

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Mirtazapin ratiopharm 45 mg tabletti, kalvopäällysteinen.

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 45 mg mirtatsapiinia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 305,4 mg laktoosia (monohydraattina).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

### 3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen

Soikea, kaksoiskupera, valkoinen kalvopäällysteinen tabletti, jossa merkintä ”I” toisella puolella.

### 4. KLIINiset TIEDOT

#### 4.1 Käyttöaiheet

Masennustilat.

#### 4.2 Annostus ja antotapa

##### Annostus

##### Aikuiset

Tehokas vuorokausiannos on yleensä 15 - 45 mg; aloitusannos on 15 mg tai 30 mg. Mirtatsapiinin vaikutus alkaa yleensä 1 - 2 hoitoviikon kuluttua. Asianmukaisella annoksella positiivinen vaste saavutetaan yleensä 2 - 4 viikossa. Ellei tyydyttävää vastetta saada, annos voidaan nostaa maksimiin. Ellei seuraavien 2 - 4 viikonkaan jälkeen saada vastetta, hoito tulee lopettaa.

##### Iäkkäät potilaat

Suositusannos on sama kuin aikuisille. Iäkkäitä potilaita tulee annosta suurennettaessa seurata tarkoin, jotta vaste olisi tyydyttävä ja turvallinen.

##### Pediatriset potilaat

Mirtazapin ratiopharmia ei tule käyttää lapsilla ja alle 18-vuotiailla nuorilla, koska tehoa ei osoitettu kahdessa lyhytkestoisessa kliinisessä tutkimuksessa (ks. kohta 5.1) ja turvallisuuteen liittyvien seikkojen vuoksi (ks. kohdat 4.4, 4.8 ja 5.1).

##### Munuaisten vajaatoiminta

Keskivaikeaa tai vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa (kreatiiniinipuhdistuma < 40 ml/min) sairastavien potilaiden mirtatsapiinin puhdistuma voi alentua. Tämä tulee ottaa huomioon määrättäessä Mirtazapin ratiopharmia näille potilaille (ks. kohta 4.4).

##### Maksan vajaatoiminta

Maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden mirtatsapiinin puhdistuma voi alentua. Tämä tulee ottaa huomioon määrättäessä Mirtazapin ratiopharmia näille potilaille, erityisesti vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastaville, koska vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla ei ole suoritettu tutkimuksia (ks. kohta 4.4).

Mirtatsapiinin puoliintumisaika on 20 - 40 tuntia ja siksi Mirtazapin ratiopharm soveltuu kerran vuorokaudessa tapahtuvaan annosteluun. Lääke otetaan mieluiten yhtenä iltana-annoksena juuri ennen nukkumaanmenoa. Mirtazapin ratiopharm voidaan ottaa myös kahtena osa-annoksena (yksi annos aamulla ja yksi annos illalla, suurempi annos tulee ottaa illalla).

Masennusta sairastavia potilaita tulee hoitaa riittävän kauan, vähintään 6 kuukauden ajan, potilaiden oireettomuuden varmistamiseksi.

Mirtatsapiinin käyttö suositellaan lopetettavan asteittain lääkehoidon lopettamisesta johtuvien oireiden välttämiseksi (ks. kohta 4.4).

#### Antotapa

Tabletit tulee ottaa suun kautta, veden kanssa, ja ne niellä pureskelematta.

### **4.3 Vasta-aiheet**

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Mirtatsapiinin samanaikainen käyttö monoamiinioksidaasin estäjien (MAO:n estäjien) kanssa (ks. kohta 4.5).

### **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

#### Pediatriset potilaat

Mirtazapin ratiopharmia ei tule käyttää lasten ja alle 18-vuotiaiden nuorten hoitoon. Suisidaalista käyttäytymistä (itsemurhayrityksiä ja itsemurha-ajatuksia) sekä vihamielisyyttä (pääasiassa aggressiota, vastustavaa käyttäytymistä ja vihaa) havaittiin kliinisissä tutkimuksissa useammin masennuslääkkeitä saaneilla lapsilla ja nuorilla kuin lumelääkettä saaneilla lapsilla ja nuorilla. Jos hoitopäätös kliinisen tarpeen perusteella silti tehdään, tulee potilasta seurata tarkasti suisidaalisten oireiden ilmaantumisen varalta. Lisäksi pitkän aikavälin turvallisuutta koskevat tiedot lasten ja nuorten kasvamisesta, kypsymisestä sekä kognitiivisesta ja käyttäytymisen kehityksestä ovat puutteelliset.

