

Motofen®

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ
(SmPC)

1. ΕΜΠΟΡΙΚΗ ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Motofen® δισκία επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο των 30mg.

Motofen® δισκία επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο των 45mg.

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΑ ΣΥΣΤΑΤΙΚΑ

➤ **Motofen® fc.tab's 30mg/tab:** Κάθε δισκίο επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο περιέχει 30mg Μιρταζαπίνης.

➤ **Motofen® fc.tab's 45mg/tab:** Κάθε δισκίο επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο περιέχει 45mg Μιρταζαπίνης.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων βλ. παρ. 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Δισκία επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο.

Τα **Motofen®** δισκία επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο των 30mg είναι ωοειδή, αμφίκυρτα, καφέ δισκία που φέρουν το κωδικό I στη μια πλευρά και διαχωριστική γραμμή και στις δύο πλευρές.

Τα **Motofen®** δισκία επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο των 45mg είναι ωοειδή, αμφίκυρτα, λευκά δισκία που φέρουν το κωδικό I στη μια πλευρά.

4. ΚΛΙΝΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις:

Θεραπεία των επεισοδίων μείζονος κατάθλιψης.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης:

Ενήλικες:

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

Η μιρταζαπίνη αρχίζει να έχει αποτέλεσμα μετά από 1-2 εβδομάδες θεραπείας. Αγωγή με επαρκές δοσολογικό σχήμα παρουσιάζει θεραπευτική απάντηση σε διάστημα 2-4 εβδομάδων. Σε περίπτωση ανεπαρκούς ανταπόκρισης η δοσολογία μπορεί να αυξηθεί ως τη μέγιστη προτεινόμενη. Αν δεν επιτευχθεί θετική ανταπόκριση σε διάστημα άλλων 2-4 εβδομάδων τότε η αγωγή πρέπει να διακόπτεται.

Ηλικιωμένοι:

Η συνιστώμενη δόση είναι ίδια με αυτή των ενηλίκων. Σε ηλικιωμένους ασθενείς αύξηση της δόσης πρέπει να γίνεται κάτω από στενή ιατρική παρακολούθηση ώστε να επιτευχθεί ικανοποιητική απόκριση στη θεραπεία με ασφαλή τρόπο.

Παιδιά και έφηβοι κάτω των 18 ετών:

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

Νεφρική ανεπάρκεια

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

Ηπατική ανεπάρκεια

Η κάθαρση της μιρταζαπίνης μπορεί να επιβραδυνθεί σε ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια. Αυτό πρέπει να λαμβάνεται υπ' όψη όταν το **Motofen**[®] πρόκειται να συνταγογραφηθεί σε τέτοια κατηγορία ασθενών, ειδικά σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια, καθώς δεν υπάρχουν μελέτες σε αυτή την κατηγορία των ασθενών (βλέπε παράγραφο 4.4).

Η μιρταζαπίνη έχει χρόνο ημίσειας ζωής 20-40 ώρες και συνεπώς το **Motofen**[®] είναι κατάλληλο για εφάπαξ ημερήσιο δοσολογικό σχήμα. Είναι προτιμότερο να λαμβάνετε ως εφάπαξ δόση πριν την νυχτερινή κατάκλιση. Το **Motofen**[®] μπορεί επίσης να χορηγηθεί σε δύο ισομερώς κατανομημένες δόσεις (μια φορά το πρωί και μια φορά το βράδυ, η υψηλότερη δόση πρέπει να λαμβάνεται το βράδυ).

Τα δισκία **Motofen**[®] πρέπει να λαμβάνονται από το στόμα με κάποιο υγρό και να καταπίνονται αμάσητα.

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

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

4.3 Αντενδείξεις:

Υπερευαισθησία στη μιρταζαπίνη ή σε κάποιο από τα έκδοχα του προϊόντος.

