

Motofen®

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ
(SmPC)

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Motofen 15mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Motofen 30mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Motofen 45mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε Motofen 15 mg επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 15mg μιρταζαπίνη.
Κάθε Motofen 30 mg επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 30mg μιρταζαπίνη.
Κάθε Motofen 45 mg επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 45mg μιρταζαπίνη.

Έκδοχο(α) με γνωστή δράση:

Κάθε Motofen 15 mg επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 101,8 mg λακτόζη (ως μονοϋδρική).

Κάθε Motofen 30 mg επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 203,6 mg λακτόζη (ως μονοϋδρική).

Κάθε Motofen 45 mg επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 305,4 mg λακτόζη (ως μονοϋδρική).

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο.

15mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία:

Ωοειδή, αμφίκυρτα, κίτρινα δισκία που φέρουν το κωδικό I στη μια πλευρά και διαχωριστική γραμμή και στις δύο πλευρές.

30mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία:

Ωοειδή, αμφίκυρτα, καφέ δισκία που φέρουν το κωδικό I στη μια πλευρά και διαχωριστική γραμμή και στις δύο πλευρές.

45mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία:

Ωοειδή, αμφίκυρτα, λευκά δισκία που φέρουν το κωδικό I στη μια πλευρά.

Η διαχωριστική γραμμή 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

Το Motofen ενδείκνυται για χρήση σε ενήλικες για τη θεραπεία των επεισοδίων μείζονος κατάθλιψης.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία

Ενήλικες

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

Η μιρταζαπίνη αρχίζει να ασκεί την επίδρασή της γενικά μετά από 1-2 εβδομάδες θεραπείας. Η θεραπεία με επαρκή δόση θα πρέπει να οδηγήσει σε θετική ανταπόκριση εντός 2-4 εβδομάδων. Σε περίπτωση ανεπαρκούς ανταπόκρισης, η δόση μπορεί να αυξηθεί έως τη μέγιστη δόση. Εάν δεν υπάρξει ανταπόκριση εντός άλλων 2-4 εβδομάδων, τότε η θεραπεία θα πρέπει να διακόπτεται.

Οι ασθενείς με κατάθλιψη θα πρέπει να λαμβάνουν θεραπεία για ένα επαρκές χρονικό διάστημα τουλάχιστον 6 μηνών, ώστε να διασφαλιστεί ότι έχουν απαλλαγεί από τα συμπτώματα.

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

Ηλικιωμένοι

Η συνιστώμενη δόση είναι ίδια με αυτή των ενηλίκων. Σε ηλικιωμένους ασθενείς, η αύξηση της δόσης θα πρέπει να γίνεται υπό στενή παρακολούθηση ώστε να επιτευχθεί ικανοποιητική ανταπόκριση με ασφαλή τρόπο.

Νεφρική δυσλειτουργία

Η κάθαρση της μιρταζαπίνης μπορεί να μειωθεί σε ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης <40 ml/min). Αυτό θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη όταν το Motofen συνταγογραφείται σε αυτήν την κατηγορία ασθενών (βλ. παράγραφο 4.4).

Ηπατική δυσλειτουργία

Η κάθαρση της μιρταζαπίνης μπορεί να μειωθεί σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία. Αυτό θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη όταν το Motofen συνταγογραφείται σε αυτήν την κατηγορία ασθενών, ειδικά σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία, καθώς οι ασθενείς αυτοί δεν έχουν διερευνηθεί (βλ. παράγραφο 4.4).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Το Motofen δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε παιδιά και εφήβους ηλικίας κάτω των 18 ετών, καθώς δεν αποδείχθηκε η αποτελεσματικότητά του σε δύο βραχείας διάρκειας κλινικές δοκιμές (βλ. παράγραφο 5.1) και εξαιτίας προβληματισμών ως προς την ασφάλεια (βλ. παραγράφους 4.4, 4.8 και 5.1).

Τρόπος χορήγησης

Η μιρταζαπίνη έχει χρόνο ημίσειας ζωής αποβολής 20-40 ώρες και συνεπώς το Motofen είναι κατάλληλο για εφάπαξ ημερήσια χορήγηση. Θα πρέπει να λαμβάνεται κατά προτίμηση ως εφάπαξ δόση πριν τη νυχτερινή κατάκλιση. Το Motofen μπορεί επίσης να χορηγηθεί σε δύο διαχωρισμένες δόσεις (μία φορά το πρωί και μία φορά το βράδυ, η υψηλότερη δόση θα πρέπει να λαμβάνεται το βράδυ).

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

4.3 Αντενδείξεις

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

Ταυτόχρονη χρήση της μιρταζαπίνης με αναστολείς της μονοαμινοξειδάσης (MAO) (βλ. παράγραφο 4.5).

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Παιδιατρικός πληθυσμός

Το Motofen δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται για τη θεραπεία παιδιών και εφήβων ηλικίας κάτω των 18 ετών. Συμπεριφορές σχετιζόμενες με αυτοκτονία (απόπειρα αυτοκτονίας και αυτοκτονικές σκέψεις), και εχθρότητα (κυρίως επιθετικότητα, εναντιωτική συμπεριφορά και θυμός) παρατηρήθηκαν πιο συχνά σε κλινικές δοκιμές με παιδιά και εφήβους που λάμβαναν αγωγή με αντικαταθλιπτικά σε σύγκριση με εκείνα που λάμβαναν αγωγή με εικονικό φάρμακο. Εάν, λόγω κλινικής ανάγκης, ληφθεί παρ' όλα αυτά, η απόφαση να χορηγηθεί θεραπεία, ο ασθενής θα πρέπει να παρακολουθείται προσεκτικά για την εμφάνιση αυτοκτονικών συμπτωμάτων. Επιπλέον, δεν υπάρχουν μακροχρόνια δεδομένα ασφάλειας σε παιδιά και εφήβους αναφορικά με τη σωματική ανάπτυξη, την ωρίμανση και 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 μέχρι να επιτευχθεί σημαντική ύφεση. Καθώς μπορεί να μην εμφανιστεί βελτίωση κατά τη διάρκεια των πρώτων λίγων, ή και περισσότερων, εβδομάδων θεραπείας, οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά μέχρι να εμφανιστεί τέτοια βελτίωση. Αποτελεί γενική κλινική εμπειρία το γεγονός ότι 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 θα πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Μία μετα-ανάλυση ελεγχόμενων με εικονικό φάρμακο κλινικών δοκιμών με αντικαταθλιπτικά 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 επίβλεψη των ασθενών, και ιδιαίτερα εκείνων που διατρέχουν υψηλό κίνδυνο, θα πρέπει να συνοδεύει τη θεραπεία με αντικαταθλιπτικά, ιδιαίτερα στην αρχή της θεραπείας και μετά από αλλαγές στις δόσεις. 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 οποιοδήποτε ασυνήθιστες αλλαγές στη συμπεριφορά και να αναζητούν ιατρική συμβουλή αμέσως εάν εμφανιστούν αυτά τα συμπτώματα.

