

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Mirtamerck 30 mg tabletti, kalvopäällysteinen

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 30 mg mirtatsapiinia
Apuaineet, ks. 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen.

Kellertävä kalvopäällysteinen normaalin kupera tabletti, jossa on kaiverrus ”MR/30” toisella puolella ja ”G” toisella puolella.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Masennustilat

4.2 Annostus ja antotapa

Tabletit niellään kokonaisina pureskelematta, riittävän nestemäärän kera. Tabletit voidaan ottaa ruokailun yhteydessä tai tyhjään vatsaan.

Aikuiset: Mirtatsapiinin aloitusannos on yleensä 15 mg illalla, kuitenkin aloitusannos voi olla 30 mg yksittäisissä tapauksissa, joissa se on todettu kliinisesti tarpeelliseksi. Ylläpitoannos on tavallisesti 15-45 mg.

Vanhukset: Annos sama kuin muillekin aikuisille. Annoksen lisääminen vanhuksilla tulee tehdä varoen ja kontrolloiden, jotta vaste olisi tyydyttävä ja turvallinen.

Lapset ja nuoret (<18 -vuotiaat): Koska mirtatsapiinin turvallisuutta ja tehoa lapsille ja alle 18 – vuotiaille nuorille ei ole tutkittu, mirtatsapiinia ei suositella käytettäväksi tälle potilasryhmälle.

Munuaisten tai maksan vajaatoiminta: Mirtatsapiinin eliminaatio saattaa olla hidastunut munuaisten tai maksan vajaatoiminnassa. Tämä tulisi ottaa huomioon määrättäessä mirtatsapiinia tällaisille potilaille tai kun kliinistä vastetta tulkitaan.

15 mg, 30 mg ja 45 mg tabletteja on saatavilla, jotta annosvaatimukset pystytään täyttämään.

Mirtatsapiinin puoliintumisaika on 20-40 tuntia ja siksi mirtatsapiini soveltuu kerran vuorokaudessa annosteltavaksi. Lääke otetaan mieluiten kerta-annoksena juuri ennen nukkumaanmenoa.

Vuorokausiannos voidaan ottaa myös tasaisesti jaettuina annoksina (aamulla ja illalla). Suurempi annos tulee ottaa illalla.

Hoitoa pitäisi jatkaa kunnes potilas on ollut täysin oireeton 4-6 kuukautta. Tämän jälkeen hoito voidaan vähitellen lopettaa. Sopivalla hoitoannoksella vaste saavutetaan yleensä 2-4 viikossa. Ellei tyydyttävää vastetta saada, annos voidaan nostaa maksimiin (45 mg). Ellei 2-4 viikon jälkeenkään saada vastetta, hoito tulee lopettaa asteittain.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys mirtatsapiinille tai jollekin valmisteeseen sisältämälle apuaineelle.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Luuydinsuppressiota, joka yleensä ilmenee granulositypeniana tai agranulositytoosina, on raportoitu mirtatsapiinin käytön yhteydessä. Tätä esiintyy tavallisimmin 4-6 viikon hoidon jälkeen, mutta yleensä häviää kun hoito lopetetaan. Palautuvaa agranulositytoosia on myös raportoitu harvinaisina tapauksina mirtatsapiinin kliinisissä tutkimuksissa. Hoitavan lääkärin tulee olla valppaana kuumeilun, kurkkukivun, stomatiitin tai muiden infektiota viittaavien oireiden suhteen. Mikäli niitä esiintyy, hoito tulee lopettaa ja ottaa täydellinen verenkuva.

Seuraavien potilaiden kohdalla on lääkityksessä noudatettava varovaisuutta ja potilaiden tilaa on seurattava huolella:

- epilepsia tai orgaaninen aivosyndrooma; kliinisen kokemuksen perusteella epileptikohtauksia esiintyy harvoin mirtatsapiinihoidon yhteydessä
- maksan tai munuaisten vajaatoiminta
- sydänsairaus, kuten johtumishäiriö, angina pectoris tai tuore sydäninfarkti, joka edellyttää tavanomaisia varotoimia ja varovaisuutta annettaessa samanaikaisesti muita lääkkeitä
- hypotensio

Kuten muidenkin masennuslääkkeiden suhteen, varovaisuutta on noudatettava hoidettaessa potilaita, joilla on

- virtsaamishäiriöitä, kuten prostatahypertrofia (vaikka ongelmia ei ole odotettavissa, koska mirtatsapiini on vain heikosti antikolinerginen)
- akuutti sulkukulmaglaukooma ja kohonnut silmänpaine (mirtatsapiinihoidon aikana ongelmien todennäköisyys tässäkin erittäin pieni mirtatsapiinin heikon antikolinergisyyden vuoksi)
- diabetes mellitus.

Hoito tulee lopettaa mikäli keltaisuutta ilmaantuu.