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

4.4 Ειδικές προφυλάξεις και προειδοποιήσεις κατά τη χρήση:

Χορήγηση σε παιδιά και εφήβους κάτω των 18 ετών

Το **Motofen**[®] δεν πρέπει να χορηγείται για τη θεραπεία παιδιών και εφήβων κάτω των 18 ετών. Η αυτοκτονική συμπεριφορά (απόπειρα αυτοκτονίας και αυτοκτονικές σκέψεις), καθώς και η εχθρική συμπεριφορά (κυρίως επιθετικότητα, εναντιωματική συμπεριφορά και θυμός) παρατηρήθηκαν με μεγαλύτερη συχνότητα σε κλινικές δοκιμές με παιδιά και εφήβους που λάμβαναν αντικαταθλιπτικά σε σύγκριση με εκείνα που λάμβαναν εικονικό φάρμακο. Εάν, λόγω κλινικής ανάγκης, αποφασιστεί εντούτοις να χορηγηθεί αγωγή, ο ασθενής πρέπει να παρακολουθείται με προσοχή για την πιθανότητα αυτοκτονικών συμπτωμάτων.

Επιπλέον, δεν υπάρχουν μακροχρόνια στοιχεία ασφάλειας σε παιδιά και εφήβους όσον αφορά τη σωματική τους ανάπτυξη, την ωρίμανση, τη γνωστική και συμπεριφορική ανάπτυξη.

Αυτοκτονία/αυτοκτονικές σκέψεις ή κλινική επιδείνωση

Η κατάθλιψη σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο αυτοκτονικών σκέψεων, αυτοτραυματισμού και αυτοκτονίας (επεισόδια σχετιζόμενα με αυτοκτονία). Ο κίνδυνος αυτός παραμένει έως ότου επιτευχθεί σημαντική ύφεση. Καθώς μπορεί να μη σημειωθεί βελτίωση κατά τη διάρκεια των πρώτων λίγων εβδομάδων θεραπείας ή και περισσότερων, οι ασθενείς θα πρέπει να

παρακολουθούνται στενά έως ότου επιτευχθεί τέτοια βελτίωση. Κατά τη γενική κλινική εμπειρία, ο κίνδυνος αυτοκτονίας μπορεί να αυξηθεί κατά τα πρώτα στάδια ανάρρωσης. Ασθενείς με ιστορικό επεισοδίων σχετιζομένων 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. Μια μετανάλυση ελεγχόμενων με εικονικό φάρμακο κλινικών δοκιμών με αντικαταθλιπτικά φάρμακα σε ενήλικες ασθενείς με ψυχιατρικές διαταραχές, έδειξε αυξημένο κίνδυνο αυτοκτονικής συμπεριφοράς με αντικαταθλιπτικά σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο σε ασθενείς ηλικίας κάτω των 25 ετών.

Στενή παρακολούθηση των ασθενών, και ιδιαίτερα αυτών που διατρέχουν υψηλό κίνδυνο, θα πρέπει να συνδυάζεται με τη φαρμακευτική αγωγή, ιδιαίτερα στην αρχή της θεραπείας και μετά από αλλαγές στη δοσολογία. Οι ασθενείς (και αυτοί που φροντίζουν τους ασθενείς) θα πρέπει να είναι σε επαγρύπνηση σχετικά με την ανάγκη παρακολούθησης για οποιαδήποτε κλινική επιδείνωση, αυτοκτονική συμπεριφορά ή σκέψεις και οποιοσδήποτε ασυνήθιστες αλλαγές στη συμπεριφορά και να αναζητούν ιατρική συμβουλή άμεσα εάν εμφανιστούν αυτά τα συμπτώματα.

Αναφορικά με την πιθανότητα αυτοκτονίας, ιδιαίτερα κατά την έναρξη της θεραπείας, μόνο μία περιορισμένη ποσοτήτων δισκίων **Motofen**[®] θα πρέπει να δίδεται στους ασθενείς.

Καταστολή του μυελού των οστών

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

Ίκτερος

Η αγωγή πρέπει να διακόπτεται εάν εμφανιστεί ίκτερος.

Καταστάσεις που χρειάζονται στενή παρακολούθηση

Προσεκτικά επιλεγμένη δοσολογία και στενή παρακολούθηση απαιτείται σε ασθενείς με:

-Επιληψία και οργανικό εγκεφαλικό σύνδρομο: Μολονότι η κλινική εμπειρία δείχνει ότι οι επιληπτικές κρίσεις είναι σπάνιες κατά την αγωγή με μιρταζαπίνη, όπως και με άλλα αντικαταθλιπτικά, το **Motofen**[®] θα πρέπει να ξεκινά προσεκτικά σε ασθενείς με ιστορικό κρίσεων. Η θεραπεία πρέπει να σταματήσει εάν κάποιος ασθενής εμφανίσει κρίσεις ή όταν υπάρχει αύξηση στη συχνότητα των κρίσεων.