Αναφορικά με την πιθανότητα αυτοκτονίας, ιδιαίτερα κατά την έναρξη της θεραπείας, θα πρέπει να δίνεται στον ασθενή μόνο η μικρότερη ποσότητα επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων Motofen, με συνέπεια στην καλή διαχείριση του ασθενούς, προκειμένου να μειωθεί ο κίνδυνος της υπερδοσολογίας

Καταστολή του μυελού των οστών

Καταστολή του μυελού των οστών, εμφανιζόμενη συνήθως ως κοκκιοκυτταροπενία ή ακοκκιοκυτταραιμία, έχει αναφερθεί κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Motofen. Αναστρέψιμη ακοκκιοκυτταραιμία έχει αναφερθεί σε σπάνιες περιπτώσεις σε κλινικές μελέτες με το Motofen. Στην περίοδο μετά την κυκλοφορία του Motofen, έχουν αναφερθεί πολύ σπάνιες περιπτώσεις ακοκκιοκυτταραιμίας, οι περισσότερες αναστρέψιμες, αλλά σε μερικές περιπτώσεις θανατηφόρες. Οι θανατηφόρες περιπτώσεις αφορούσαν κυρίως ασθενείς ηλικίας άνω των 65 ετών. Ο γιατρός θα πρέπει να είναι σε επαγρύπνηση για συμπτώματα, όπως πυρετός, πονόλαιμος, στοματίτιδα ή άλλα σημεία λοίμωξης. Όταν εμφανιστούν τέτοια συμπτώματα, η θεραπεία θα πρέπει να τερματίζεται και να πραγματοποιούνται εξετάσεις αίματος.

Ίκτερος

Η θεραπεία θα πρέπει να διακόπτεται εάν εμφανιστεί ίκτερος.

Καταστάσεις που χρειάζονται επίβλεψη

Προσεκτική επιλογή της δοσολογίας, καθώς και τακτική και στενή παρακολούθηση, είναι απαραίτητη σε ασθενείς με:

- επιληψία και οργανικό εγκεφαλικό σύνδρομο: Παρ' όλο που η κλινική εμπειρία υποδεικνύει ότι οι επιληπτικές κρίσεις είναι σπάνιες κατά τη θεραπεία με μιρταζαπίνη, όπως και με άλλα αντικαταθλιπτικά, το Motofen θα πρέπει να χορηγείται προσεκτικά σε ασθενείς με ιστορικό

επιληπτικών κρίσεων. Η θεραπεία θα πρέπει να διακόπτεται σε οποιονδήποτε ασθενή εμφανίζει επιληπτικές κρίσεις ή όταν υπάρχει αύξηση στη συχνότητα των επιληπτικών κρίσεων.

- ηπατική δυσλειτουργία: Μετά από μία εφάπαξ από στόματος δόση 15 mg μιρταζαπίνης, η κάθαρση της μιρταζαπίνης μειώθηκε κατά περίπου 35 % σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια ηπατική δυσλειτουργία, σε σύγκριση με άτομα με φυσιολογική ηπατική λειτουργία. Η μέση συγκέντρωση της μιρταζαπίνης στο πλάσμα αυξήθηκε κατά περίπου 55 %.
- νεφρική δυσλειτουργία: Μετά από μία εφάπαξ από στόματος δόση 15 mg μιρταζαπίνης, σε ασθενείς με μέτρια (κάθαρση κρεατινίνης < 40ml/min) και σοβαρή (κάθαρση κρεατινίνης ≤ 10 ml/min) νεφρική δυσλειτουργία, η κάθαρση της μιρταζαπίνης μειώθηκε κατά περίπου 30 % και 50 %, αντίστοιχα, σε σύγκριση με φυσιολογικά άτομα. Η μέση συγκέντρωση της μιρταζαπίνης στο πλάσμα αυξήθηκε κατά περίπου 55 % και 115 %, αντίστοιχα. Δεν βρέθηκαν σημαντικές διαφορές σε ασθενείς με ήπια νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης < 80ml/min) σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου.
- καρδιοπάθειες, όπως διαταραχές της αγωγιμότητας, στηθάγχη και πρόσφατο έμφραγμα του μυοκαρδίου, όπου θα πρέπει να λαμβάνονται οι συνήθεις προφυλάξεις και να επιδεικνύεται προσοχή κατά την ταυτόχρονη χορήγηση φαρμάκων.
- χαμηλή αρτηριακή πίεση.
- σακχαρώδης διαβήτης: Σε ασθενείς με διαβήτη, τα αντικαταθλιπτικά μπορεί να μεταβάλουν τον γλυκαιμικό έλεγχο. Μπορεί να χρειαστεί να ρυθμιστεί η δοσολογία της ινσουλίνης και/ή των από στόματος υπογλυκαιμικών και συνιστάται στενή παρακολούθηση.