Kuten muidenkin masennuslääkehoitojen yhteydessä, seuraavat asiat tulee ottaa huomioon:

- Psykoosioireet saattavat paheta hoidettaessa skitsofreenikkoja tai muita psykoottisia potilaita antidepressiiveillä; paranoidiset ajatukset saattavat voimistua.
- Hoidettaessa maanis-depressiivisen psykoosin depressiivistä vaihetta, tila saattaa muuttua maaniseksi.
- Itsemurhamahdollisuuden vuoksi tulee potilaalle antaa varsinkin hoidon alkuvaiheessa ainoastaan rajoitettu määrä mirtatsapiinitabletteja.
- Vaikka masennuslääkkeet eivät aiheuta riippuvuutta, pitkäaikaisen hoidon äkillinen lopettaminen saattaa aiheuttaa pahoinvointia, päänsärkyä, sairautentunnetta, ahdistuneisuutta ja levottomuutta.
- Vanhuspotilaat ovat usein herkempiä varsinkin masennuslääkkeiden haittavaikutuksille. Mirtatsapiinin kliinisissä tutkimuksissa haittavaikutuksia ei vanhuspotilailla kuitenkaan ole raportoitu enempää kuin muissakaan ikäryhmissä; kokemus on kuitenkin vielä rajoitettua.
- Mirtatsapiinin ja SSRI-lääkkeiden yhteisvaikutusten reaktiot on raportoitu kohdassa 4.5.

Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, saamelaisilla esiintyvä laktoosinpuutos 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 tai kahteen viikkoon MAO – estäjähoidon lopettamisen jälkeen.

Mirtatsapiini saattaa lisätä bentsodiatsepiinien ja muiden sedatiivien väsyttäviä vaikutuksia. Varovaisuutta tulee noudattaa hoidettaessa potilaita näiden lääkkeiden yhdistelmillä.

Mirtatsapiini saattaa lisätä alkoholin keskushermostoa lamauttavaa vaikutusta. Potilaita tulee kehottaa välttämään alkoholijuomia.

Serotoniinisyndrooman kehittymisen riski on olemassa, jos muita serotonergisiä lääkkeitä (esim. SSRI) käytetään samanaikaisesti mirtatsapiinin kanssa. Markkinoille tulon jälkeen tehdyissä tutkimuksissa on havaittu, että serotoniinisyndrooma kehittyy hyvin harvoin potilaille, joita hoidetaan mirtatsapiinilla tai yhdistettynä SSRI –valmisteisiin. Jos yhdistelmä todetaan terapeuttisesti välttämättömäksi, annosten muuttaminen tulee tehdä varovaisesti ja merkkejä alkavasta serotonergisestä ylistimulaatiosta tarkoin seuraten.

Mirtatsapiinin ja litiumin yhteiskäytöllä ei ole havaittu merkittäviä kliinisiä vaikutuksia tai muutoksia farmakokinetiikkaan.

Farmakokineettiset yhteisvaikutukset

Mirtatsapiini metaboloituu lähes täysin entsyymien CYP2D6 ja CYP3A4 ja vähäisessä määrin CYP1A2 kautta. Terveillä vapaaehtoisilla tehty interaktiotutkimus osoitti, että paroksetiinilla, CYP2D6 estäjällä, ei ole vaikutusta mirtatsapiinin vakaan tilan farmakokinetiikkaan. Yhteiskäyttö voimakkaan CYP 3A4 estäjän, ketokonatsolin, kanssa lisää mirtatsapiinin huippupitoisuutta plasmassa n. 40 %:lla ja AUC:tä noin 50 %:lla. Varovaisuutta tulee noudattaa käytettäessä voimakkaita entsyymien CYP3A4 estäjiä, HIV proteaasin estäjiä, atsolia sisältäviä sienilääkkeitä, erytromysiinia ja nefatsodonia samanaikaisesti mirtatsapiinia kanssa.

Karbamatsepiini, CYP3A4 entsyymien induktori, lisää mirtatsapiinin puhdistumaa noin kaksinkertaiseksi, jolloin sen pitoisuus plasmassa laskee 45-60 %. Mikäli karbamtsepiinia tai jotain muuta lääkeainemetabolioita indusoivaa lääkeainetta (kuten rifampisiinia tai fenytoiinia) käytetään mirtatsapiinin kanssa, voi mirtatsapiinin annoksen suurentaminen olla tarpeen. Mirtatsapiiniannoksen vähentäminen saattaa olla tarpeen, jos tällaisen lääkkeen käyttö lopetetaan.

Simetidiinin samanaikainen käyttö saattaa lisätä mirtatsapiinin biologista hyväksikäytettävyyttä yli 50 %. Mirtatsapiinin annosta saatetaan joutua pienentämään simetidiinihoidon alussa ja suurentamaan simetidiinihoidon loputtua.

In vitro tulosten mukaan mirtatsapiini on hyvin heikosti kilpaileva CYP 1A2n, 2D6n ja 3A4n inhibiittori.

