

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Mirtagav

15 mg tabletti, kalvopäällysteinen

30 mg tabletti, kalvopäällysteinen

45 mg tabletti, kalvopäällysteinen

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi Mirtagav kalvopäällysteinen tabletti sisältää 15 mg, 30 mg tai 45 mg mirtatsapiinia.

Apuaine laktoosimonohydraattia on yhdessä tabletissa vastaavasti 63 mg, 127 mg tai 190 mg.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen

15 mg:

Ovaalinmuotoinen, lievästi kaksoiskupera, keltaruskea, kalvopäällysteinen tabletti, jossa jakouurre toisella puolella. Jakouurre on tarkoitettu vain nielemisen helpottamiseksi eikä jakamiseksi yhtä suuriin annoksiin.

30 mg:

Ovaalinmuotoinen, kaksoiskupera, oranssinruskea, kalvopäällysteinen tabletti, jossa jakouurre toisella puolella. Tabletti voidaan puolittaa.

45 mg:

Ovaalinmuotoinen, kaksoiskupera, valkoinen, kalvopäällysteinen tabletti.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Masennustilojen hoito.

4.2 Annostus ja antotapa

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.

Vanhukset

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

Lapset ja 18-vuotiaat nuoret

Mirtatsapiinia ei tule käyttää lapsilla ja alle 18- vuotialla 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 Mirtagavia näille potilaille (ks. kohta 4.4).

Maksan vajaatoiminta

Maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden mirtatsapiinin puhdistuma voi alentua. Tämä tulee ottaa huomioon määrättäessä Mirtagavia 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 Mirtagav soveltuu kerran vuorokaudessa tapahtuvaan annosteluun. Lääke otetaan mieluiten yhtenä ilta-annoksena juuri ennen nukkumaanmenoa. Mirtagav voidaan ottaa myös kahtena osa-annoksena (yksi annos aamulla ja yksiannos 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

Mirtagavia 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-ajatukset tai kliinisen tilan huononeminen

Masennukseen on yhdistetty lisääntynyt itsemurha-ajatusten, itsensä vahingoittamisen ja itsemurhan riski (itsemurhaan viittaava toiminta). Tämä riski on olemassa kunnes merkittävää sairauden lievittymistä on tapahtunut. Koska terveydentilan koheneminen ei ehkä tapahdu parin ensimmäisen, tai useammankaan hoitoviikon aikana, tulee potilaita seurata huolella kunnes paranemista on tapahtunut.

Yleinen kliininen kokemus on osoittanut, että potilaan itsemurhariski voi lisääntyä toipumisen varhaisvaiheissa. Potilailla, joilla on todettu olleen aikaisemmin itsemurhaan viittaavaa toimintaa, tai joilla on ollut itsetuhoisia ajatuksia ennen hoidon aloittamista, tiedetään olevan suurentunut itsemurhaajatusten ja itsemurhayritysten riski. Näitä potilaita tulee seurata huolella hoidon kuluessa. Metaanalyysi lumekontrolloiduista kliinisistä tutkimuksista, joissa masennuslääkkeitä käytettiin psykiatrisissa häiriöissä aikuisilla potilailla, osoitti itsemurhien riskin lisääntymistä alle 25-vuotiailla masennuslääkettä saaneilla potilailla verrattuna lumelääkettä saaneisiin potilaisiin. Lääkehoidossa olevia potilaita ja erityisesti korkean riskin potilaita on seurattava tarkasti varsinkin

hoitoa aloitettaessa ja annosta muutettaessa. Lääkehoidossa olevia potilaita ja erityisesti korkean riskin potilaita on seurattava tarkasti varsinkin hoitoa aloitettaessa ja annosta muutettaessa. Potilaita (ja heidän huoltajiaan) tulee neuvoa olemaan tarkkaavaisia kliinisen tilan huononemisen, suisidaalisen käyttäytymisen tai itsemurha-ajatusten ja muiden epätavallisten muutosten suhteen käyttäytymisessä ja kehottaa hakeutumaan välittömästi lääkäriin, jos kyseisiä oireita esiintyy. Varsinkin hoidon alkuvaiheessa, itsemurhan mahdollisuutta ajatellen, potilaalle tulee antaa ainoastaan rajoitettu määrä Mirtagav kalvopäällysteisiä tabletteja.