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

- 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.
- Κατά τη θεραπεία της καταθλιπτικής φάσης της διπολικής διαταραχής, μπορεί να πραγματοποιηθεί μετάπτωση στη φάση μανίας. Οι ασθενείς με ιστορικό μανίας/υπομανίας θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά. Η μιρταζαπίνη θα πρέπει να διακόπτεται σε οποιονδήποτε ασθενή εισέρχεται σε φάση μανίας.
- Παρ' όλο που το Motofen δεν προκαλεί εξάρτηση, η εμπειρία μετά την κυκλοφορία δείχνει ότι ο απότομος τερματισμός της θεραπείας μετά από μακροχρόνια χορήγηση μπορεί μερικές φορές να οδηγήσει σε συμπτώματα απόσυρσης. Στην πλειονότητα τους, οι αντιδράσεις απόσυρσης είναι 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. Παρ' όλο που έχουν αναφερθεί ως συμπτώματα απόσυρσης, θα πρέπει να γίνει κατανοητό ότι αυτά τα συμπτώματα μπορεί να σχετίζονται με την υποκειμένη νόσο. Όπως συνιστάται στην παράγραφο 4.2, συνιστάται να διακοπεί η θεραπεία με τη μιρταζαπίνη σταδιακά.
- Προσοχή πρέπει να δίνεται σε ασθενείς με διαταραχές της ούρησης, όπως υπερτροφία του προστάτη και σε ασθενείς με οξύ γλαύκωμα κλειστής γωνίας και αυξημένη ενδοφθάλμια πίεση (παρ' όλο που υπάρχει μικρή πιθανότητα προβλημάτων με το Motofen, εξαιτίας της πολύ ασθενούς αντιχολινεργικής δράσης του).
- Ακαθησία/ψυχοκινητική ανησυχία: Η χρήση αντικαταθλιπτικών έχει συσχετιστεί με την ανάπτυξη ακαθησίας, που χαρακτηρίζεται από μια υποκειμενικά δυσάρεστη ή ενοχλητική ανησυχία και ανάγκη για κίνηση, η οποία συχνά συνοδεύεται από ανικανότητα του ασθενή να καθίσει ή να μείνει ακίνητος. Αυτό είναι πιο πιθανό να συμβεί μέσα στις πρώτες λίγες εβδομάδες θεραπείας. Σε ασθενείς που αναπτύσσουν αυτά τα συμπτώματα, η αύξηση της δόσης μπορεί να είναι επιβλαβής.
- Περιπτώσεις παράτασης του διαστήματος QT, κοιλιακή ταχυκαρδία δίκην ριπιδίου, κοιλιακή ταχυκαρδία και αιφνίδιος θάνατος, έχουν αναφερθεί μετά την κυκλοφορία και κατά τη χρήση της μιρταζαπίνης. Η πλειονότητα των αναφορών εμφανίστηκαν σε σχέση με υπερδοσολογία ή σε ασθενείς με άλλους παράγοντες κινδύνου για παράταση του διαστήματος QT, περιλαμβανομένης της ταυτόχρονης χρήσης φαρμάκων που επιμηκύνουν το διάστημα QTc (βλέπε παράγραφο 4.5 και παράγραφο 4.9). Προσοχή πρέπει να δίνεται όταν το Motofen συνταγογραφείται σε ασθενείς με γνωστή καρδιαγγειακή νόσο ή με οικογενειακό ιστορικό παράτασης του QT, και σε

ταυτόχρονη χρήση με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που θεωρείται ότι παρατείνουν το διάστημα QTc.

Σοβαρές δερματικές ανεπιθύμητες ενέργειες

Σοβαρές δερματικές ανεπιθύμητες ενέργειες (SCARs), μεταξύ των οποίων το σύνδρομο Stevens-Johnson (SJS), η τοξική επιδερμική νεκρόλυση (TEN), φαρμακευτική αντίδραση με ηωσινοφιλία και συστηματικά συμπτώματα (DRESS), πομφολυγώδης δερματίτιδα και πολύμορφο ερύθημα, οι οποίες μπορεί να είναι απειλητικές για τη ζωή ή θανατηφόρες, έχουν αναφερθεί σε συνδυασμό με τη θεραπεία με Motofen.

Εάν εμφανιστούν σημεία και συμπτώματα που ενδέχεται να υποδηλώνουν αυτές τις αντιδράσεις, η θεραπεία με Motofen πρέπει να διακόπτεται αμέσως.

Εάν ο ασθενής εμφανίσει μία από αυτές τις αντιδράσεις με τη χρήση του Motofen, η θεραπεία με Motofen δεν θα πρέπει να ξαναρχίσει στον ασθενή αυτόν οποιαδήποτε στιγμή.

Υπονατριαιμία

Υπονατριαιμία, πιθανόν εξαιτίας της απρόσφορης έκκρισης αντιδιουρητικής ορμόνης (Inappropriate Antidiuretic Hormone Secretion, SIADH), έχει αναφερθεί πολύ σπάνια με τη χρήση της μιρταζαπίνης. Πρέπει να δίνεται προσοχή στους ασθενείς που διατρέχουν κίνδυνο, όπως οι ηλικιωμένοι ασθενείς ή οι ασθενείς στους οποίους χορηγούνται ταυτόχρονα φάρμακα που είναι γνωστό ότι προκαλούν υπονατριαιμία.

Σεροτονινεργικό σύνδρομο

Αλληλεπίδραση με σεροτονινεργικές δραστικές ουσίες: το σεροτονινεργικό σύνδρομο μπορεί να εμφανιστεί όταν χορηγούνται εκλεκτικοί αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης (Selective Serotonin Reuptake Inhibitors, SSRIs) ταυτόχρονα με άλλες σεροτονινεργικές δραστικές ουσίες (βλ. παράγραφο 4.5). Τα συμπτώματα του σεροτονινεργικού συνδρόμου μπορεί να είναι υπερθερμία, ακαμψία, μυόκλωνος, αυτόνομη αστάθεια με πιθανές ταχείες διακυμάνσεις των ζωτικών λειτουργιών, μεταβολές της νοητικής κατάστασης που περιλαμβάνουν σύγχυση, ευερεθιστότητα και υπερβολική διέγερση που εξελίσσεται σε παραλήρημα και κόμα. Θα πρέπει να συνιστάται προσοχή και απαιτείται στενότερη κλινική παρακολούθηση όταν αυτές οι δραστικές ουσίες συνδυάζονται με τη μιρταζαπίνη. Η θεραπεία με μιρταζαπίνη θα πρέπει να διακόπτεται εάν εμφανιστούν τέτοια συμβάματα και 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 Motofen (βλ. παράγραφο 4.8).

