

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Mirtazapin Krka 15 mg tabletti, kalvopäällysteinen  
Mirtazapin Krka 30 mg tabletti, kalvopäällysteinen  
Mirtazapin Krka 45 mg tabletti, kalvopäällysteinen

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi tabletti sisältää mirtatsapiinihemihydraattia vastaten 15 mg, 30 mg tai 45 mg mirtatsapiinia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan:

	15 mg tabletti	30 mg tabletti	45 mg tabletti
laktoosi	60,28 mg	120,56 mg	180,84 mg

Täydellinen apuaineluettelo, ks. 6.1.

### 3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen.

**15 mg:** soikea, lievästi kaksoiskupera, keltaruskea kalvopäällysteinen tabletti, jossa on jakouurre toisella puolella.

**30 mg:** soikea, kaksoiskupera, oranssin ruskea kalvopäällysteinen tabletti, jossa on jakouurre toisella puolella.

**45 mg:** soikea, kaksoiskupera, valkoinen kalvopäällysteinen tabletti.

### 4. KLIINiset TIEDOT

#### 4.1 Käyttöaiheet

Mirtazapin Krka on tarkoitettu aikuisille vaikeiden masennustilojen hoitoon.

#### 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. Riittäväällä annoksella positiivinen vaste saavutetaan yleensä 2-4 viikossa. Ellei tyydyttävää vastetta saada, annos voidaan nostaa enimmäisannokseen. Ellei seuraavien 2-4 viikon ajanakaan saada vastetta, hoito tulee lopettaa.

Masennusta sairastavia potilaita on hoidettava riittävän kauan, vähintään 6 kuukauden ajan, potilaiden oireettomuuden varmistamiseksi.

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

##### Iäkkäät potilaat

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

### Munuaisten vajaatoiminta

Keskivaikeaa tai vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa (kreatiniinipuhdistuma < 40 ml/min) sairastavien potilaiden mirtatsapiinin puhdistuma voi alentua. Tämä on otettava huomioon määrättäessä mirtatsapiinia näille potilaille (ks. kohta 4.4).

### Maksan vajaatoiminta

Maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden mirtatsapiinin puhdistuma voi alentua. Tämä on otettava huomioon määrättäessä mirtatsapiinia näille potilaille, erityisesti vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastaville, koska vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille ei ole tehty tutkimuksia (ks. kohta 4.4).

### Pediatriset potilaat

Mirtatsapiinia ei tule käyttää lasten ja alle 18-vuotiaiden nuorten hoitoon, koska sen tehoa ei osoitettu kahdessa lyhytkestoisessa kliinisessä tutkimuksessa (ks. kohta 5.1) ja koska sen turvallisuuteen liittyy huolenaiheita (ks. kohdat 4.4, 4.8 ja 5.1).

### Antotapa

Mirtatsapiinin puoliintumisaika on 20-40 tuntia ja siksi Mirtazapin Krka -tabletit tulee ottaa mieluiten kerta-annoksena juuri ennen nukkumaanmenoa. Mirtazapin Krka -vuorokausiannos voidaan ottaa myös kahtena osa-annoksena (yksi annos aamulla ja yksi annos illalla, suurempi annos tulee ottaa illalla).

Tabletit tulee ottaa suun kautta riittävän nestemäärän kanssa ja niellä kokonaisina pureskelematta.

Mirtazapin Krka -tabletteja on saatavilla kolmea eri vahvuutta helpottamaan sopivan annoksen määräämistä: 15 mg, 30 mg ja 45 mg.

## **4.3 Vasta-aiheet**

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

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

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

### Pediatriset potilaat

Mirtazapin Krka -valmistetta 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, potilasta tulee seurata tarkasti suisidaalisten oireiden ilmaantumisen varalta. Lisäksi pitkän aikavälin turvallisuutta koskevat tiedot lasten ja nuorten kasvamisesta, kypsymisestä sekä kognitiivisesta kehityksestä 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, itsemurhakäyttäytymisen tai –ajatusten lisääntymiseen tai outoon käytökseen. Jos tällaista esiintyy, tulee välittömästi hakeutua lääkärin hoitoon.

Varsinkin hoidon alkuvaiheeseen liittyvän itsemurhavaaran vuoksi potilaalle annetaan vain hyvin pieni määrä Mirtazapin Krka-tabletteja hyvän hoitokäytännön mukaisesti yliannoksen riskin pienentämiseksi.