#### Itsemurha/itsemurha-ajatuksien tai masennuksen paheneminen

Masennukseen liittyy lisääntynyt alttius itsemurha-ajatuksiin, itsensä vahingoittamiseen ja itsemurhiin (itsemurhaan liittyvät tapahtumat). Tämä alttius säilyy, kunnes itse taudissa tapahtuu merkittävä paranemista. Koska paranemista ei ehkä tapahdu ensimmäisten viikkojen aikana hoidon aloituksesta, tulee potilaita seurata tarkoin siihen saakka, että paranemista tapahtuu. Kliinisen kokemuksen perusteella tiedetään, että itsemurha-alttius kasvaa taudin paranemisen alkuvaiheessa.

Potilaat, joilla on aiemmin ollut itsemurha-ajatuksia tai -käyttäytymistä, tai joilla on merkittävässä määrin itsemurhaan liittyviä ajatuksia ennen hoidon aloitusta, ovat alttiimpia itsemurha-ajatuksille ja -yrityksille, ja heitä tulee tarkkailla erityisesti hoidon aikana. Meta-analyysi lumekontrolloidulla psykiatrisilla aikuispotilailla tehdyistä masennuslääketutkimuksista osoitti, että alle 25-vuotiailla potilailla alttius itsemurhakäyttäytymiseen lisääntyi masennuslääkettä saaneilla verrattuna lumelääkettä saaneisiin. Riskialttiita potilaita tulee seurata tarkkaan etenkin hoidon alkuvaiheessa ja kun tehdään muutoksia annostukseen. Potilaiden (ja heidän hoitajiensa) tulee kiinnittää huomiota mahdolliseen masennuksen pahenemiseen, itsemurhakäyttäytymiseen tai -ajatusten lisääntymiseen tai outoon käytökseen. Jos tällaista esiintyy, tulee välittömästi hakeutua lääkärin hoitoon. Varsinkin hoidon alkuvaiheessa, itsemurhan mahdollisuutta ajatellen, potilaalle tulee antaa ainoastaan rajoitettu määrä Mirtazapin ratiopharm kalvopäällysteisiä tabletteja.

#### Luuydindepressio

Luuydindepressiota, joka yleensä ilmenee granulosityopeniana tai agranulositytoosina, on raportoitu mirtatsapiinihoidon yhteydessä. Palautuvaa agranulositytoosia on raportoitu harvinaisina tapauksina mirtatsapiinilla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa. Mirtatsapiinin markkinoille tulon jälkeisenä aikana on raportoitu hyvin harvinaisina tapauksina agranulositytoosia, jotka ovat olleet enimmäkseen palautuvia, mutta joissakin tapauksissa kuolemaan johtaneita. Kuolemaan johtaneet tapaukset liittyivät useimmiten yli 65-vuotiaisiin potilaisiin. Hoitavan lääkärin tulee olla valppaana kuumeilun, kurkkukivun, stomatiitin tai muiden infektiioon viittaavien löydösten suhteen. Mikäli niitä esiintyy, hoito tulee lopettaa ja ottaa täydellinen verenkuva.

#### Vaikeat ihoon kohdistuvat haittavaikutukset

Mirtatsapiinihoidon yhteydessä on ilmoitettu vaikeita ihoon kohdistuvia haittavaikutuksia mukaan lukien Stevens-Johnsonin oireyhtymää (SJS), toksista epidermaalista nekrolyysiä (TEN), yleisoireista eosinofiilistä oireyhtymää (DRESS), rakkulaista ihotulehdusta ja erythema multiformea, jotka voivat olla hengenvaarallisia tai kuolemaan johtavia.

Jos näihin reaktioihin viittaavia oireita ja löydöksiä ilmenee, Mirtazapin ratiopharmin käyttö on lopetettava välittömästi.

Jos potilaalle on tullut jokin näistä reaktioista mirtatsapiinihoidon yhteydessä, Mirtazapin ratiopharm -hoitoa ei saa aloittaa kyseisellä potilaalla enää uudelleen missään vaiheessa.

#### Ikterus

Hoito tulee lopettaa, mikäli keltaisuutta ilmaantuu.

#### Valvontaa vaativat tilat

Varovainen annostelu sekä säännöllinen ja huolellinen seuranta on välttämätöntä seuraavien potilaiden kohdalla:

- epilepsia tai orgaaninen aivosyndrooma: Vaikkakin kliininen kokemus osoittaa, että epileptiset kohtaukset ovat harvinaisia mirtatsapiinihoidon aikana, kuten muidenkin masennuslääkitysten aikana, Mirtazapin ratiopharmin käyttö tulee aloittaa varovaisesti niillä potilailla, jolla tiedetään olleen aiemmin kouristuskohtauksia. Hoito tulee lopettaa kaikilla potilailla, joille ilmaantuu kouristuskohtaus tai kouristuskohtausten esiintymistiheys kasvaa.
- maksan vajaatoiminta: oraalisen mirtatsapiini 15 mg kerta-annoksen jälkeen mirtatsapiinin puhdistuma oli laskenut noin 35 % lievää tai keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla verrattuna normaaliin maksan toimintaan. Keskimääräinen plasman mirtatsapiinipitoisuus oli noussut noin 55 %.
- munuaisten vajaatoiminta: oraalisen mirtatsapiini 15 mg kerta-annoksen jälkeen mirtatsapiinin puhdistuma oli laskenut noin 30 % keskivaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla (kreatiniinipuhdistuma < 40 ml/min) ja noin 50 % vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla (kreatiniinipuhdistuma ≤ 10 ml/min) verrattuna normaaliin munuaisten toimintaan. Keskimääräinen plasman mirtatsapiinipitoisuus oli noussut noin 55 % keskivaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla ja 115 % vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla. Merkittävää eroa ei löytynyt lievää munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden (kreatiniinipuhdistuma < 80 ml/min) ja kontrolliryhmän välillä.
- sydänsairaudet, kuten johtumishäiriöt, angina pectoris ja tuore sydäninfarkti, jotka edellyttävät tavanomaisia varotoimia ja varovaisuutta annettaessa samanaikaisesti muita lääkkeitä
- alhainen verenpaine
- diabetes mellitus: Diabeetikoilla masennuslääkitys voi muuttaa glykeemistä hoitotasapainoa. Insuliini- ja/tai oraalisen diabeteslääkityksen annosta voidaan joutua muuttamaan ja huolellista seuranta suositellaan.

Kuten muidenkin masennuslääkkeiden kohdalla, seuraavat asiat tulee ottaa huomioon:

- psykoottiset oireet saattavat pahentua, kun masennuslääkkeitä annetaan skitsofreniaa sairastaville tai muista psykoottisista häiriöistä kärsiville potilaille; paranoidiset ajatukset saattavat voimistua
- hoidettaessa maanis-depressiivisen psykoosin depressiivistä vaihetta, tila saattaa muuttua maaniseksi. Potilaita, joilla on aiemmin ollut maniaa/hypomaniaa, tulee seurata huolellisesti. Mirtatsapiinihoito tulee lopettaa kaikilla niillä potilailla, joiden tila muuttuu maaniseksi.

- vaikka mirtatsapiini ei aiheuta riippuvuutta, markkinoille tulon jälkeen saatu kokemus lääkkeen käytöstä osoittaa, että pitkäaikaisen hoidon äkillinen lopettaminen saattaa joskus aiheuttaa lääkeshoidon lopettamiseen liittyviä oireita. Lopettamiseen liittyvistä reaktioista suurin osa on lieviä ja ne menevät ohi itsestään. Erilaisista lopettamisoireista yleisimmin raportoituja ovat huimaus, levottomuus, ahdistuneisuus, päänsärky ja pahoinvointi. Vaikka näitä on ilmoitettu lääkeshoidon lopettamisesta johtuvina oireina, on huomioitava, että ne voivat liittyä taustalla olevaan sairauteen. Kohdan 4.2 mukaisesti mirtatsapiinihoidon lopettaminen suositellaan tehtäväksi vähitellen.
- varovaisuutta tulee noudattaa potilaiden kohdalla, joilla on virtsaamishäiriöitä kuten prostatahypertrofiaa, tai akuutti sulkukulmaglaukooma tai kohonnut silmänpaine (vaikka ongelmien todennäköisyys on pieni mirtatsapiinin hyvin heikon antikolinergisen aktiivisuuden vuoksi)
- akatisia/psyykomotorinen levottomuus: Masennuslääkkeiden käyttö on yhdistetty akatisian kehittymiseen, jolle on luonteenomaista subjektiivinen epämiellyttävä tai tuskallinen levottomuus ja tarve liikkua, yhdistyneenä usein kyvyttömyyteen istua tai seisoa paikoillaan. Tätä esiintyy todennäköisimmin muutaman ensimmäisen hoitoviikon aikana. Annoksen nostaminen potilaille, joille kehittyy tämä oireyhtymä, voi olla haitallista.

### Hyponatremia

Mirtatsapiinin käytön yhteydessä on raportoitu erittäin harvoin hyponatremiaa, joka todennäköisesti johtuu antidiureettisen hormonin epäasianmukaisesta erityksestä (SIADH). Varovaisuutta tulee noudattaa riskiryhmään kuuluvilla potilailla, kuten vanhuksilla ja potilailla, jotka saavat samanaikaisesti hyponatremiaa aiheuttavia lääkkeitä.