Ηλικιωμένοι

Οι ηλικιωμένοι είναι συχνά περισσότερο ευαίσθητοι, ιδιαίτερα αναφορικά με τις ανεπιθύμητες ενέργειες των αντικαταθλιπτικών. Κατά τη διάρκεια των κλινικών μελετών με το Motofen, δεν αναφέρθηκαν πιο συχνά ανεπιθύμητες ενέργειες στους ηλικιωμένους ασθενείς από ό,τι σε 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 φάρμακο.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης:

Φαρμακοδυναμικές αλληλεπιδράσεις

- Η μιρταζαπίνη δεν θα πρέπει να χορηγείται ταυτόχρονα με αναστολείς MAO ή μέσα σε διάστημα δύο εβδομάδων από τη διακοπή της θεραπείας με αναστολείς MAO. Σε αντίθετη περίπτωση, θα πρέπει να παρέλθει διάστημα περίπου δύο εβδομάδων πριν οι ασθενείς που λάμβαναν θεραπεία με μιρταζαπίνη λάβουν θεραπεία με αναστολείς MAO (βλ. παράγραφο 4.3).

Επιπρόσθετα, όπως και με τους SSRIs, η ταυτόχρονη χορήγηση με άλλες σεροτονινεργικές δραστικές ουσίες (L-τρυπτοφάνη, τριπτάνες, τραμαδόλη, λινεζολίδη, κυανό του μεθυλενίου, SSRIs, βενλαφαζίνη, λίθιο και St. John's Wort - Hypericum perforatum - παρασκευάσματα) μπορεί να οδηγήσει σε εμφάνιση επιδράσεων σχετιζόμενων με τη σεροτονίνη (σεροτονινεργικό σύνδρομο: βλ. παράγραφο 4.4). Θα πρέπει να συνιστάται προσοχή και απαιτείται πιο στενή κλινική παρακολούθηση όταν αυτές οι δραστικές ουσίες συνδυάζονται με τη μιρταζαπίνη.

- Η μιρταζαπίνη μπορεί να αυξήσει τις κατασταλτικές ιδιότητες των βενζοδιαζεπινών και άλλων κατασταλτικών (ιδιαίτερα τα περισσότερα αντιψυχωσικά, οι αντισταμινικοί H1 ανταγωνιστές και τα οπιοειδή). Θα πρέπει να δίνεται προσοχή όταν αυτά τα φαρμακευτικά προϊόντα συνταγογραφούνται μαζί με τη μιρταζαπίνη.
- Η μιρταζαπίνη μπορεί να αυξήσει την κατασταλτική δράση του οιοπνεύματος στο κεντρικό νευρικό σύστημα (ΚΝΣ). Πρέπει, επομένως, να συστήνεται στους ασθενείς να αποφεύγουν τα οιοπνευματώδη ποτά ενώ λαμβάνουν μιρταζαπίνη.
- Η χορήγηση μιρταζαπίνης σε δόση 30 mg εφάπαξ ημερησίως προκάλεσε μικρή αλλά στατιστικά σημαντική αύξηση της Διεθνούς Ομαλοποιημένης Σχέσης (International Normalized Ratio, INR) σε άτομα που λάμβαναν βαρφαρίνη. Καθώς δεν μπορεί να αποκλειστεί μια πιο έντονη επίδραση με υψηλότερη δόση μιρταζαπίνης, συνιστάται η παρακολούθηση της INR σε περίπτωση ταυτόχρονης θεραπείας βαρφαρίνης με μιρταζαπίνη.
- Ο κίνδυνος παράτασης του διαστήματος QT ή/και κοιλιακές αρρυθμίες (π.χ. κοιλιακή ταχυκαρδία δίκην ριπιδίου) μπορεί να αυξηθεί με 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, αύξησαν την κάθαρση της μιρταζαπίνης περίπου στο διπλάσιο, με αποτέλεσμα τη μείωση της μέσης συγκέντρωσης της μιρταζαπίνης στο πλάσμα κατά 60 % και 45 %, αντίστοιχα. Όταν η καρβαμαζεπίνη ή οποιοσδήποτε άλλος επαγωγέας του ηπατικού μεταβολισμού (όπως η ριφαμπικίνη) προστίθεται στη θεραπεία με μιρταζαπίνη, η δόση της μιρταζαπίνης μπορεί να χρειαστεί να αυξηθεί. Εάν διακοπεί η θεραπεία με ένα τέτοιο φαρμακευτικό προϊόν, μπορεί να είναι απαραίτητο να μειωθεί η δόση της μιρταζαπίνης.
- Η ταυτόχρονη χορήγηση του ισχυρού αναστολέα του CYP3A4, κετοκοναζόλη, αύξησε τα μέγιστα επίπεδα στο πλάσμα και την περιοχή κάτω από την καμπύλη (AUC) της μιρταζαπίνης κατά περίπου 40 % και 50 %, αντίστοιχα.
- Όταν η σιμετιδίνη (ασθενής αναστολέας των CYP1A2, CYP2D6 και CYP3A4) χορηγείται μαζί με τη μιρταζαπίνη, η μέση συγκέντρωση της μιρταζαπίνης στο πλάσμα μπορεί να αυξηθεί περισσότερο από 50 %. Θα πρέπει να δίνεται προσοχή, και μπορεί να πρέπει να μειωθεί η δόση, όταν η μιρταζαπίνη χορηγείται ταυτόχρονα με ισχυρούς αναστολείς του CYP3A4, αναστολείς της HIV πρωτεάσης, αντιμυκητιασικά τύπου αζόλης, ερυθρομυκίνη, σιμετιδίνη ή νεφαζοδόνη.
- Οι μελέτες αλληλεπίδρασης δεν υπέδειξαν σχετικές φαρμακοκινητικές επιδράσεις κατά την ταυτόχρονη χορήγηση μιρταζαπίνης με παροξετίνη, αμιτριπυλίνη, ρισπεριδόνη ή λίθιο.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Μελέτες αλληλεπιδράσεων έχουν πραγματοποιηθεί μόνο σε ενήλικες.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση_Περιορισμένα δεδομένα για τη χρήση της μιρταζαπίνης σε έγκυες γυναίκες δεν υποδεικνύουν αυξημένο κίνδυνο συγγενών δυσπλασιών. Μελέτες σε πειραματόζωα δεν έχουν δείξει τερατογόνες επιδράσεις με κλινική σημασία, ωστόσο έχει παρατηρηθεί αναπτυξιακή τοξικότητα (βλ. παράγραφο 5.3).

