

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Mirtazapine STADA 15 mg kalvopäällysteinen tabletti

Mirtazapine STADA 30 mg kalvopäällysteinen tabletti

Mirtazapine STADA 45 mg kalvopäällysteinen tabletti

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

1 tabletti sisältää 15 mg mirtatsapiinia.

1 tabletti sisältää 30 mg mirtatsapiinia.

1 tabletti sisältää 45 mg mirtatsapiinia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen

15 mg kalvopäällysteinen tabletti: pitkähkö, kaksoiskupera, keltainen, kalvopäällysteinen tabletti; toisella puolella jakouurre.

30 mg kalvopäällysteinen tabletti: pitkähkö, kaksoiskupera, beigenvärisen, kalvopäällysteinen tabletti; toisella puolella jakouurre.

45 mg kalvopäällysteinen tabletti: pyöreä, kaksoiskupera, valkoinen, kalvopäällysteinen tabletti.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Masennustilojen hoito.

4.2 Annostus ja antotapa

Tabletit niellään kokonaisuutena pureskelematta, riittävän nestemäärän kanssa.

Aikuiset: Tehokas vuorokausiannos on yleensä 15–45 mg; aloitusannos on 15 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 viikonkauden jälkeen saada vastetta, hoito tulee lopettaa.

Vanhukset:

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

Lapset ja alle 18-vuotiaat nuoret: Mirtazapine STADAA ei tule käyttää lapsilla ja alle 18-vuotiailla nuorilla (ks. kohta 4.4).

Munuaisten vajaatoiminta:

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

Maksan vajaatoiminta:

Maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden mirtatsapiinin puhdistuma voi alentua. Tämä tulee ottaa huomioon määrättäessä Mirtazapine STADAA 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 Mirtazapine STADA soveltuu kerran vuorokaudessa tapahtuvaan annosteluun. Lääke otetaan mieluiten yhtenä iltana-annoksena juuri ennen nukkumaanmenoa. Mirtazapine STADA voidaan ottaa myös kahtena osa-annoksena (yksi annos aamulla ja yksi annos illalla, suurempi annos tulee ottaa illalla).

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

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).

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai apuaineille.

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

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Käyttö lapsilla ja alle 18-vuotiailla nuorilla

Mirtazapine STADAA 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, pitäisi potilasta 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 merkittävää 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 lumekontrolloiduilla 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 alkuvaiheessa, itsemurhan mahdollisuutta ajatellen, potilaalle tulee antaa ainoastaan rajoitettu määrä Mirtazapine STADA -kalvopäällysteisiä tabletteja.

Luuydindepressio

Luuydindepressiota, joka yleensä ilmenee granulosytopeniana tai agranulosytoosina, on raportoitu mirtatsapiinin käytön 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 verenkuvaa.

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, Mirtazapine STADAn käyttö tulee aloittaa varovaisesti niillä potilailla, joilla tiedetään olleen aiemmin kouristuskohtauksia. Hoito tulee lopettaa kaikilla potilailla, joille ilmaantuu kouristuskohtaus tai kouristuskohtausten esiintymistiheys kasvaa.
- maksan vajaatoiminta: oraalisen mirtatsapiinin 15 mg:n 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:n 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 seurantaa suositellaan.

Kuten muidenkin masennuslääkkeiden kohdalla, seuraavat asiat tulee ottaa huomioon:

- psykoottiset oireet saattava 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 valmisteen käytöstä osoittaa, että pitkäaikaisen hoidon äkillinen lopettaminen saattaa joskus aiheuttaa lääkähoidon 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 lääkähoidon 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 Mirtazapine STADAn hyvin heikon antikolinergisen aktiivisuuden vuoksi)
- Akatisia/psikomotorinen 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 todennäköisemmin 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. 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.

Laktoosi

Tämä lääkevalmiste sisältää laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, saamelaisilla esiintyvä laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei tule käyttää tätä lääkettä.

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 käyttö samanaikaisesti muiden serotonergisten lääkkeiden kanssa (L-tryptofaani, triptaanit, tramadoli, linetsolidi, SSRI:t, venlafaksiini, litium ja mäkikuismavalmisteet) 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 lamauttavaa 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, lisäävät 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-proteaasin estäjiä, atsolisienilääkkeitä, erytromysiiniä, simetidiiniä tai nefatsodonia samanaikaisesti mirtatsapiinin kanssa.
- Yhteisvaikutustutkimuksissa ei ole osoitettu merkityksellisiä farmakokineettisiä vaikutuksia mirtatsapiinin samanaikaisessa käytössä paroksetiin, amitriptyliinin, risperidonin tai litiumin kanssa.