### Serotoniinioireyhtymä

Interaktio serotonergisesti vaikuttavien lääkkeiden kanssa: serotoniinioireyhtymää voi esiintyä, kun selektiivisiä serotoniinin takaisinoton estäjiä (SSRI:t) käytetään yhtäaikaaisesti muiden serotonergisten lääkkeiden kanssa (ks. kohta 4.5). Serotoniinioireyhtymän oireita voivat olla kuume, jäykkyys, myoklonus, autonominen epävakaisuus, johon mahdollisesti liittyy nopeita vaihteluita elintoiminnoissa, mielentilan muutokset, kuten sekavuus, ärtyvyys ja äärimmäinen agitaatio, joka voi kehittyä houretilaksi ja johtaa koomaan. Varovaisuutta tulee noudattaa ja kliininen valvonta on välttämätöntä, kun näitä lääkkeitä käytetään samanaikaisesti mirtatsapiinin kanssa. Jos serotoniinioireyhtymään viittaavia oireita esiintyy, mirtatsapiinilääkitys tulee lopettaa ja oireenmukainen tukihoido aloittaa. Markkinoille tulon jälkeisen kokemuksen perusteella serotoniinioireyhtymää esiintyy hyvin harvoin potilailla, joita on hoidettu ainoastaan mirtatsapiinilla. (ks. kohta 4.8).

### Vanhuspotilaat

Vanhuspotilaat ovat usein herkempiä erityisesti masennuslääkkeiden haittavaikutuksille. Mirtatsapiinilla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa haittavaikutuksia ei ole raportoitu enempää vanhuspotilailla kuin muissa ikäryhmissä.

### Apuaineet

#### *Laktoosi*

Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasiinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

#### *Natrium*

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per kalvopäällysteinen tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

## **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

### Farmakodynaamiset yhteisvaikutukset

- Mirtatsapiinia ei tule käyttää samanaikaisesti MAO:n estäjien kanssa, eikä kahteen viikkoon MAO:n estäjien lopettamisesta. Vastaavasti mirtatsapiinihoidon jälkeen tulee pitää kahden

viikon tauko ennen MAO:n estäjien aloittamista (ks. kohta 4.3). Lisäksi serotoniinin takaisinoton estäjien käyttö samanaikaisesti muiden serotonergisten lääkkeiden kanssa (L-tryptofaani, triptaanit, tramadoli, linetsolidi, SSRI:t, venlafaksiini, litium ja mäkikuisma-valmisteet) voi johtaa serotoniiniin liittyvien vaikutusten esiintymiseen (serotoniinioireyhtymä: katso kohta 4.4). Varovaisuutta tulee noudattaa ja kliininen valvonta on välttämätöntä, kun näitä lääkkeitä käytetään samanaikaisesti mirtatsapiinin kanssa.

- Mirtatsapiini saattaa voimistaa bentsodiatsepiinien ja muiden sedatiivien rauhoittavaa vaikutusta (etenkin useimmat antipsykootit, antihistamiini H1-antagonistit, opioidit) Varovaisuutta tulee noudattaa määrättäessä näitä lääkkeitä samanaikaiseen käyttöön mirtatsapiinin kanssa.
- Mirtatsapiini saattaa voimistaa alkoholin keskushermostoa lamaavaa vaikutusta. Potilaita tulee tästä johtuen neuvoa välttämään alkoholin käyttöä mirtatsapiinihoidon aikana.
- Mirtatsapiini annoksella 30 mg kerran päivässä aiheutti pienen, mutta tilastollisesti merkitsevän nousun INR:ssä varfariinihoitoa saavilla potilailla. Suuremmalla mirtatsapiiniannoksella vielä voimakkaamman vaikutuksen mahdollisuus ei ole poissuljettu. Jos varfariinia käytetään mirtatsapiinin kanssa samanaikaisesti, on suositeltavaa kontrolloida INR-arvoja.

#### Farmakokineettiset yhteisvaikutukset

- Karbamatsepiini ja fenytoiini, jotka ovat CYP3A4-induktoreita, lisäsivät mirtatsapiinin puhdistuman noin kaksinkertaiseksi, minkä seurauksena mirtatsapiinin pitoisuus plasmassa aleni karbamatsepiinin vaikutuksesta 60 % ja fenytoiinin vaikutuksesta 45 %. Mikäli karbamatsepiinia tai jotain muuta maksan aineenvaihduntaa indusoivaa lääkeainetta (kuten rifampisiinia) käytetään mirtatsapiinihoidon kanssa samanaikaisesti, mirtatsapiiniannoksen suurentaminen voi olla tarpeen. Mikäli hoito tällaisella lääkeaineella lopetetaan, mirtatsapiiniannoksen pienentäminen voi olla tarpeen.
- Voimakkaan CYP3A4-estäjän, ketokonatsolin, antaminen samanaikaisesti lisäsi mirtatsapiinin huippupitoisuutta plasmassa noin 40 % ja AUC-arvoa noin 50 %.
- Kun simetidiiniä (heikko CYP1A2-, CYP2D6- ja CYP3A4-estäjä) annostellaan mirtatsapiinin kanssa, voi keskimääräinen plasman mirtatsapiinipitoisuus nousta yli 50 %. Varovaisuutta tulee noudattaa ja annosta tulee mahdollisesti laskea käytettäessä voimakkaita CYP3A4-estäjiä, HIV-proteasain estäjiä, atsolisienilääkkeitä, erytromysiiniä, simetidiiniä tai nefatsodonia samanaikaisesti mirtatsapiinin kanssa.
- Yhteisvaikutustutkimuksissa ei ole osoitettu merkityksellisiä farmakokineettisiä vaikutuksia mirtatsapiinin samanaikaisessa käytössä paroksetiin, amitriptyliin, risperidonin tai litiumin kanssa.