Επιδημιολογικά δεδομένα υποδεικνύουν ότι η χρήση SSRIs στην κύηση, ειδικά στα τελευταία στάδια, μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο εμμένουσας πνευμονικής υπέρτασης στα νεογνά (Persistent Pulmonary Hypertension in the Newborn, PPHN). Παρ' όλο που καμία μελέτη δεν έχει ερευνήσει τη σχέση της

ΡΡΗΝ με τη θεραπεία με μιρταζαπίνη, αυτός ο δυνητικός κίνδυνος δεν μπορεί να αποκλειστεί, λαμβάνοντας υπόψη τον σχετικό μηχανισμό δράσης (αύξηση της συγκέντρωσης σεροτονίνης). Η συνταγογράφηση σε έγκυες γυναίκες θα πρέπει να γίνεται με προσοχή. Εάν το Motofen χρησιμοποιείται μέχρι, ή λίγο πριν τον τοκετό, συνιστάται μεταγεννητική παρακολούθηση του νεογνού για ανίχνευση πιθανών επιδράσεων από τη διακοπή του φαρμάκου.

Θηλασμός

Μελέτες σε πειραματόζωα και περιορισμένα δεδομένα από ανθρώπους έχουν δείξει απέκκριση της μιρταζαπίνης στο μητρικό γάλα σε πολύ μικρές ποσότητες μόνο. Η απόφαση για τη συνέχιση/διακοπή του θηλασμού ή τη συνέχιση/διακοπή της θεραπείας με Motofen θα πρέπει να λαμβάνεται λαμβάνοντας υπόψη το όφελος του θηλασμού για το παιδί και το όφελος της θεραπείας με Motofen για τη γυναίκα.

Γονιμότητα

Μη κλινικές μελέτες αναπαραγωγικής τοξικότητας σε πειραματόζωα δεν έδειξαν καμία επίδραση στη γονιμότητα.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Το Motofen έχει μικρή ή μέτρια επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Το Motofen μπορεί να μειώσει τη συγκέντρωση και την εγρήγορση (ιδιαίτερα στην αρχική φάση της θεραπείας). Οι ασθενείς θα πρέπει να αποφεύγουν την εκτέλεση δυνητικά επικίνδυνων εργασιών, που απαιτούν εγρήγορση και αυξημένη συγκέντρωση, όπως η οδήγηση μηχανοκίνητων οχημάτων ή ο χειρισμός μηχανημάτων, σε οποιαδήποτε χρονική στιγμή, εφόσον επηρεάζονται.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Οι καταθλιπτικοί ασθενείς παρουσιάζουν έναν αριθμό συμπτωμάτων που σχετίζονται με την ίδια τη νόσο. Συνεπώς, είναι δύσκολο μερικές φορές να εξακριβωθεί ποια συμπτώματα είναι αποτέλεσμα της ίδιας της νόσου και ποια είναι αποτέλεσμα της θεραπείας με το Motofen.

Περίληψη του προφίλ ασφαλείας

Οι πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες, οι οποίες εμφανίζονται σε περισσότερο από το 5 % των ασθενών που λαμβάνουν θεραπεία με Motofen στα πλαίσια τυχαιοποιημένων, ελεγχόμενων με εικονικό φάρμακο δοκιμών (βλ. παρακάτω), είναι η υπνηλία, η καταστολή, η ξηροστομία, η αύξηση του σωματικού βάρους, η αύξηση της όρεξης, η ζάλη και η κόπωση.

Σοβαρές δερματικές ανεπιθύμητες ενέργειες (SCARs), μεταξύ των οποίων το σύνδρομο Stevens-Johnson (SJS), η τοξική επιδερμική νεκρόλυση (TEN), η φαρμακευτική αντίδραση με ηωσινοφιλία και συστηματικά συμπτώματα (DRESS), η πομφολυγώδης δερματίτιδα και το πολύμορφο ερύθημα έχουν αναφερθεί σε συνδυασμό με τη θεραπεία με Motofen (βλ. παράγραφο 4.4).

Πίνακας ανεπιθύμητων ενεργειών

Όλες οι τυχαιοποιημένες, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο δοκιμές σε ασθενείς (συμπεριλαμβανομένων και άλλων ενδείξεων εκτός από μείζονα καταθλιπτική διαταραχή), έχουν αξιολογηθεί για τις ανεπιθύμητες ενέργειες του Motofen. Η μετα-ανάλυση αφορούσε σε 20 δοκιμές, με προγραμματισμένη διάρκεια θεραπείας έως 12 εβδομάδες, με 1.501 ασθενείς (134 άνθρωποι-έτη) που λάμβαναν δόσεις μιρταζαπίνης έως 60 mg και με 850 ασθενείς (79 άνθρωποι-έτη) που λάμβαναν εικονικό φάρμακο. Οι φάσεις επέκτασης αυτών των δοκιμών έχουν εξαιρεθεί, ώστε να διατηρηθεί η συγκρισιμότητα με την αγωγή με εικονικό φάρμακο.