#### Luuydindepressio

Luuydindepressiota, joka yleensä ilmenee granulosytopeniana tai agranulosytoosina, on raportoitu mirtatsapiinihoidon yhteydessä. Palautuvaa agranulosytoosia on raportoitu harvinaisina tapauksina mirtatsapiinilla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa. Mirtatsapiinin markkinoille tulon jälkeisenä aikana on raportoitu hyvin harvinaisina tapauksina agranulosytoosia, 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.

#### 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 Krka –valmisteen käyttö tulee aloittaa varovaisesti niille potilaille, jolla tiedetään olleen aiemmin kouristuskohtauksia. Hoito tulee lopettaa kaikilla potilailla, joille ilmaantuu kouristuskohtaus tai kouristuskohtausten esiintymistiheys kasvaa.
- maksan vajaatoiminta: oraalisen mirtatsapiinin 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 mirtatsapiinin 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 vertailuryhmän 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 seurantaa 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 kaksisuuntaista mielialahäiriötä sairastavan potilaan masennusvaihetta, tila saattaa muuttua maaniseksi. Potilaita, joilla on aiemmin ollut maniaa/hypomaniaa, tulee seurata tarkasti. Mirtatsapiinihoito tulee lopettaa kaikilla niillä potilailla, joiden tila muuttuu maaniseksi.

- Vaikka mirtatsapiini ei aiheuta riippuvuutta, markkinoille tulon jälkeen saatu kokemus valmisteen käytöstä osoittaa, että pitkäaikaisen hoidon äkillinen lopettaminen saattaa joskus aiheuttaa lääkehoidon 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 lääkehoidon lopettamisesta johtuvina oireina, on huomioitava, että ne voivat liittyä taustalla olevaan sairauteen. Kuten kohdassa 4.2 neuvotaan 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 antikolienergisen aktiivisuuden vuoksi).
- Akatisia/psykomotorinen 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.
- QT-ajan pitenemistä, kääntyvien kärkien takykardiaa, kammiotakyardiaa ja äkkikuolemia on raportoitu mirtatsapiinin markkinoille tulon jälkeen. Suurin osa raportoiduista tapauksista esiintyi yliannoksen yhteydessä tai potilailla, joilla oli muita QT-ajan pitenemisen riskitekijöitä, kuten QTc-aikaa pidentävien lääkkeiden samanaikainen käyttö (ks. kohta 4.5 ja kohta 4.9). Varovaisuutta on noudatettava, jos mirtatsapiinia määrätään potilaille, joilla tiedetään olevan sydän- tai verisuonisairaus tai sukuanamneesissa QT-ajan piteneminen tai jotka käyttävät samanaikaisesti muita valmisteita, joiden arvellaan pidentävän QTc-aikaa.

#### Hyponatremia

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

#### Serotoniinioireyhtymä

Yhteisvaikutus serotonergisesti vaikuttavien lääkkeiden kanssa: serotoniinioireyhtymää voi esiintyä, kun selektiivisiä serotoniinin takaisinoton estäjiä (SSRI-lääkkeet) käytetään samanaikaisesti 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. Hoidossa suositellaan varovaisuutta ja potilaan tarkkaa kliinistä seurantaa, kun tällaisia vaikuttavia aineita annetaan yhdistelmänä mirtatsapiinin kanssa. Jos tällaisia oireita ilmaantuu, mirtatsapiinihoito on lopetettava ja elintoimintoja tukeva oireenmukainen hoito on aloitettava. Markkinoille tulon jälkeisen kokemuksen perusteella serotoniinioireyhtymää esiintyy hyvin harvoin potilailla, joita on hoidettu ainoastaan mirtatsapiinilla (ks. kohta 4.8).

#### Iäkkäät

Iäkkäät potilaat ovat usein herkempiä erityisesti masennuslääkkeiden haittavaikutuksille. Mirtatsapiinilla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa haittavaikutuksia ei ole raportoitu enempää iäkkäillä potilailla kuin muissa ikäryhmissä.

#### Laktoosi

Tämä lääkevalmiste sisältää laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, saamelaisilla esiintyvä laktaasin puutos tai glukoosi-galaktoosi-malabsorptio, ei tule käyttää tätä lääkevalmistetta.