-Ηπατική ανεπάρκεια. Μετά από μια εφάπαξ από του στόματος δόση 15mg μιρταζαπίνης, η κάθαρση της μιρταζαπίνης είχε κατά προσέγγιση μειωθεί κατά 35% σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια ηπατική ανεπάρκεια, σε σύγκριση με ασθενείς με φυσιολογική ηπατική λειτουργία. Η μέση συγκέντρωση της μιρταζαπίνης στο πλάσμα του αίματος είχε αυξηθεί κατά 55%.

-Νεφρική ανεπάρκεια. Μετά από μια εφάπαξ από του στόματος δόση 15mg μιρταζαπίνης, σε ασθενείς με μέτρια (κάθαρση κρεατινίνης <40ml/min) έως σοβαρή (κάθαρση κρεατινίνης ≤10ml/min) νεφρική ανεπάρκεια, η κάθαρση της μιρταζαπίνης μειώθηκε κατά 30% και 50% αντίστοιχα σε σύγκριση με ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία. Η μέση

συγκέντρωση της μιρταζαπίνης στο πλάσμα του αίματος είχε αυξηθεί κατά 55% και 115% αντιστοίχως. Καμία σημαντική διαφορά δε βρέθηκε σε ασθενείς με ήπια νεφρική ανεπάρκεια (κάθαρση κρεατινίνης < 80ml/min) σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου.

-Καρδιακές παθήσεις όπως διαταραχές της αγωγιμότητας, στηθάγχη και πρόσφατο έμφραγμα του μυοκαρδίου, όπου θα πρέπει να λαμβάνονται οι συνήθεις προφυλάξεις και προσοχή στη συγχορήγηση φαρμακευτικής αγωγής.

-Χαμηλή αρτηριακή πίεση.

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

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

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

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

-Αν και η μιρταζαπίνη δεν προκαλεί εξάρτηση, η εμπειρία μετά την κυκλοφορία της δείχνει ότι η απότομη διακοπή της θεραπείας μετά μακροχρόνια χορήγηση μερικές φορές μπορεί να έχει σαν αποτέλεσμα συμπτώματα απόσυρσης. Στην πλειονότητα τους τα συμπτώματα απόσυρσης είναι ήπια και περιορίζονται από μόνα τους. Ανάμεσα στα διάφορα αναφερόμενα συμπτώματα απόσυρσης, η ζάλη, η διέγερση, το άγχος, ο πονοκέφαλος και η ναυτία αναφέρονται πιο συχνά. Παρότι έχουν αναφερθεί ως συμπτώματα απόσυρσης, θα πρέπει να γίνει αντιληπτό ότι αυτά τα συμπτώματα μπορεί να σχετίζονται με υποκείμενη ασθένεια. Όπως συστήνεται στην παράγραφο 4.2, είναι προτιμότερο να διακόπτεται η αγωγή με μιρταζαπίνη σταδιακά.

-Προσοχή πρέπει να δίδεται σε ασθενείς με διαταραχές ούρησης, όπως υπερτροφία του προστάτη και σε ασθενείς με οξύ γλαύκωμα κλειστής γωνίας και αυξημένη ενδοφθάλμια πίεση (εδώ υπάρχει μικρή πιθανότητα προβλημάτων με το **Motofen**[®] εξ αιτίας της πολύ ασθενούς αντιχολινεργικής δράσης του).

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

Υπονατρίαμια

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

Σεροτονινεργικό σύνδρομο

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

σπασμοί, αυτόνομη αστάθεια με πιθανές ξαφνικές διακυμάνσεις των ζωτικών λειτουργιών, αλλαγή της νοητικής λειτουργίας που περιλαμβάνει σύγχυση, ευερεθιστότητα και με μεγάλη διέγερση που εξελίσσεται σε ντελίριο και κόμα. Από την εμπειρία μετά την κυκλοφορία φαίνεται ότι το σεροτονινεργικό σύνδρομο εμφανίζεται πολύ σπάνια σε ασθενείς που θεραπεύονται μόνο με μιρταζαπίνη.