## **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

### Raskaus

Rajalliset tiedot mirtatsapiinin käytöstä raskaana oleville naisille eivät osoita lisääntyneitä riskejä synnyntäisiin epämuodostumiin. Eläinkokeet eivät osoita kliinisesti merkityksellisiä teratogeenisiä vaikutuksia, vaikkakin kehitystoksisuutta on havaittu (ks. kohta 5.3).

Epidemiologiset tutkimukset viittaavat siihen, että SSRI:en käyttöön, erityisesti raskauden loppuaikana, saattaa liittyä kohonnut keuhkoverenkierron vastus vastasyntyneillä (PPHN). Vaikka yksikään tutkimus ei suoraan osoita yhteyttä PPHN:n ja mirtatsapiinin käytön välillä, niin mahdollista riskiä ei voida sulkea pois, ottaen huomioon sen vaikutusmekanismi (lisääntynyt serotonerginen neurotransmissio).

Varovaisuutta on noudatettava määrättäessä valmistetta raskaana oleville naisille. Jos Mirtazapin ratiopharmia käytetään lapsen syntymään asti tai juuri ennen syntymää, suositellaan vastasyntyneen syntymänjälkeistä valvontaa lääkkeen lopettamiseen mahdollisesti liittyvien oireiden vuoksi.

### Imetys

Eläinkokeet ja rajalliset tiedot ihmisillä osoittavat, että mirtatsapiinia erittyy rintamaitoon ainoastaan hyvin pieniä määriä. Tehtäessä päätöstä siitä, jatketaanko/lopetetaanko rintaruokinta tai

jatketaanko/lopetetaanko Mirtazapin ratiopharm -hoito, tulee huolellisesti arvioida rintaruokinnan hyöty lapselle ja Mirtazapin ratiopharm -hoidon hyöty äidille.

#### 4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Mirtazapin ratiopharmilla on vähäinen tai kohtalainen vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Mirtazapin ratiopharm saattaa heikentää keskittymiskykyä ja tarkkaavaisuutta (varsinkin hoidon alkuvaiheessa). Hoidon aikana potilaiden tulee välttää riskialttiita tehtäviä, joissa vaaditaan tarkkaavaisuutta ja hyvää keskittymiskykyä, kuten moottoriajoneuvolla ajoa tai koneiden käyttöä.

#### 4.8 Haittavaikutukset

Depressiopotilailla on useita itse sairauteen liittyviä oireita. Tämän vuoksi on toisinaan vaikea varmistaa, mitkä oireet ovat sairaudesta ja mitkä Mirtazapin ratiopharm -hoidosta johtuvia.

Yleisimmin raportoidut haittavaikutukset, joita esiintyi yli 5 % mirtatsapiinilla hoidettavista potilaista satunnaistetuissa lumekontrolloiduissa tutkimuksissa (ks. alla), olivat uneliaisuus, sedaatio, suun kuivuminen, painon nousu, ruokahalun lisääntyminen, heitehuimaus ja väsymys.

Mirtatsapiinihoidon yhteydessä on ilmoitettu vaikeita ihoon kohdistuvia haittavaikutuksia mukaan lukien Stevens-Johnsonin oireyhtymää (SJS), toksista epidermaalista nekrolyysiä (TEN), yleisoireista eosinofiilistä oireyhtymää (DRESS), rakkulaista ihotulehdusta ja erythema multiformea (ks. kohta 4.4).

Kaikki satunnaistetut lumekontrolloidut tutkimukset potilailla (mukaan lukien muut indikaatiot kuin masennustilat) on arvioitu mirtatsapiinista aiheutuvien haittavaikutusten suhteen. Meta-analyysi käsitti 20 tutkimusta, joissa suunniteltu hoidon kesto oli enintään 12 viikkoa, 60 mg mirtatsapiinia saaneita potilaita oli 1501 (134 henkilövuotta) ja lumelääkettä saaneita potilaita 850 (79 henkilövuotta). Näiden tutkimusten jatkotutkimukset on jätetty analyyseistä pois vertailukelpoisuuden säilyttämiseksi lumekontrolloituun hoitoon nähden.