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

#### *Farmakodynaamiset yhteisvaikutukset*

- Mirtatsapiinia ei tule käyttää samanaikaisesti MAO-estäjien kanssa, eikä kahteen viikkoon MAO-estäjien lopettamisesta. Vastaavasti mirtatsapiinihoidon jälkeen tulee pitää kahden viikon tauko ennen MAO-estäjien aloittamista (ks. kohta 4.3).
- Lisäksi serotoniinin takaisinoton estäjien (SSRI-lääkkeiden) käyttö samanaikaisesti muiden serotonergisten lääkkeiden kanssa (L-tryptofaani, triptaanit, tramadoli, linetsolidi, metyleenisini, SSRI-lääkkeet, venlafaksiini, litium ja mäkikuisma- ja valmisteet) voi johtaa serotoniiniin liittyvien vaikutusten esiintymiseen (serotoniini-ohyhtymä: ks. 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  $H_1$ -antagonistit, opioidit) Varovaisuutta tulee noudattaa määrätessä näitä lääkkeitä samanaikaiseen käyttöön mirtatsapiinin kanssa.
- Mirtatsapiini saattaa voimistaa alkoholin keskushermostoa lamaavaa vaikutusta. Potilaita tulee tästä johtuen neuvota välttämään alkoholin käyttöä mirtatsapiinihoidon aikana.
- Mirtatsapiiniannoksella 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.
- QTc-aikaa pidentävien lääkkeiden (esim. joidenkin psykoosilääkkeiden ja antibioottien) samanaikainen käyttö saattaa lisätä QT-ajan pitenemisen ja/tai kammioperäisten rytmihäiriöiden (esim. kääntyvien kärkien takykardian) riskiä.

#### *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. Jos hoito tällaisella lääkaineella 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) annetaan mirtatsapiinin kanssa, keskimääräinen plasman mirtatsapiinipitoisuus voi nousta yli 50 %. Varovaisuutta tulee noudattaa ja annosta tulee mahdollisesti laskea käytettäessä voimakkaita CYP3A4-estäjiä, HIV-proteaasin estäjiä, atsolisienilääkkeitä, erytromysiiniä, simetidiiniä tai nefatsodonia samanaikaisesti mirtatsapiinin kanssa.
- Yhteisvaikutustutkimuksissa ei ole osoitettu merkityksellisiä farmakokineettisiä vaikutuksia mirtatsapiinin samanaikaisessa käytössä paroksetiin, amitriptyliiniin, risperidonin tai litiumin kanssa.

#### Pediatriset potilaat

Yhteisvaikutuksia on tutkittu vain aikuisille tehdyissä tutkimuksissa.

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

### Raskaus

Rajalliset tiedot mirtatsapiinin käytöstä raskaana oleville naisille eivät osoita lisääntyneitä riskiä synnynnäisiin epämuodostumiin. Eläinkokeet eivät osoita kliinisesti merkityksellisiä teratogeenisia vaikutuksia, vaikkakin kehitystoksisuutta on havaittu (ks. kohta 5.3). Epidemiologiset tutkimukset viittaavat siihen, että SSRI:ien käyttöön, erityisesti raskauden loppuajana, 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 vaikutusmekanismin (lisääntynyt serotonerginen neurotransmissio).

Varovaisuutta on noudatettava määrättäessä valmistetta raskaana oleville naisille. Jos mirtatsapiinia 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. Tehtaessä päätöstä siitä, jatketaanko/lopetetaanko rintaruokinta tai jatketaanko/lopetetaanko Mirtazapin Krka -hoito, tulee huolellisesti arvioida rintaruokinnan hyöty lapselle ja Mirtazapin Krka -hoidon hyöty äidille.

#### Hedelmällisyys

Ei-kliniisissä lisääntymistoksisuustutkimuksissa ei ole todettu koe-eläinten hedelmällisyyteen kohdistuvia vaikutuksia.

### **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn**

Mirtazapin Krka -valmisteella on vähäinen tai kohtalainen vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Mirtazapin Krka 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**

Masennuspotilailla on useita itse sairauteen liittyviä oireita. Tämän vuoksi on toisinaan vaikea tunnistaa, mitkä oireet johtuvat sairaudesta ja mitkä mirtatsapiinilääkityksestä.

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.

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 analyysistä pois vertailukelpoisuuden säilyttämiseksi lumekontrolloituun hoitoon nähden.

Taulukko 1 esittää esiintyvyyden mukaan luokiteltuna kliinisissä tutkimuksissa esiintulleet 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'.