Ο πίνακας 1 δείχνει ανά κατηγορία την επίπτωση των ανεπιθύμητων ενεργειών, οι οποίες παρουσιάστηκαν στις κλινικές δοκιμές στατιστικώς σημαντικά πιο συχνά κατά τη θεραπεία με Motofen σε σχέση με το εικονικό φάρμακο, καθώς και των ανεπιθύμητων ενεργειών από αυθόρμητες αναφορές. Οι συχνότητες των ανεπιθύμητων ενεργειών από αυθόρμητες αναφορές βασίζονται στο ποσοστό αναφοράς αυτών των συμβαμάτων στις κλινικές δοκιμές. Η συχνότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών από αυθόρμητες αναφορές, για τις οποίες δεν παρατηρήθηκαν περιστατικά με τη μιρταζαπίνη στις

τυχαιοποιημένες, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο δοκιμές σε ασθενείς, έχει κατηγοριοποιηθεί ως «μη γνωστή».

Πίνακας 1. Ανεπιθύμητες ενέργειες του Motofen

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)	Συχνότητα μη γνωστή (δεν μπορεί να εκτιμηθεί με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα)
Διαταραχές του αιμοποιητικ ού και του λεμφικού συστήματος					<ul style="list-style-type: none"> ▪ Καταστολή του μυελού των οστών (κοκκιοκυταροπενία, ακοκκιοκυταραιμία, απλαστική αναιμία, θρομβοπενία) ▪ Ηωσινοφιλία
Διαταραχές του ενδοκρινικού συστήματος					<ul style="list-style-type: none"> ▪ Απρόσφορη έκκριση αντιδιουρητικής ορμόνης ▪ Υπερπρολακτιναιμία (και συνοδά συμπτώματα γαλακτόρροια και γυναικομαστία)
Διαταραχές του μεταβολισμού ύ και της θρέψης	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Σωματικό βάρος αυξημένο¹ ▪ Αύξηση της όρεξης¹ 				<ul style="list-style-type: none"> ▪ Υπονατριάμια
Ψυχιατρικές διαταραχές		<ul style="list-style-type: none"> ▪ Μη φυσιολογικά όνειρα ▪ Σύγχυση ▪ Άγχος^{2, 5} ▪ Αϋπνία^{3, 5} 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Εφιάλτες² ▪ Μανία ▪ Διέγερση² ▪ Ψευδαισθήσεις ▪ Ψυχοκινητική ανησυχία (συμπ. ακαθησίας, υπερκινησίας) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Επιθετικότητα 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Αυτοκτονικός ιδεασμός⁶ ▪ Αυτοκτονική συμπεριφορά⁶ ▪ Υπνοβασία
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Υπνηλία^{1, 4} ▪ Καταστολή^{1, 4} ▪ Κεφαλαλγία² 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Λήθαργος¹ ▪ Ζάλη ▪ Τρόμος ▪ Αμνησία⁷ 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Πάραισθησία² ▪ Ανήσυχος πόδες ▪ Συγκοπή 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Μυόκλωνος 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Σπασμοί (προσβολές) ▪ Σύνδρομο σεροτονίνης ▪ Πάραισθησία στοματική ▪ Δυσαρθρία
Αγγειακές διαταραχές		<ul style="list-style-type: none"> ▪ Ορθοστατική υπόταση 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Υπόταση² 		
Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Ξηροστομία 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Ναυτία³ ▪ Διάρροια² ▪ Έμετος² ▪ Δυσκοιλιότητα¹ 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Υπαισθησία στόματος 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Παγκρεατίτιδα 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Οίδημα στόματος ▪ Αυξημένη έκκριση σιέλου
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων				<ul style="list-style-type: none"> ▪ Αυξήσεις της δραστηριότητας των τρανσαμινασών στον ορό 	

Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού		<ul style="list-style-type: none"> ▪ Εξάνθημα² 			<ul style="list-style-type: none"> ▪ Σύνδρομο Stevens-Johnson ▪ Δερματίτιδα πομφολυγώδης ▪ Πολύμορφο ερύθημα ▪ Τοξική επιδερμική νεκρόλυση ▪ Φαρμακευτική αντίδραση με ηωσινοφιλία και συστηματικά συμπτώματα (DRESS)
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού		<ul style="list-style-type: none"> ▪ Αρθραλγία ▪ Μυαλγία ▪ Οσφυαλγία¹ 			<ul style="list-style-type: none"> ▪ Ραβδομύολυση
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών					<ul style="list-style-type: none"> ▪ Κατακράτηση ούρων
Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού					<ul style="list-style-type: none"> ▪ Πριαπισμός
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης		<ul style="list-style-type: none"> ▪ Περιφερικό οίδημα¹ ▪ Κόπωση 			<ul style="list-style-type: none"> ▪ Γενικευμένο οίδημα ▪ Εντοπισμένο οίδημα
Παρακλινικές εξετάσεις					<ul style="list-style-type: none"> ▪ Αυξημένη κινάση κρεατίνης

¹ Στις κλινικές δοκιμές, αυτά τα συμβάματα παρουσιάστηκαν στατιστικώς σημαντικά πιο συχνά κατά τη θεραπεία με το Motofen από ό,τι με το εικονικό φάρμακο.

² Στις κλινικές δοκιμές, αυτά τα συμβάματα παρουσιάστηκαν πιο συχνά κατά τη θεραπεία με το εικονικό φάρμακο από ό,τι με το Motofen, όχι όμως στατιστικώς σημαντικά πιο συχνά.

³ Στις κλινικές δοκιμές, αυτά τα συμβάματα παρουσιάστηκαν στατιστικώς σημαντικά πιο συχνά κατά τη θεραπεία με το εικονικό φάρμακο από ό,τι με το Motofen.

⁴ Σημαντική σημείωση: η μείωση της δόσης γενικά δεν οδηγεί σε λιγότερη υπνηλία/καταστολή, αλλά μπορεί να θέσει σε κίνδυνο την αντικαταθλιπτική αποτελεσματικότητα.

⁵ Κατά τη θεραπεία με αντικαταθλιπτικά, γενικότερα, άγχος και αϋπνία (τα οποία μπορεί να είναι συμπτώματα της κατάθλιψης) μπορεί να εμφανιστούν ή να επιδεινωθούν. Κατά τη θεραπεία με μιρταζαπίνη, έχει αναφερθεί η εμφάνιση ή η επιδείνωση του άγχους και της αϋπνίας.