Taulukko 1 esittää esiintyvyyden mukaan luokiteltuna kliinisissä tutkimuksissa esiin tulleet haittavaikutukset, jotka ilmaantuivat tilastollisesti merkitsevästi useammin mirtatsapiinihoidon aikana kuin lumelääkityksen aikana ja niihin on lisätty spontaaniraportoinnin tuloksena ilmenneet haittavaikutukset. Spontaanisti raportoitujen haittavaikutusten frekvenssit perustuvat vastaavien tapauksien raportointitiheyteen kliinisissä tutkimuksissa. Spontaaniraportoinnissa haittavaikutusten frekvenssit tapauksissa, joissa haittavaikutusta ei ole esiintynyt mirtatsapiinilla satunnaistetuissa lumekontrolloiduissa tutkimuksissa, on luokiteltu käyttämällä luokkaa ”tuntematon”.

<u>Elinjärjestelmä</u>	<u>Hyvin yleinen</u> ( $\geq 1/10$ )	<u>Yleinen</u> ( $\geq 1/100$ , $< 1/10$ )	<u>Melko harvinainen</u> ( $\geq 1/1\ 000$ , $< 1/100$ )	<u>Harvinainen</u> ( $\geq 1/10\ 000$ , $< 1/1\ 000$ )	<u>Yleisyys tuntematon</u>
<i>Veri ja imukudos</i>					Luuydin-depressio (granulosytopenia, agranulosytoosi, aplastinen anemia, trombosytopenia) Eosinofilia
<i>Umpieritys</i>					Antidiureettisen hormonin

					epäasian- mukainen erittyminen
<i>Aineen- vaihdunta ja ravitseminen</i>	Painon nousu <sup>1</sup> Ruokahalun lisääntyminen <sup>1</sup>				Hyponatremia
<i>Psyykkiset häiriöt</i>		Epänormaalit unet Sekavuus Ahdistunei- suus <sup>2,5</sup> Unettomuus <sup>3,5</sup>	Painajaiset <sup>2</sup> Mania Agitaatio <sup>2</sup> Hallusinaatiot Psyko- motorinen levottomuus (mukaan lukien akatisia, hyperkinesia)	Aggressiivi- suus	Itsetuho- ajatukset <sup>6</sup> Itsemurha- käyttäy- tyminen <sup>6</sup>
<i>Hermosto</i>	Uneliaisuus <sup>1,4</sup> Sedaatio <sup>1,4</sup> Päänsärky <sup>2</sup>	Horros <sup>1</sup> Heitehuimaus Vapina Amnesia <sup>7</sup>	Parestesia <sup>2</sup> Levottomat jalat Synkopee	Myoklonus	Kouristukset (kohtaukset) Serotoniini- oireyhtymä Suun harhatuntemus Dysartria
<i>Verisuonisto</i>		Ortostaattinen hypotensio	Hypotensio <sup>2</sup>		
<i>Ruoansulatus- elimistö</i>	Suun kuivuminen	Pahoinvointi <sup>3</sup> Ripuli <sup>2</sup> Oksentelu <sup>2</sup> Ummetus <sup>1</sup>	Suun heikentynyt tunto	Haimatulehdus	Suun turvotus Lisääntynyt syljen tuotanto
<i>Maksaja sappi</i>				Seerumin transaminaasi- aktiivisuuksien nousu	
<i>Iho ja ihonalainen kudos</i>		Eksanteema <sup>2</sup>			Stevens- Johnsonin oireyhtymä Rakkula- ihottuma Erythema multiforme Toksinen epi- dermaalinen nekrolyysi Yleisoireinen eosinofiilinen oireyhtymä (DRESS)
<i>Luusto, lihakset ja sidekudos</i>		Nivelkipu Lihaskipu Selkäkipu <sup>1</sup>			Rabdo- myolyyysi
<i>Munuaiset ja virtsatiet</i>					Virtsaumpi

<i>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</i>		Perifeerinen turvotus <sup>1</sup> Väsytys			Unissakävely
<i>Tutkimukset</i>					Lisääntynyt kreatiniini-kinaasi

<sup>1</sup> Kliinisissä tutkimuksissa tätä tapahtumaa esiintyi tilastollisesti merkitsevästi useammin mirtatsapiinihoidon aikana kuin lumelääkkeen aikana.

<sup>2</sup> Kliinisissä tutkimuksissa tätä tapahtumaa esiintyi useammin lumelääkehoidon aikana kuin mirtatsapiinihoidon aikana, mutta ei tilastollisesti merkitsevästi useammin.

<sup>3</sup> Kliinisissä tutkimuksissa tätä tapahtumaa esiintyi tilastollisesti merkitsevästi useammin lumelääkehoidon aikana kuin mirtatsapiinihoidon aikana.

<sup>4</sup> Huom. Annoksen alentaminen ei tavallisesti johda uneliaisuuden/sedaation vähenemiseen, mutta voi vaarantaa antidepressiivisen tehon.