#### **Taulukko 1. Mirtatsapiinin haittavaikutukset**

<b>Elinjärjestelmä</b>	<b>Hyvin yleinen (≥1/10)</b>	<b>Yleinen (≥1/100, &lt;1/10)</b>	<b>Melko harvinainen (≥1/1,000, &lt;1/100)</b>	<b>Harvinainen (≥1/10,000, &lt;1/1,000)</b>	<b>Frekvenssi tuntematon</b>
<i>Veri ja imukudos</i>					Luuydindepressio (granulosytopenia, agranulosytoosi, aplastinen anemia,

					trombosytopenia) Eosinofilia
<i>Umpieritys</i>					Antidiureettisen hormonin epäasianmukainen erittyminen
<i>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</i>	Painon nousu <sup>1</sup> Ruokahalun lisääntyminen <sup>1</sup>				Hyponatremia
<i>Psyykkiset häiriöt</i>		Epänormaalit unet Sekavuus Ahdistuneisuus <sup>2,5</sup> Unettomuus <sup>3,5</sup>	Painajaiset <sup>2</sup> Mania Agitaatio <sup>2</sup> Hallusinaatiot Psykomotorinen levottomuus (mukaan lukien akatisia, hyperkinesia)	Aggressiivisuus	Itsemurha- ajatukset <sup>6</sup> Itsemurhakäyttä- minen <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	Parestesia <sup>2</sup> Levottomat jalat Synkopee	Myoklonus	Kouristukset (kohtaukset) Serotoniini- oireyhtymä Suun harhatuntemukset Puheen häiriöt
<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	Pankreatiitti	Suun turvotus Lisääntynyt syljeneritys
<i>Maksa ja sappi</i>				Seerumin transaminaasi- aktiivisuuksien nousu	
<i>Iho ja ihonalainen kudos</i>		Eksanteema <sup>2</sup>			Stevens– Johnsonin oireyhtymä Rakkula-ihottuma Erythema multiforme Toksinen epidermaalinen nekrolyysi
<i>Luusto, lihakset ja sidekudos</i>		Nivelkipu Lihaskipu Selkäkipu <sup>1</sup>			Rabdomyolyyysi
<i>Munuaiset ja virtsatiet</i>					Virtsaumpi
<i>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</i>		Perifeerinen turvotus <sup>1</sup> Väsymys			Unissakävely
<i>Tutkimukset</i>					Kreatiini-kinaasin nousu

<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. Mirtatsapiinihoidon aikaista ahdistuneisuuden tai unettomuuden kehittymistä tai niiden pahentumista on raportoitu.

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

Kliinisten tutkimusten laboratoriokeissa havaittiin ohimeneviä transaminaasi- ja gamma-glutamyyli-transferaasiarvojen kohoamista (kuitenkaan näitä haittavaikutuksia ei ole raportoitu tilastollisesti merkitsevästi useammin mirtatsapiinilääkityksen aikana kuin lumelääkkeen aikana).

#### *Pediatriset potilaat*

Kliinisissä tutkimuksissa lapsilla havaittiin seuraavia haittavaikutuksia yleisesti: painon nousu, 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**

### Oireet

Tämänhetkisen kokemusten perusteella mirtatsapiinin 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 terapeutista annosta suurempia annoksia, erityisesti, jos samanaikaisesti otetaan yliannos muita lääkevalmisteita.

### Hoito

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

### Pediatriset potilaat

Lapsia on hoidettava yliannostustapauksissa samojen periaatteiden mukaan kuin aikuispotilaita.

## **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

### **5.1 Farmakodynamiikka**

Farmakoterapeuttinen ryhmä: muut masennuslääkkeet, ATC-koodi: N06AX11

Vaikutusmekanismi/farmakodynaamiset vaikutukset



Mirtatsapiini on sentraalisesti aktiivinen presynaptinen alfa<sub>2</sub>-antagonisti, joka lisää sentraalista noradrenergistä ja serotonergistä neurotransmissiota. Serotonergisen neurotransmission lisäys välittyy spesifisesti 5HT<sub>1</sub>-reseptorien kautta, koska mirtatsapiini salpaa 5HT<sub>2</sub>- ja 5HT<sub>3</sub>-reseptoreita. Mirtatsapiinin kummannikin enantiomeerin oletetaan myötävaikuttavan antidepressanttiaktiivisuuteen siten, että S(+)-enantiomeeri salpaa α<sub>2</sub>- ja 5-HT<sub>2</sub>-reseptoreita ja R(-)-enantiomeeri salpaa 5-HT<sub>3</sub>-reseptoreita.

#### Kliininen teho ja turvallisuus

Mirtatsapiinin histamiini H<sub>1</sub>-antagonistiaktiivisuus liittyy mirtatsapiinin sedatiivisiin ominaisuuksiin. Mirtatsapiinilla ei käytännöllisesti katsoen ole antikolinergistä aktiivisuutta eikä, terapeuttisina annoksina käytettynä, käytännöllisesti katsoen vaikutuksia kardiovaskulaarijärjestelmään.