⁶ Έχουν αναφερθεί περιστατικά αυτοκτονικού ιδεασμού και αυτοκτονικών συμπεριφορών κατά τη διάρκεια θεραπείας με μιρταζαπίνη ή λίγο μετά τη διακοπή της θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.4).

⁷ Στις περισσότερες περιπτώσεις οι ασθενείς ανέκαμψαν μετά την απόσυρση του φαρμάκου.

Σε εργαστηριακές αξιολογήσεις στις κλινικές δοκιμές, έχουν παρατηρηθεί παροδικές αυξήσεις στις τρανσαμινάσες και στη γάμμα-γλουταμυλοτρανσφεράση (ωστόσο, δεν έχουν αναφερθεί σχετιζόμενες

ανεπιθύμητες ενέργειες στατιστικώς σημαντικά πιο συχνά με το Motofen από ό,τι με το εικονικό φάρμακο).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες παρατηρήθηκαν συχνά σε κλινικές δοκιμές 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 υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες στον Εθνικό Οργανισμό Φαρμάκων, Μεσογείων 284, GR-15562 Χολαργός, Αθήνα, Τηλ: + 30 21 32040380/337, Φαξ: + 30 21 06549585, Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>.

4.9 Υπερδοσολογία:

Η παρούσα εμπειρία σχετικά με την υπερδοσολογία μόνο με Motofen υποδεικνύει ότι τα συμπτώματα είναι συνήθως ήπια. Έχει αναφερθεί καταστολή του κεντρικού νευρικού συστήματος με αποπροσανατολισμό και παρατεταμένη καταστολή, μαζί με ταχυκαρδία και ήπια υπέρταση ή υπόταση. Ωστόσο, υπάρχει πιθανότητα πιο σοβαρών συνεπειών (συμπεριλαμβανομένων και μοιραίων) με δοσολογίες πολύ υψηλότερες από τη θεραπευτική δόση, ειδικά με μικτές υπερδοσολογίες. Σε αυτές τις περιπτώσεις, έχουν επίσης αναφερθεί παράταση του διαστήματος QT και κοιλιακή ταχυκαρδία δίκην ριπιδίου.

Σε περιπτώσεις υπερδοσολογίας, θα πρέπει να χορηγείται κατάλληλη συμπτωματική και υποστηρικτική θεραπεία για τις ζωτικές λειτουργίες. Θα πρέπει να πραγματοποιηθεί ηλεκτροκαρδιογραφική παρακολούθηση. Θα πρέπει επίσης να εξετάζεται η χορήγηση ενεργού άνθρακα ή η πλύση στομάχου.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Θα πρέπει να πραγματοποιούνται οι κατάλληλες ενέργειες, όπως περιγράφονται για τους ενήλικες, σε περίπτωση υπερδοσολογίας σε παιδιατρικούς ασθενείς.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: άλλα αντικαταθλιπτικά. Κωδικός ATC: N06AX11.

Μηχανισμός δράσης/φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Η μιρταζαπίνη είναι ένας κεντρικά δρών ανταγωνιστής των α_2 προσυναπτικών υποδοχέων, ο οποίος αυξάνει την κεντρική νοραδρενεργική και σεροτονινεργική νευροδιαβίβαση. Η ενίσχυση της σεροτονινεργικής νευροδιαβίβασης μεσολαβείται ειδικά μέσω των 5-HT1 υποδοχέων, καθώς οι 5-HT2 και 5-HT3 υποδοχείς αποκλείονται από τη μιρταζαπίνη. Και τα δύο εναντιομερή της μιρταζαπίνης θεωρείται ότι συμβάλλουν στην αντικαταθλιπτική δράση, το S(+) εναντιομερές αποκλείοντας τους α_2 και 5-HT2 υποδοχείς και το R(-) εναντιομερές αποκλείοντας τους 5-HT3 υποδοχείς.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Η δράση της μιρταζαπίνης ως ανταγωνιστής των H_1 υποδοχέων της ισταμίνης σχετίζεται με τις κατασταλτικές της ιδιότητες. Πρακτικά δεν παρουσιάζει αντιχολινεργική δράση και, σε θεραπευτικές δόσεις, έχει περιορισμένη μόνο επίδραση (π.χ. ορθοστατική υπόταση) στο καρδιαγγειακό σύστημα.

Η επίδραση του Motofen (μιρταζαπίνη) στο διάστημα QTc εκτιμήθηκε σε μια τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο και μοξιφλοξασίνη κλινική δοκιμή που συμπεριλάμβανε 54 υγιείς εθελοντές με μια κανονική δόση των 45 mg και μια υπερθεραπευτική δόση των 75 mg. Η γραμμική ε-

max μοντελοποίηση υπέδειξε ότι η επιμήκυνση των διαστημάτων QTc παρέμεινε κάτω από τον ουδό για κλινικά σημαντική επιμήκυνση (βλ. παράγραφο 4.4).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Δύο τυχαιοποιημένες, διπλά τυφλές, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο δοκιμές σε παιδιά ηλικίας μεταξύ 7 και 18 ετών με μείζονα καταθλιπτική διαταραχή (n=259), χρησιμοποιώντας μία ευέλικτη δόση για τις πρώτες 4 εβδομάδες (15-45 mg μιρταζαπίνη), ακολουθούμενη από μία σταθερή δόση (15, 30 ή 45 mg μιρταζαπίνη) για άλλες 4 εβδομάδες, απέτυχαν να αποδείξουν σημαντικές διαφορές ανάμεσα στη μιρταζαπίνη και στο εικονικό φάρμακο στο πρωτεύον και σε όλα τα δευτερεύοντα τελικά σημεία. Παρατηρήθηκε σημαντική αύξηση σωματικού βάρους ($\geq 7\%$) στο 48,8% των ατόμων που έλαβαν θεραπεία με Motofen συγκριτικά με το 5,7% στο σκέλος του εικονικού φαρμάκου. Κνίδωση (11,8% έναντι 6,8%) και υπερτριγλυκεριδαίμια (2,9% έναντι 0%) παρατηρήθηκαν επίσης συχνά.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση

Μετά την από στόματος χορήγηση του Motofen, η δραστική ουσία μιρταζαπίνη απορροφάται ταχέως και σε μεγάλο βαθμό (βιοδιαθεσιμότητα $\approx 50\%$), φθάνοντας τα μέγιστα επίπεδα στο πλάσμα μετά από περίπου δύο ώρες. Η πρόσληψη τροφής δεν έχει καμία επίδραση στη φαρμακοκινητική της μιρταζαπίνης.