4.6 Raskaus ja imetys

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

Epidemiologiset tutkimukset viittaavat siihen, että SSRI 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 vaikutusmekanismin (lisääntynyt serotonerginen neurotransmissio).

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

Eläinkokeet ja rajalliset tiedot ihmisillä osoittavat, että mirtatsapiinia erittyy rintamaitoon ainoastaan hyvin pieniä määriä. Tehtäessä päätöstä siitä, jatketaanko/lopetetaanko rintaruokinta tai jatketaanko/lopetetaanko Mirtazapine STADA -hoito, tulee huolellisesti arvioida rintaruokinnan hyöty lapselle ja Mirtazapine STADA -hoidon hyöty äidille.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

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

4.8 Haittavaikutukset

Depressiopotilailla on usein itse sairauteen liittyviä oireita. Tämän vuoksi on toisinaan vaikea varmistaa, mitkä oireet ovat sairaudesta ja mitkä Mirtazapine STADA -hoidosta johtuvia.

Yleisimmin raportoidut haittavaikutukset, joita esiintyi yli 5 %:lla 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. Mirtazapine STADAn haittavaikutukset

Elinjärjestelmä	Hyvin yleinen (≥1/10)	Yleinen (≥1/100, <1/10)	Melko harvinainen (≥1/1 000, <1/100):	Harvinainen (≥1/10 000, <1/1 000)	Frekvenssi tuntematon
<i>Tutkimukset</i>	Painon nousu ¹				
<i>Veri ja imukudos</i>					Luuydindepressio (granulosytopenia, agranulosytoosi, aplastinen anemia, trombositopenia) Eosinofilia
<i>Hermosto</i>	Uneliaisuus ^{1,4} Sedaatio ^{1,4} Päänsärky ²	Horros ¹ Heitehuimaus Vapina	Parestesia ² Levottomat jalat Synkopee	Myoklonus	Kouristukset (kohtaukset) Serotoniinioireyhtymä Suun harhatuntemus
<i>Ruoansulatus-elimistö</i>	Suun kuivuminen	Pahoinvointi ³ Ripuli ² Oksentelu ²	Suun heikentynyt tunto		Suun turvotus
<i>Iho ja ihonalainen kudos</i>		Eksanteema ²			
<i>Luusto, lihakset ja sidekudos</i>		Nivelkipu Lihaskipu Selkäkipu ¹			
<i>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</i>	Ruokahalun lisääntyminen ¹				Hyponatremia
<i>Verisuonisto</i>		Ortostaattinen hypotensio	Hypotensio ²		
<i>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</i>		Perifeerinen turvotus ¹ Väsytys			
<i>Maksa ja sappi</i>				Seerumin transaminaasi-aktiivisuuden nousu	
<i>Psyykkiset häiriöt</i>		Epänormaalit unet Sekavuus Ahdistuneisuus	Painajaiset ² Mania Agitaatio ² Hallusinaatiot		Itsetuhoajatukset ⁶ Itsemurhayritys ⁶

		suus ^{2,5} Unettomuus ^{3,5}	Psyko- motorinen levottomuus (mukaan lukien akatisia, hyperkinesia)		
<i>Umpieritys</i>					Antidiureettisen hormonin epäasianmukainen erittyminen

¹ Kliinisissä tutkimuksissa tätä tapahtumaa esiintyi tilastollisesti merkitsevästi useammin mirtatsapiinihoidon aikana kuin lumelääkkeen aikana.

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

³ Kliinisissä tutkimuksissa tätä tapahtumaa esiintyi tilastollisesti merkitsevästi useammin lumelääkehoidon aikana kuin mirtatsapiinihoidon aikana.

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

⁵ 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.

⁶ Itsetuhoajatustapauksia ja itsemurhayrityksiä on raportoitu mirtatsapiinihoidon aikana tai pian hoidon lopettamisen jälkeen (ks. kohta 4.4).

Kliinisten tutkimusten laboratorikokeissa havaittiin ohimeneviä transaminaasi- ja gammaglutamyylitransferaasiarvojen kohoamista (kuitenkaan näitä haittavaikutuksia ei ole raportoitu tilastollisesti merkitsevästi useammin mirtatsapiinin aikana kuin lumelääkityksen aikana).