Luuydindepressio

Luuydindepressiota, joka yleensä ilmenee granulosytopeniana tai agranulosytoosina, on raportoitu Mirtagav -hoidon yhteydessä. Palautuvaa agranulosytoosia on raportoitu harvinaisina tapauksina Mirtagavilla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa. Mirtagavin 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 infekioon 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 mirtatsapiini-hoidon aikana, kuten muidenkin masennuslääkitysten aikana, Mirtagavin 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 Mirtagav 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. 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 Mirtagavin 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.

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 Mirtagavilla. (ks kohta 4.8).

Vanhuspotilaat

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

Laktoosi

Tämä lääkevalmiste sisältää laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosiintoleranssi, 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-estäjähoiton 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 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, HIVproteaasin estäjiä, atsolisienilääkkeitä, erytromysiiniä, simetidiiniä tai nefatsodonia samanaikaisesti mirtatsapiinin kanssa.
- Yhteisvaikutustutkimuksissa ei ole osoitettu merkityksellisiä farmakokineettisiä vaikutuksia mirtatsapiinin samanaikaisessa käytössä paroksetiinin, amitriptyliinin, risperidonin tai litiumin kanssa.

4.6 Raskaus ja imetys

Rajalliset tiedot mirtatsapiinin käytöstä raskaana oleville naisille eivät osoita lisääntyneitä riskiä synnynnäisiin epämuodostumiin. Eläinkokeet eivät osoita kliinisesti merkityksellisiä teratogeenisiä vaikutuksia, vaikkakin kehitystoksisuutta on havaittu (ks. kohta 5.3). Varovaisuutta on noudatettava määrättäessä valmistetta raskaana oleville naisille. Jos Mirtagavia käytetään lapsen syntymään asti tai juuri ennen syntymää, suositellaan vastasyntyneen syntymänjälkeistä valvontaa lääkkeen lopettamiseen mahdollisesti liittyvien oireiden vuoksi.

Epidemiologiset tutkimukset viittaavat siihen, että SSRI 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).

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

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Mirtagavilla on vähäinen tai kohtalainen vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Mirtagav 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 Mirtagav -hoidosta johtuvia.

Yleisimmin raportoidut haittavaikutukset, joita esiintyi yli 5 % Mirtagavilla 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 Mirtagavista 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 analyseistä pois vertailukelpoisuuden säilyttämiseksi lumekontrolloituun hoitoon nähden.

Taulukko 1 esittää esiintyvyyden mukaan luokiteltuna kliinisissä tutkimuksissa esiin tulleet haittavaikutukset, jotka ilmaantuivat tilastollisesti merkitsevästi useammin Mirtagav -hoidon 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. Mirtagavin 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, trombosytopenia) Eosinofilia
<i>Hermosto</i>	Uneliaisuus ^{1,4} Sedaatio ^{1,4} Päänsärky ²	Horros ¹ Heitehuimaus Vapina	Parestesia ² Levottomat jalat Synkopee	Myoklonus	Kouristukset (kohtaukset) Sero-toniini-oi-reyhtymä Suun harhatuntemus

Ruoansulatuselimistö	Suun kuivuminen	Pahoinvointi ³ Ripuli ² Oksentelu ²	Suun heikentynyt tunto		Suun turvotus
Iho ja ihonalainen kudos		Eksanteema ²			
Luusto, lihakset ja sidekudos		Nivelkipu Lihaskipu Selkäkipu ¹			
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Ruokahalun lisääntyminen ¹				Hyponatremia
Verisuonisto		Ortostaattinen hypotensio	Hypotensio ²		
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat		Perifeerinen turvotus ¹ Väsytys			
Maksa ja sappi				Seerumin transaminaasiaktiivisuuden nousu	
Psyykkiset häiriöt		Epänormaalit unet Sekavuus Ahdistuneisuus ^{2,5} Unettomuus ^{3,5}	Painajaiset ² Mania Agitaatio ² Hallusinaatiot Psykomotorinen levottomuus (mukaan lukien akatisia, hyperkinesia)		Itsetuhoajatukset ⁶ Itsemurhayritys ⁶
Umpieritys					Antidiureettisen hormonin epäasianmukainen erittyminen

¹ Kliinisissä tutkimuksissa tätä tapahtumaa esiintyi tilastollisesti merkitsevästi useammin Mirtagav -hoidon aikana kuin lumelääkkeen aikana.