#### *Pediatriset potilaat*

Kahdessa satunnaistetussa kaksoissokkoutetussa lumelääkekontrolloidussa tutkimuksessa, jossa 7–18-vuotiaat vaikeaa masennusta sairastavat (n = 259) lapset käyttivät neljän ensimmäisen viikon ajan joustavaa annostusta (15–45 mg mirtatsapiinia), minkä jälkeen siirryttiin neljän viikon ajaksi kiinteään annostukseen (15 mg, 30 mg tai 45 mg mirtatsapiinia) käyttöön, ei osoitettu merkittäviä eroja mirtatsapiinin ja lumelääkkeen välillä ensisijaisen ja kaikkien toissijaisten päätapahtumien osalta. Huomattavaa painon nousua (≥ 7 %) havaittiin 48,8 %:lla mirtatsapiinihoitoa saaneista tutkimuspotilaista verrattuna 5,7 %:iin lumelääkeryhmässä. Myös urtikariaa (11,8 % vs. 6,8 %) ja hypertriglyseridemiaa (2,9 % vs. 0 %) havaittiin yleisesti.

## **5.2 Farmakokineetiikka**

#### Imeytyminen

Oraalisen annon jälkeen Mirtazapin Krka -tablettien vaikuttava aine, mirtatsapiini imeytyy nopeasti ja hyvin (biologinen hyötyosuus noin 50 %) ja huippupitoisuus plasmassa saavutetaan noin 2 tunnin kuluttua. Ruoan nauttimisella ei ole vaikutusta mirtatsapiinin farmakokineetiikkaan.

#### Jakautuminen

Mirtatsapiinista noin 85 % sitoutuu plasman proteiineihin.

#### Biotransformaatio

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-oksidimetaboliittien muodostumisesta. Demetyylimetaboliitti on farmakologisesti aktiivinen ja sillä näyttää olevan sama farmakokineettinen profiili kuin kanta-aineella.

#### Eliminaatio

Mirtatsapiini metaboloituu tehokkaasti ja eliminoituu virtsan ja ulosteen välityksellä muutamassa päivässä. 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 kumuloitumista.

#### Lineaarisuus/ei-lineaarisuus

Suosittelujen annosten rajoissa mirtatsapiinin farmakokineetiikka on lineaarinen.

#### Erityisryhmät

Munuaisten tai maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden mirtatsapiinin puhdistuma voi olla alentunut.

## **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, geenitoksisuutta, geenitoksisuutta sekä lisääntymis- ja kehitystoksisuutta 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 ja kromosomaalisia- 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**

#### Tablettiydin:

laktoosimonohydraatti  
selluloosajauhe  
natriumtärkkelysglykolaatti  
esigelatinoitu maissitärkkelys  
piidioksidi, kolloidinen, vedetön  
magnesiumstearaatti

#### Kalvopäällyste:

##### **15 mg:**

hypromelloosi  
titaanidioksidi (E171)  
rautaoksidi, keltainen (E172)  
talkki  
makrogoli 6000

##### **30 mg:**

hypromelloosi  
titaanidioksidi (E171)  
rautaoksidi, keltainen (E172)  
rautaoksidi, punainen (E172)  
talkki  
makrogoli 6000

##### **45 mg:**

hypromelloosi  
titaanidioksidi (E171)  
talkki  
makrogoli 6000

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

### **6.3 Kesto aika**

5 vuotta

#### **6.4 Säilytys**

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

#### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot**

Valkoinen PVC/PVDC/alumiini läpipainopakkaus:

**15 mg:** 6, 10, 14, 20, 28, 30, 48, 50, 56, 60, 70, 90, 100, 200, 250, 300, 500, 100x1 kalvopäällysteistä tablettia.

**30 mg:** 10, 14, 18, 20, 28, 30, 48, 50, 56, 60, 70, 90, 96, 100, 200, 250, 300, 500, 100x1 kalvopäällysteistä tablettia.

**45 mg:** 10, 14, 18, 20, 28, 30, 48, 50, 56, 60, 70, 90, 96, 100, 200, 250, 300, 500, 100x1 kalvopäällysteistä tablettia.

Pakkauskoot 200, 250, 300 ja 500 ovat sairaalakäyttöön.

Muovipurkit, HD-polyetyleenä (HDPE):

**15 mg:** 300 kalvopäällysteistä tablettia.

**30 mg:** 250, 500 kalvopäällysteistä tablettia.

**45 mg:** 250 kalvopäällysteistä tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

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

Ei erityisohjeita.

### **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

KRKA Sverige AB, Göta Ark 175, 118 72 Tukholma, Ruotsi.

### **8. MYYNTILUVAN NUMEROT**

15 mg: 17718

30 mg: 17719

45 mg: 17720

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

26.9.2003

### **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

18.2.2016