<sup>5</sup> Depressiolääkityksen aikana voi yleisesti ottaen ilmetä ahdistuneisuutta ja unettomuutta (jotka voivat olla depression oireita) tai ne voivat pahentua. Mirtatsapiini hoidon aikaista ahdistuneisuuden tai unettomuuden kehittymistä tai niiden pahentumista on raportoitu.

<sup>6</sup> Itsemurha-ajatuksia ja -käyttäytymistä on raportoitu mirtatsapiini hoidon aikana tai pian hoidon lopettamisen jälkeen (ks. kohta 4.4)

<sup>7</sup> Useimmissa tapauksissa tämä haittavaikutus hävisi, kun potilaat lopettivat lääkkeen käytön.

Kliinisten tutkimusten laboratoriotesteissä havaittiin ohimeneviä transaminaasi- ja gamma-glutamyltransferaasiarvojen kohoamista (kuitenkaan näitä haittavaikutuksia ei ole raportoitu tilastollisesti merkitsevästi useammin mirtatsapiinilääkityksen aikana kuin lumelääkityksen aikana).

#### Pediatriset potilaat

Kliinisissä tutkimuksissa lapsilla on havaittu yleisesti seuraavia haittavaikutuksia: painonnousu, urtikaria ja hypertriglyseridemia (ks. myös kohta 5.1).

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)  
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea  
Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri  
PL 55  
00034 FIMEA

## **4.9 Yliannostus**

Tämänhetkisen kokemuksen perusteella yliannostustapauksissa, joissa on otettu yksinomaan mirtatsapiinia, oireet ovat tavallisesti lieviä. Keskushermostolamaa, johon on liittynyt disorientaatiota ja pitkittynyttä sedaatiota, on raportoitu yhdessä sydämen tiheälyöntisyyden ja lievän hyper- tai hypotension kanssa. Myös vakavampien (mukaan lukien kuolemaan johtavien) seurausten mahdollisuus on kuitenkin olemassa käytettäessä merkittävästi terapeuttista annosta suurempia annoksia, erityisesti, jos samanaikaisesti otetaan yliannostus muita lääkevalmisteita.

Yliannostustapaukset tulee hoitaa asiaankuuluvilla, oireenmukaisilla ja vitalelintoimintoja tukevilla hoidoilla. Lääkehiilen antamista tai mahahuuhtelua tulee myös harkita.



## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: muut masennuslääkkeet, ATC-koodi: N06AX11

#### Vaikutusmekanismi

Mirtatsapiini on sentraalisesti aktiivinen presynaptinen alfa2-antagonisti, joka lisää sentraalista noradrenergistä ja serotonergistä neurotransmissiota. Serotonergisen neurotransmission lisäys välittyy spesifisesti 5HT1-reseptorien kautta, koska mirtatsapiini salpaa 5HT2- ja 5HT3-reseptoreita. Mirtatsapiinin kummankin enantiomeerin oletetaan myötävaikuttavan antidepressanttiaktiivisuuteen siten, että S(+)-enantiomeeri salpaa  $\alpha_2$ - ja 5-HT2-reseptoreita ja R(-)-enantiomeeri salpaa 5-HT3-reseptoreita.

Mirtatsapiinin histamiini H1 -antagonistiaktiivisuus liittyy mirtatsapiinin sedatiivisiin ominaisuuksiin. Mirtatsapiinilla ei käytännöllisesti katsoen ole antikolinergista aktiivisuutta eikä, terapeuttisina annoksina käytettynä, käytännöllisesti katsoen vaikutuksia kardiovaskulaarijärjestelmään.

#### *Pediatriset potilaat*

Kahdessa satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, lumelääkkeellä kontrolloidussa tutkimuksessa, joissa tutkittiin 7–18-vuotiaita lapsia (n = 259), joilla oli depressiivinen sairaus, annettiin ensimmäisen neljän viikon ajan vaihtelevaa annosta (15 - 45 mg mirtatsapiinia) ja seuraavien neljän viikon ajan kiinteää annosta (15, 30 tai 45 mg mirtatsapiinia). Tutkimuksissa ei pystytty osoittamaan merkitsevää eroa mirtatsapiinin ja lumelääkkeen välillä primaari- tai missään sekundaaripäätetapahtumassa. Merkittävää painon nousua ( $\geq 7\%$ ) havaittiin 48,8 %:lla mirtatsapiinilla hoidetuista koehenkilöistä ja 5,7 %:lla lumelääkettä saaneista. Myös urtikariaa (11,8 % vs. 6,8 %) ja hypertriglyseridemiaa (2,9 % vs. 0 %) havaittiin yleisesti.

### 5.2 Farmakokineetiikka

#### Imeytyminen

Oraalisen annon jälkeen Mirtazapin ratiopharmin vaikuttava aine, mirtatsapiini, imeytyy nopeasti ja hyvin (hyötyosuus noin 50 %), huippupitoisuus plasmassa saavutetaan noin 2 tunnin kuluttua.