Κατανομή

Η δέσμευση της μιρταζαπίνης στις πρωτεΐνες του πλάσματος είναι περίπου 85%.

Βιομετασχηματισμός

Οι κύριες οδοί βιομετασχηματισμού είναι η απομεθυλίωση και η οξειδωση, ακολουθούμενες από σύζευξη. In vitro δεδομένα, από μικροσωμάτια ανθρώπινου ήπατος, υποδεικνύουν ότι τα ένζυμα CYP2D6 και CYP1A2 του κυτοχρώματος P450 εμπλέκονται στον σχηματισμό του 8-υδρόξυ μεταβολίτη της μιρταζαπίνης, ενώ το CYP3A4 θεωρείται ότι είναι υπεύθυνο για τον σχηματισμό των N-απομεθυλιωμένων και N-οξειδωμένων μεταβολιτών. Ο απομεθυλιωμένος μεταβολίτης της μιρταζαπίνης είναι φαρμακολογικά ενεργός και φαίνεται να έχει το ίδιο φαρμακοκινητικό προφίλ με τη μητρική ένωση.

Αποβολή

Η μιρταζαπίνη μεταβολίζεται εκτενώς και αποβάλλεται μέσω των ούρων και των κοπράνων εντός λίγων ημερών. Ο μέσος χρόνος ημίσειας ζωής της αποβολής είναι 20-40 ώρες. Περιστασιακά, έχουν καταγραφεί μεγαλύτεροι χρόνοι ημίσειας ζωής, έως 65 ώρες, και έχουν παρατηρηθεί μικρότεροι χρόνοι ημίσειας ζωής σε νέους άνδρες. Ο χρόνος ημίσειας ζωής της αποβολής είναι επαρκής για να δικαιολογήσει εφάπαξ ημερήσια δοσολογία. Η σταθεροποιημένη κατάσταση επιτυγχάνεται μετά από 3-4 ημέρες, μετά από τις οποίες δεν υπάρχει περαιτέρω συσσώρευση.

Γραμμικότητα/μη γραμμικότητα

Η μιρταζαπίνη παρουσιάζει γραμμική φαρμακοκινητική εντός του συνιστώμενου εύρους δόσεων.

Ειδικός πληθυσμός

Η κάθαρση της μιρταζαπίνης μπορεί να μειωθεί ως αποτέλεσμα νεφρικής ή ηπατικής δυσλειτουργίας.

5.3 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 ανάπτυξη. Σε μελέτες αναπαραγωγικής τοξικότητας σε αρουραίους και κουνέλια, δεν παρατηρήθηκαν τερατογόνες επιδράσεις. Με συστηματική έκθεση διπλάσια από τη μέγιστη θεραπευτική έκθεση για τον άνθρωπο, υπήρξε αύξηση στην απώλεια μετά την εμφύτευση, μείωση του βάρους των νεογέννητων

κουταβίων, και μείωση του δείκτη επιβίωσης των νεογέννητων αρουραίων κατά τη διάρκεια των τριών πρώτων ημερών της γαλουχίας.

Η μιρταζαπίνη δεν ήταν γονοτοξική σε μια σειρά από δοκιμασίες για γονιδιακή μετάλλαξη, χρωμοσωμική βλάβη και βλάβη στο DNA. Όγκοι του θυρεοειδούς αδένου που βρέθηκαν σε μία μελέτη καρκινογένεσης σε αρουραίους και ηπατοκυτταρικά νεοπλάσματα που βρέθηκαν σε μία μελέτη καρκινογένεσης σε ποντίκια, θεωρούνται ότι είναι χαρακτηριστικά του είδους, μη γονοτοξικές αποκρίσεις που σχετίζονται με τη μακροχρόνια θεραπεία με υψηλές δόσεις επαγωγέων των ηπατικών ενζύμων.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Πυρήνας δισκίου:

Λακτόζη μονοϋδρική
Άμυλο αραβοσίτου προζελατινοποιημένο
Πυρίτιο άνυδρο κολλοειδές
Καρμελλόζη νατριούχος διασταυρούμενη
Μαγνήσιο στεατικό

Επικάλυψη δισκίου:

Υπρομελλόζη
Τιτανίου διοξειδίο
Πολυαιθυλενογλυκόλη
Σιδήρου οξείδιο κίτρινο (μόνο για τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία των 15mg και των 30mg)
Σιδήρου οξείδιο κόκκινο (μόνο για τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία των 15mg και των 30mg)

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

3 χρόνια

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

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

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

NORMA ΕΛΛΑΣ Α.Ε.

Μενάνδρου 54, 10431 Αθήνα.

Τηλ. 210 52.22.282 φαξ 210 52.41.368
email: info@normahellas.gr

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

- **Motofen[®] των 15mg:** 28050/14/17-09-2015
- **Motofen[®] των 30mg:** 28051/14/17-09-2015
- **Motofen[®] των 45mg:** 28052/14/17-09-2015

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

- **Motofen[®] των 15mg:** 19-03-2009/17-09-2015
- **Motofen[®] των 30mg:** 19-03-2009/17-09-2015
- **Motofen[®] των 45mg:** 19-03-2009/17-09-2015

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ ΗΗ/ΜΜ/ΕΕΕΕ

NORMA ΕΛΛΑΣ Α.Ε.

Μενάνδρου 54, 104 31 Αθήνα

Τηλ: (210) 52.22.282, Φαξ: (210) 52.41.368

E-mail: info@normahellas.gr



SPC-2812401_02_03-07

Πηγή: Ε.Ο.Φ.

Κατεβάσατε το αρχείο από THERAPIA.GR