Ηλικιωμένοι ασθενείς

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

Σημαντικές πληροφορίες σχετικά με ορισμένα συστατικά του Motofen®

Το φαρμακευτικό αυτό σκεύασμα περιέχει λακτόζη. Ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα όπως δυσανεξία στη γαλακτόζη, έλλειψη Lapp λακτάσης ή δυσαπορρόφηση γλυκόζης-γαλακτόζης, δεν 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 MAO ή μέσα σε διαστήματα δύο εβδομάδων από τη διακοπή αγωγής με αναστολείς MAO. Σε αντίθετη περίπτωση, διάστημα δύο εβδομάδων πρέπει να επέλθει πριν ο ασθενής που διέκοψε τη θεραπεία με μιρταζαπίνη λάβει θεραπεία με αναστολείς MAO (βλέπε παράγραφο 4.3).

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

-Η μιρταζαπίνη μπορεί να αυξήσει τις κατασταλτικές ιδιότητες των βενζοδιαζεπινών και άλλων κατασταλτικών φαρμάκων (πιο συγκεκριμένα των περισσότερων αντιψυχωσικών, αντιισταμινικών H₁ ανταγωνιστών και των οπιοειδών). Προσοχή πρέπει να δίδεται όταν αυτά τα φαρμακευτικά προϊόντα συνταγογραφούνται ταυτόχρονα με τη μιρταζαπίνη.

-Η μιρταζαπίνη μπορεί να αυξήσει το κατευναστικό αποτέλεσμα του οινοπνεύματος στο κεντρικό νευρικό σύστημα. Για το λόγο αυτό οι ασθενείς πρέπει να συμβουλευονται να αποφεύγουν τα οινοπνευματώδη ποτά όσο λαμβάνουν μιρταζαπίνη.

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

Φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις

-Η καρβαμαζεπίνη και η φαινυτοΐνη, επαγωγείς του CYP3A4, αυξάνουν την κάθαρση της μιρταζαπίνης περίπου στο διπλάσιο με αποτέλεσμα μείωση της συγκέντρωσης της μιρταζαπίνης στο πλάσμα κατά 60 έως 45% αντίστοιχα. Όταν η καρβαμαζεπίνη ή άλλος επαγωγέας του ηπατικού μεταβολισμού (όπως η ριφαμπικίνη) προστεθεί σε αγωγή με μιρταζαπίνη, μπορεί η δόση της μιρταζαπίνης να χρειαστεί να αυξηθεί. Εάν διακοπή η αγωγή με αυτής της κατηγορίας φαρμακευτικό προϊόν, μπορεί να είναι απαραίτητο να μειωθεί η δόση

της μιρταζαπίνης.

-Συγχορήγηση του ισχυρού αναστολέα του CYP3A4, ketoconazole, αύξησε τα μέγιστα επίπεδα στο πλάσμα και την συγκέντρωση κάτω από την καμπύλη (AUC) της μιρταζαπίνης κατά περίπου 40% και 50% αντίστοιχα.

- Όταν η σιμετιδίνη (ασθενής αναστολέας του CYP1A2, CYP2D6 και CYP3A4) χορηγείται μαζί με τη μιρταζαπίνη, η μέση συγκέντρωση της μιρταζαπίνης στο πλάσμα μπορεί να αυξηθεί περισσότερο από 50%. Προσοχή πρέπει να δίδεται και πιθανότητα να χρειάζεται μείωση της δόσης όταν η μιρταζαπίνη συγχορηγείται με ισχυρούς αναστολείς του CYP3A4, αναστολείς HIV πρωτεάσης, αντιμυκητιασικά τύπου αζόλης, ερυθρομυκίνη, σιμετιδίνη ή νεφαζοδόνη.

-Μελέτες αλληλεπιδράσεων, δεν έδειξαν καμιά σχετική φαρμακοκινητική αλληλεπίδραση στη ταυτόχρονη χορήγηση μιρταζαπίνης με παροξετίνη, αμιτριπυλίνη, ρισπεριδόνη ή λίθιο.