#### Jakautuminen

Mirtatsapiini sitoutuu plasman proteiineihin noin 85 %.

#### Eliminaatio

Keskimääräinen eliminaation puoliintumisaika on 20 - 40 tuntia. Satunnaisesti on todettu pitempiä puoliintumisaikoja aina 65 tuntiin asti, ja lyhyempiä puoliintumisaikoja on havaittu nuorilla miehillä. Eliminaation puoliintumisaika on riittävä kerran päivässä tapahtuvan lääkkeen annosteluun. Vakaan tilan pitoisuus saavutetaan 3 - 4 vuorokaudessa, minkä jälkeen ei enää tapahdu kumulointumista.

#### Lineaarisuus/ei-lineaarisuus

Suosittelujen annosten rajoissa mirtatsapiinin farmakokineetiikka on lineaarinen. Ruoan nauttimisella ei ole vaikutusta mirtatsapiinin farmakokineetiikkaan.

#### Biotransformaatio

Mirtatsapiini metaboloituu suuressa määrin ja se eliminoituu virtsan ja ulosteen välityksellä muutamassa päivässä. Pääasialliset biotransformaatioreitit ovat demetylaatio ja oksidaatio, jonka jälkeen seuraa konjugaatio. Ihmisen maksan mikrosomeilla saatu *in vitro* -tieto osoittaa, että sytokromi P450 entsyymit CYP2D6 ja CYP1A2 osallistuvat 8-hydroksi-metaboliitin muodostumiseen mirtatsapiinista, kun taas CYP3A4 entsyymien katsotaan olevan vastuussa N-demetyyli- ja N-oksidi-metaboliittien muodostumisesta. Demetyylimetaboliitti on farmakologisesti aktiivinen ja sillä näyttää olevan sama farmakokineettinen profiili kuin kanta-aineella. Munuaisten tai maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden mirtatsapiinin puhdistuma voi olla alentunut.

### 5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, karsinogeenisuutta tai geenitoksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

Rotilla ja kaneilla suoritetuissa lisääntymistoksisuustutkimuksissa ei havaittu teratogeenisiä vaikutuksia. Suurimpaan ihmisillä käytettyyn hoitoannokseen verrattuna kaksinkertaisella systeemisellä annoksella rotilla havaittiin lisäystä alkionkiinnittymisen jälkeisissä kuolemissa, poikasten syntymäpainon alenemista ja poikasten eloonjäämislukujen alenemista kolmena ensimmäisenä imetyspäivänä.

Mirtatsapiini ei osoittautunut genotoksiseksi testisarjassa, jossa tutkittiin geenimutaatioita, kromosomaalisia vaurioita ja DNA-vaurioita. Rotilla suoritetuissa karsinogeenisuustutkimuksissa havaittujen kilpirauhasen kasvaimien ja hiirillä suoritetuissa karsinogeenisuustutkimuksissa havaittujen hepatosellulaaristen neoplasmien oletetaan olevan lajispesifisiä, ei-genotoksisia vasteita, liittyen pitkäaikaiseen hoitoon suurilla annoksilla maksaentsyymi-induktoreja.

## 6. FARMASEUTTISET TIEDOT

### 6.1 Apuaineet

*Tabletin ydin:*

Laktoosimonohydraatti  
Esigelatinoitu maissitärkkelys  
Vedetön kolloidinen piidioksidi  
Kroskarmelloosinatrium  
Magnesiumstearaatti.

*Kalvopäällyste:*

Hypromelloosi  
Makrogoli 8000  
Titaanidioksidi (E 171)  
Talkki

### 6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

### 6.3 Kesto aika

3 vuotta.

### 6.4 Säilytys

Läpipainopakkaus (PVC/Al): Säilytä alkuperäispakkauksessa. Säilytä läpipainoliuska ulkopakkauksessa.

Tablettipurkki: Säilytä alkuperäispakkauksessa. Pidä pakkaus tiiviisti suljettuna.

### 6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koot

Läpipainopakkaus (PCV/Al): 6, 10, 18, 20, 30, 48, 50, 60, 90, 96, 100, 200.

Tablettipurkki (PP, valkoinen LDPE suljin): 100, 500.

100 tablettia suuremmat pakkauskooot on tarkoitettu terveydenhuollon ammattilaisten käsiteltäviksi ja sairaalakäyttöön.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

#### **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle**

Ei erityisvaatimuksia.

#### **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Actavis Group PTC ehf.  
Reykjavikurvegi 76 - 78  
IS-220 Hafnarfjordur  
Islanti

#### **8. MYYNTILUVAN NUMERO**

17739

#### **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 22.12.2003  
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 22.12.2008

#### **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

13.8.2020