Paraoranssi saattaa aiheuttaa allergisia reaktioita.

4.9 Yliannostus

Tämänhetkisen kokemuksen perusteella yliannostustapauksissa, joissa on otettu yksinomaan mirtatsapiinia, oireet ovat tavallisesti lieviä. Keskushermostolamaa, johon on liittynyt desorientaatiota 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 yliannostus muita lääkevalmisteita. Yliannostustapaukset tulee hoitaa asiaankuuluvilla, oireenmukaisilla ja vitaalielintoimintoja tukevilla hoidoilla. Lääkehiilen antamista tai mahahuuhtelua tulee myös harkita.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Muut masennuslääkkeet

ATC-koodi: N06AX11

Mirtatsapiini on sentraalisesti aktiivinen presynaptinen alfa₂-antagonisti, joka lisää sentraalista noradrenergistä ja serotonergistä neurotransmissiota. Serotonergisen neurotransmission lisäys välittyy spesifisesti 5-HT₁-reseptorien kautta, koska mirtatsapiini salpaa 5-HT₂- ja 5-HT₃-reseptoreita. Mirtatsapiinin kummankin enantiomeerin oletetaan myötävaikuttavan antidepressanttiaktiivisuuteen siten, että S(+)-enantiomeeri salpaa alfa₂- ja 5-HT₂-reseptoreita ja R(-)-enantiomeeri salpaa 5-HT₃-reseptoreita. Mirtatsapiinin histamiini H₁-antagonistiaktiivisuus liittyy mirtatsapiinin sedatiivisiin ominaisuuksiin. Mirtatsapiinilla ei käytännöllisesti katsoen ole antikolinergistä aktiivisuutta eikä, terapeuttisina annoksina käytettynä, käytännöllisesti katsoen vaikutuksia kardiovaskulaarijärjestelmään.

5.2 Farmakokinetiikka

Oraalisen annon jälkeen Mirtazapine STADAn vaikuttava aine mirtatsapiini imeytyy nopeasti ja hyvin (hyötyosuus noin 50 %), huippupitoisuus plasmassa saavutetaan noin 2 tunnin kuluttua Mirtatsapiini sitoutuu plasman proteiineihin noin 85 %:sti. 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 vuotokaudessa, minkä jälkeen ei enää tapahdu kumuloitumista. Suositeltujen annosten rajoissa mirtatsapiinin farmakokinetiikka on lineaarinen. Ruoan nauttimisella ei ole vaikutusta mirtatsapiinin farmakokinetiikkaan.

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-hydroksimetaboliitin muodostumiseen mirtatsapiinista, kun taas CYP3A4-entsyymin katsotaan olevan vastuussa N-demetyyli- ja N-oksidimetaboliittien 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 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 maksasentsyymi-induktoreja.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin

laktoosimonohydraatti

maissitärkkelys

hydroksipropyyliselluloosa

vedetön kolloidinen piidioksidi

magnesiumstearaatti

Päällyste

15 mg kalvopäällysteinen tabletti:

hypromelloosi

titaanidioksidi (E 171)

makrogoli 8000

keltainen rautaoksidi (E 172)

kinoliinikeltainen (E 104)

paraoranssi (E 110)

30 mg kalvopäällysteinen tabletti:

hypromelloosi

titaanidioksidi (E 171)

makrogoli 8000

punainen rautaoksidi (E 172)

keltainen rautaoksidi (E 172)

musta rautaoksidi (E 172)

45 mg kalvopäällysteinen tabletti:

hypromelloosi

titaanidioksidi (E 171),

makrogoli 8000

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä alkuperäispakkauksessa.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

PVC-PVDC/Al-läpipainopakkaus valkoinen/läpinäkymätön

Pakkauskoot 15 mg, 30 mg ja 45 mg: 10, 14, 20, 28, 30, 40, 48, 50, 60, 90, 98, 100, 110, 150, 200, 250, 300, 350, 500, 1000 tablettia.

Yli 100 tabletin pakkaukset on tarkoitettu sairaalakäyttöön.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Stada Arzneimittel AG

Stadastrasse 2-18

D-61118 Bad Vilbel

Saksa

8. MYYNTILUVAN NUMERO

15 mg: 17287

30 mg: 17288

45 mg: 17289

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

6.11.2003

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

28.5.2010