4.6 Κύηση και γαλουχία:

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

4.7 Επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων:

Το **Motofen**[®] έχει μικρή έως μέτρια επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών. Το **Motofen**[®] μπορεί να μειώσει την ικανότητα προσοχής και το βαθμό εγρήγορσης (ιδιαίτερα στην αρχική φάση της θεραπείας). Οι ασθενείς πρέπει να αποφεύγουν την εκτέλεση δυνητικά επικίνδυνων εργασιών, που απαιτούν εγρήγορση και αυξημένη συγκέντρωση, όπως η οδήγηση και ο χειρισμός μηχανημάτων, σε οποιαδήποτε χρονική στιγμή εφόσον επηρεάζονται.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες:

Οι καταθλιπτικοί ασθενείς παρουσιάζουν μια σειρά συμπτωμάτων που σχετίζονται με αυτή καθ' αυτή την νόσο. Ως εκ τούτου μερικές φορές είναι δύσκολο να εκτιμηθεί ποια από αυτά τα συμπτώματα οφείλονται στην νόσο αυτή καθεαυτή και ποια πιθανόν αποτελούν αποτελέσματα της θεραπείας με **Motofen**[®].

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρονται πιο συχνά, συμβαίνουν σε περισσότερο από το 5% των ασθενών που λαμβάνουν μιρταζαπίνη και συμμετέχουν στις τυχαίοποιημένες ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο κλινικές μελέτες (βλέπε παρακάτω) είναι η υπνηλία, η καταστολή, η ξηροστομία, η αύξηση της όρεξης, η ζάλη και η κόπωση.

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

Ο πίνακας 1 δείχνει ανά κατηγορίες τη συχνότητα εμφάνισης των ανεπιθύμητων ενεργειών οι

οποίες παρουσιάστηκαν στις κλινικές μελέτες στατιστικώς σημαντικά συχνότερα κατά τη θεραπεία με μιρταζαπίνη από ότι με εικονικό φάρμακο, καθώς και τις ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν αυθόρμητα. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν αυθόρμητα, για τις οποίες δεν υπάρχει αντίστοιχη αναφορά ότι παρατηρήθηκαν στις ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο κλινικές μελέτες με τη μιρταζαπίνη, κατηγοριοποιήθηκαν ως «μη γνωστές».

Πίνακας 1. Ανεπιθύμητες ενέργειες της μιρταζαπίνης

Κατηγορία/ Οργανικό σύστημα	Πολύ συχνές ($\geq 1/10$)	Συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$)	Όχι Συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$)	Σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$)	Μη γνωστές
Έρευνες	■ Αύξηση του σωματικού βάρους ¹				
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος					■ Καταστολή του μυελού των οστών (κοκκιοκυτταροπενία), ακοκκιοκυτταραιμία, απλαστική αναιμία (θρομβοκυττοπενία) Ηωσινοφιλία
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	■ Υπνηλία ^{1,4} ■ Καταστολή ^{1,4} ■ Κεφαλαγία ²	■ Λήθαργος ¹ ■ Ζάλη ■ Τρόμος	■ Παιραισθησία ² ■ Σύνδρομο ανήσυχων πόδων ■ Συγκοπή	■ Μυοκλονίες	■ Σπασμοί (προσβολές) ■ Σεροτονινεργικό σύνδρομο Παιραισθησία στοματική
Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος	■ Ξηροστομία	■ Ναυτία ³ ■ Διάρροια ² ■ Εμετός ²	■ Στοματική υπαισθησία		■ Οίδημα στόματος
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού		■ Εξάνθημα ²			
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού		■ Αρθραλγία ■ Μυαλγία ■ Οσφυαλγία ¹			
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	■ Αύξηση της όρεξης ¹				■ Υπονατριαιμία
Αγγειακές διαταραχές		■ Ορθοστατική υπόταση	■ Υπόταση ²		
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης		■ Περιφερικό οίδημα ¹ ■ Κόπωση			
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων				■ Ανυψώσεις των τρανσαμινασών στο πλάσμα	