² Kliinisissä tutkimuksissa tätä tapahtumaa esiintyi useammin lumelääke-hoidon aikana kuin Mirtagav -hoidon aikana, mutta ei tilastollisesti merkitsevästi useammin.

³ Kliinisissä tutkimuksissa tätä tapahtumaa esiintyi tilastollisesti merkitsevästi useammin lumelääke-hoidon aikana kuin Mirtagav -hoidon 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. Mirtatsapiini hoidon aikaista ahdistuneisuuden tai unettomuuden kehittymistä tai niiden pahentumista on raportoitu.

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

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

4.9 Yliannostus

Tämänhetkisen kokemuksen perusteella yliannostustapauksissa, joissa on otettu yksinomaan Mirtagavia, 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 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 5HT1-reseptorien kautta, koska mirtatsapiini salpaa 5HT2- ja 5HT3-reseptoreita. Mirtatsapiinin kummankin enantiomeerin oletetaan myötävaikuttavan antidepressanttiaktiivisuuteen siten, että S(+)-enantiomeeri salpaa α 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 antikolinergistä aktiivisuutta eikä, terapeuttisina annoksina käytettynä, käytännöllisesti katsoen vaikutuksia kardiovaskulaarijärjestelmään.

5.2 Farmakokinetiikka

Oraalisen annon jälkeen Mirtagavin vaikuttava aine, mirtatsapiini, imeytyy nopeasti ja hyvin (hyötyosuus noin 50 %), huippupitoisuus plasmassa saavutetaan noin 2 tunnin kuluttua. Mirtatsapiini sitoutuu plasman proteiineihin noin 85 %:sesti. 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. 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-hydroksi-metaboliitin muodostumiseen mirtatsapiinista, kun taas CYP3A4 entsyymien katsotaan olevan vastuussa N-demetyyli- ja Noksidi-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 ja kromosomaalisia- ja DNA-vaurioita. Rotilla suoritetuissa karsinogeenisuustutkimuksissa havaittujen kilpirauhasen kasvaimien ja hiirillä suoritetuissa karsinogeenisuustutkimuksissa

havaittujen hepatosellulaaristen neoplasmojen oletetaan olevan lajispesifisiä, ei-genotoksisia vasteita, liittyen pitkäaikaiseen hoitoon suurilla annoksilla maksaentsyymi-induktoreja.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin:

Laktoosimonohydraatti
Selluloosajauhe
Natriumtärkkelysglykolaatti
Esigelatinoitu maissitärkkelys
Vedetön kolloidinen piidioksidi
Magnesiumstearaatti

Tabletin päällys:

15 mg:

Hydroksipropyylimetyyliselluloosa
Titaanidioksidi (E 171)
Rautaoksidi, keltainen (E 172)
Talkki
Makrogoli 6000

30 mg:

Hydroksipropyylimetyyliselluloosa
Titaanidioksidi (E 171)
Rautaoksidi, keltainen (E 172)
Rautaoksidi, punainen (E 172)
Talkki
Makrogoli 6000

45 mg:

Hydroksipropyylimetyyliselluloosa
Titaanidioksidi (E 171)
Talkki
Makrogoli 6000

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

2 vuotta.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysohjeita

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Valkoinen PVC/PVDC/alumiiniläpipainopakkaus.

15 mg:

6, 10, 14, 20, 28, 30, 48, 50, 56, 60, 70, 90, 96, 100, 200, 250, 300, 500, 100 x 1 kalvopäällysteistä tablettia.

30 mg:

6, 10, 14, 18, 20, 28, 30, 48, 50, 56, 60, 70, 90, 96, 100, 200, 250, 300, 500, 1 x 100
kalvopäällysteistä tablettia.

45 mg:

6, 10, 14, 18, 20, 28, 30, 48, 50, 56, 60, 70, 90, 96, 100, 200, 250, 300, 500, 1 x 100
kalvopäällysteistä tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä. 200, 250, 300 ja 500 tabletin pakkaukset on tarkoitettu sairaalakäyttöön.

6.6 Käyttö- ja käsittelyohjeet

Ei erityisohjeita.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

ratiopharm GmbH,
Graf-Arco-Strasse 3
89079 Ulm
Saksa

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

15 mg: 19430,

30 mg: 19431,

45 mg: 19432

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

05.05.2010