύουν κάποιον ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο. Σε μελέτες χρόνιας ασφάλειας που διεξάχθηκαν σε αρουραίους ή σκύλους, δε σημειώθηκαν κλινικώς σχετιζόμενες επιδράσεις. Σε μελέτες τοξικότητας κατά την αναπαραγωγή σε αρουραίους και κουνέλια δεν παρατηρήθηκαν τερατογόνες δράσεις. Σε επίπεδα υψηλών δόσεων, υπήρχε αύξηση στη μετεμφυτευματική απώλεια, μείωση του βάρους των νεογνών και μείωση της επιβίωσης των νεογνών κατά τη διάρκεια των πρώτων τριών ημερών του θηλασμού στους αρουραίους. Σε σειρά δοκιμασιών

για γονιδιακές μεταλλάξεις και βλάβες των χρωμοσωμάτων και του DNA, η μιρταζαπίνη δεν ήταν γονοτοξική. Οι όγκοι του θυρεοειδούς αδένου που αναφέρθηκαν κατά τη διάρκεια μιας μελέτης καρκινογένεσης σε αρουραίους και τα ηπατοκυτταρικά νεοπλάσματα που αναφέρθηκαν κατά τη διάρκεια μιας μελέτης καρκινογένεσης σε ποντικούς θεωρούνται ότι είναι ειδικές για το είδος, μη-γονοτοξικές αποκρίσεις που σχετίζονται με μακροχρόνια θεραπεία με υψηλές δόσεις επαγωγέων των ηπατικών ενζύμων.

## **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

### **6.1 Κατάλογος εκδόχων**

Κροσποβιδόνη  
Μαννιτόλη (E421)  
Κυτταρίνη μικροκρυσταλλική  
Ασπαρτάμη (E951)  
Βελτιωτικό γεύσης φράουλας γουαράνης  
Βελτιωτικό γεύσης μίνθης  
Πυριτίου οξείδιο, κολλοειδές, άνυδρο  
Μαγνήσιο στεατικό

### **6.2 Ασυμβατότητες**

Δεν εφαρμόζεται.

### **6.3 Διάρκεια ζωής**

2 χρόνια

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

Δεν υπάρχουν ειδικές οδηγίες διατήρησης για το προϊόν αυτό.

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

Κυψέλη (blister) από PVC /πολυαμίδιο/ αλουμίνιο /πολυεστέρα.

Είναι διαθέσιμα τα ακόλουθα μεγέθη συσκευασίας:  
(1 x 6), 12 (2 x 6), 18 (3 x 6), 30 (5 x 6), 48 (8 x 6), 60 (10 x 6), 90 (15 x 6) και 96 (16 x 6)  
δισκία.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

### **6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης**

Κάθε προϊόν που δεν έχει χρησιμοποιηθεί ή υπόλειμμα πρέπει να απορριφθεί σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

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

**Generics [UK] Ltd**  
Station Close, Potters Bar  
Hertfordshire EN6 1TL  
United Kingdom

**ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

**Generics Pharma Hellas Ltd**  
Λεωφόρος Βουλιαγμένης 577<sup>A</sup>  
164 51 Αργυρούπολη  
τηλ: 210-9936410

**8. ΑΡΙΘΜΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

MIRTAZAPINE/GENERICS 30 mg/TAB: 17944/20-3-2008

MIRTAZAPINE/GENERICS 45 mg/TAB: 17945/20-3-2008

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

20-3-2008

**10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ (ΜΕΡΙΚΗΣ) ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**

ΦΕΒΡΟΥΑΡΙΟΣ 2009