Ψυχιατρικές διαταραχές		<ul style="list-style-type: none"> ■ Ανώμαλα όνειρα ■ Σύγχυση ■ Νευρικότητα^{2,5} ■ Αϋπνία^{3,5} 		<ul style="list-style-type: none"> ■ Εφιάλτες² ■ Μανία ■ Διέγερση² ■ Παραισθήσεις ■ Ψυχοκινητική ανησυχία (συμπ. Ακαθησία, υπερκινητικότητα) 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Αυτοκτονικός ιδεασμός⁶ ■ Αυτοκτονική συμπεριφορά⁶
Διαταραχές του ενδοκρινικού συστήματος					<ul style="list-style-type: none"> ■ Μη φυσιολογική έκκριση αντιδιουρητικής ορμόνης

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

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

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

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

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

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

⁶Περιστατικά αυτοκτονικού ιδεασμού και αυτοκτονικών συμπεριφορών έχουν αναφερθεί κατά τη διάρκεια της θεραπείας (βλέπε παράγραφο 4.4).

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

4.9 Υπερδοσολογία:

Η παρούσα εμπειρία σε περιπτώσεις υπερδοσολογίας με μιρταζαπίνη υποδηλώνει ότι τα συμπτώματα είναι συνήθως ήπια. Καταστολή του κεντρικού νευρικού συστήματος, συνοδευόμενη από αποπροσανατολισμό και παρατεταμένη κατευναστική δράση έχει αναφερθεί, μαζί με ταχυκαρδία και ήπια υπέρταση ή υπόταση. Ωστόσο υπάρχει η πιθανότητα πιο σοβαρών συνεπειών (συμπεριλαμβανομένων και μοιραίων) με δόσεις πολύ μεγαλύτερες από τις θεραπευτικές, ιδιαίτερα σε περιπτώσεις μεικτών υπερδοσολογιών.

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

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες:

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντικαταθλιπτικό.

Κωδικός ATC: N06AX11.

Η μιρταζαπίνη είναι ένας κεντρικά δρών ανταγωνιστής των α_2 προσυναπτικών υποδοχέων, ο οποίος αυξάνει την κεντρική νοραδρενεργική και σεροτονινεργική νευροδιαβίβαση. Η ενίσχυση της σεροτονινεργικής νευροδιαβίβασης διενεργείται ειδικά μέσω των 5-HT₁ υποδοχέων καθ' όσον οι υποδοχείς 5-HT₂ και 5-HT₃ αποκλείονται από τη μιρταζαπίνη. Αμφότερα τα εναντιομερή της μιρταζαπίνης θεωρείται ότι συμβάλουν στην αντικαταθλιπτική δράση του φαρμάκου, το S(+) εναντιομερές αποκλείοντας τους α_2 προσυναπτικούς υποδοχείς και τους 5-HT₂ υποδοχείς και το R(-) εναντιομερές αποκλείοντας τους 5-HT₃ υποδοχείς.

Η ιδιότητα της μιρταζαπίνης να ανταγωνίζεται και τους H₁ υποδοχείς της ισταμίνης, συσχετίζεται με την κατασταλτική δράση της. Πρακτικά στερείται αντιχολινεργικής δράσης και σε θεραπευτικές δόσεις δεν έχει πρακτικά επίδραση στο καρδιαγγειακό σύστημα.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες:

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

Η μιρταζαπίνη μεταβολίζεται ευρέως και απομακρύνεται μέσω των ούρων και των κοπράνων σε λίγες ημέρες. Οι κύριες μεταβολικές οδοί είναι η απομεθυλίωση και η οξειδωση, που ακολουθούνται από σύζευξη. “*In vitro*” στοιχεία από μικροσώματα ανθρώπινου ήπατος υποδηλώνουν ότι τα ένζυμα CYP2D6 και CYP1A2 του κυτοχρώματος P450 εμπλέκονται στο σχηματισμό του 8-υδρόξυ μεταβολίτη της μιρταζαπίνης, ενώ το CYP3A4 θεωρείται ότι είναι υπεύθυνο για το σχηματισμό των N-απομεθυλιωμένων και N-οξειδωμένων μεταβολιτών. Ο απομεθυλιωμένος μεταβολίτης της μιρταζαπίνης είναι φαρμακολογικά ενεργός και εμφανίζει το ίδιο φαρμακοκινητικό προφίλ με την αρχική ουσία.

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

5.3 Προκλινικά στοιχεία για την ασφάλεια:

Προκλινικά δεδομένα βασισμένα σε καθιερωμένες μελέτες για τη φαρμακολογική ασφάλεια, την τοξικότητα επαναλαμβανόμενης δόσης, την καρκινογένεση ή τη γονιδιοτοξικότητα δεν αποκάλυψαν κάποιο ιδιαίτερο κίνδυνο για τους ανθρώπους. Σε μελέτες για την τοξικότητα στην αναπαραγωγή σε αρουραίους και κουνέλια δεν παρατηρήθηκαν τερατογενετικές επιδράσεις. Έκθεση σε διπλάσια δόση από τη μέγιστη θεραπευτική στους ανθρώπους έδειξε αύξηση στην απώλεια μετά την εμφώλευση, μείωση του βάρους των νεογέννητων κουταβιών και μείωση στο δείκτη επιβίωσης νεογέννητων αρουραίων στις τρεις πρώτες ημέρες του θηλασμού. Η μιρταζαπίνη δεν είναι γονιδιοτοξική σε μια σειρά από δοκιμασίες για γονιδιακή μετάλλαξη, χρωμοσωμική βλάβη και βλάβη στο DNA. Όγκοι του θυρεοειδούς αδένου που βρέθηκαν σε μελέτη καρκινογένεσης σε αρουραίους και ηπατοκυτταρικά νεοπλάσματα που βρέθηκε σε μελέτη καρκινογένεσης σε ποντίκια θεωρούνται ότι είναι χαρακτηριστικά του είδους, απόρροια μη γονιδιοτοξικών αντιδράσεων που σχετίζονται με μακράς διάρκειας θεραπεία με υψηλές δόσεις επαγωγέων των ηπατικών ενζύμων.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

6.1 Έκδοχα:

Ο πυρήνας κάθε δισκίου **Motofen® 30mg** και **45mg** περιέχει: Λακτόζη μονοϋδρική/Lactose monohydrate, Άμυλο αραβοσίτου προζελατινοποιημένο/Pregelatinised starch maize, Πυρίτιο άνυδρο κολλοειδές/Silica colloidal anhydrous, Καρμελλόζη νατριούχος διασταυρούμενη/Croscarmellose sodium, Μαγνήσιο στεατικό/Magnesium stearate.

Η επικάλυψη κάθε δισκίου **Motofen® 30mg** και **45mg** περιέχει: Υπρομελλόζη/Hypromellose, Τιτανίου διοξείδιο/Titanium dioxide, Πολυαιθυλενογλυκόλη/Macrogol/PEG 8000.

Τα δισκία **Motofen®** των **30mg** επιπλέον περιέχουν: Σιδήρου οξείδιο κίτρινο/Iron oxide yellow και Σιδήρου οξείδιο κόκκινο/Iron oxide red.

6.2 Ασυμβατότητες:

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής:

36 μήνες για προϊόν διατηρημένο σύμφωνα με τις οδηγίες.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις για τη φύλαξη του προϊόντος:

Να μη φυλάσσεται σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 25°C, προστατευμένο από το φως και την υγρασία.

Φυλάσσεται μακριά από τα παιδιά.

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 Οδηγίες χρήσης/χειρισμού

Δεν εφαρμόζεται.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

NORMA ELLAS A.E

Μενάνδρου 54, 10431 Αθήνα.

Τηλ. 210 52.22.282 φαξ 210 52.41.368

email: info@normahellas.gr, web site: www.normahellas.gr

8. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

•**Motofen®** των **30mg**: 21357/19-03-09

•**Motofen®** των **45mg**: 21358/19-03-09

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

•**Motofen®** των **30mg**: 19-03-09

•**Motofen®** των **45mg**: 19-03-09

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Ιούλιος-2009 (Σύμφωνα με την εγκύκλιο του Ε.Ο.Φ. 54960/23-7-2009).

NORMA ELLAS A.E.

Μενάνδρου 54, 104 31 Αθήνα

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

E-mail: info@normahellas.gr, [http:// www.normahellas.gr](http://www.normahellas.gr).



SPC-2812401/02/03-01