In vivo interaktiotutkimukset osoittivat, että mirtatsapiini ei vaikuttanut risperidonin tai paroksetiinin (CYP2D6 substraatti), karbamatsepiinin (CYP3A4 substraatti), amitriptyliinin tai simetidiinin farmakokinetiikkaan.

30 mg mirtatsapiiniannos aiheutti pienen, mutta merkittävän INR- arvon potilailla, joita hoidettiin varfariinilla. Suuremmalla mirtatsapiiniannoksella voimakkaampaa reaktiota ei voida poissulkea. Protombiiniaikaa on tarkkailtava samanaikaisen mirtatsapiini ja varfariini –hoidon aikana.

4.6 Raskaus ja imetys

Tiedot mirtatsapiinin käytöstä raskauden aikana ovat puutteelliset. Eläintutkimuksissa lääkkeellä ei ole todettu haitallista vaikutusta sikiöön tai kliinisesti merkittävästi lisääntymistoksikologiaan (ks 5.3). Mahdolliset riskit naisille ei ole tiedossa. Mirtatsapiinia ei pidä käyttää raskauden aikana ellei sen käyttöä todeta ilmeisen indikoiduksi huolellisen kliinisen riski/hyöty arvioinnin jälkeen.

Vaikka eläinkokeiden mukaan mirtatsapiinia erittyä äidinmaitoon ainoastaan hyvin pieniä määriä, sitä ei suositella käytettäväksi imetyksen aikana, koska tietoa lääkkeen vaikutuksesta ihmisellä ei ole.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Mirtatsapiini saattaa heikentää keskittymis- ja huomiokykyä, etenkin hoidon alussa. Tämä tulee huomioida ennen tehtäviä, joissa vaaditaan valppautta ja keskittymiskykyä, kuten autolla ajoa tai koneiden käyttöä.

4.8 Haittavaikutukset

Depressiopotilailla on useita sairauden liittyviä oireita. Tämän vuoksi on toisinaan vaikeaa tulkita, mitkä oireet ovat itse sairaudesta ja mitkä mirtatsapiinilääkityksestä johtuvia.

| | Yleiset (>1/100, <1/10) | Melko harvinaiset (>1/1000, <1/100) | Harvinaiset (>1/10000, <1/1000) |
|-------------------------------|---|-------------------------------------|---|
| Veri ja imukudos | | | Akuutti luuydinlama (eosinofilia, granulositypenia, agranulositytoosi, aplastinen anemia ja trombosytopenia, ks. myös kohta 4.4 ”Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet”) |
| Aineenvaihdunta ja ravitsemus | Ruokahalun ja painon lisääntyminen | | |
| Psyykkiset haitat | | | Painajaisunet Mania Agitaatio Sekavuus Hallusinaatiot Ahdistus ^{*)} Unettomuus ^{*)} |
| Hermosto | Uneliaisuus (joka saattaa johtaa heikentyneeseen keskittymiseen), esiintyy yleisesti muutaman ensimmäisen hoitoviikon aikana. (Huom. annoksen lasku yleisesti ei johda sedaation vähenemiseen, mutta voi vaarantaa antidepressiivisen vaikutuksen.) Huimaus Päänsärky | | Epileptiset kohtaukset Vapina, pakkoliikkeet Parestesia Levottomat jalat |
| Verisuonisto | | | (Ortostaattinen) hypotensio / pyörtyminen |
| Ruoansulatus-elimistö | | Pahoinvointi | Kuiva suu Ripuli |
| Maksa ja sappi | | | Seerumin transaminaasi-aktiivisuuksien nousu |
| Iho ja ihonalainen kudos | | | Eksanteema |

| | | | |
|---|---|--|-----------------------|
| Luusto, lihakset ja sidekudos | | | Nivelkipu / lihaskipu |
| Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat | Yleistynyt tai paikallinen turvotus ja siihen liittyvä painon lisääntyminen | | Väsytys |

^{*)} Antidepressanttihoidon aikana yleisesti ahdistus ja unettomuus (jotka saattavat olla masennuksen oireita) voivat kehittyä tai pahentua. Mirtatsapiinihoidon aikana ahdistuneisuuden tai unettomuuden kehittymistä tai pahentumista on raportoitu vain harvoin.

Vaikka mirtatsapiini ei aiheuta riippuvuutta, markkinoille tulon jälkeinen kokemus osoittaa, että äkillinen hoidon lopetus pitkän käytön jälkeen saattaa joissain tapauksissa aiheuttaa vieroitusoireita. Suurin osa vieroitusoireista on lieviä ja rajoittuneita. Useimmin raportoituja vieroitusoireita ovat pahoinvointi, ahdistuneisuus ja levottomuus. Vaikka nämä on raportoitu vieroitusoireina, voivat ne myös olla taustalla olevan sairauden aiheuttamia. Kuten kohdassa 4.2 neuvotaan, mirtatsapiinihoito tulee keskeyttää asteittain.

4.9 Yliannostus

Tämän hetken tiedon mukaan mirtatsapiiniyliannostuksen oireet ovat hyvin lieviä. Keskushermostolamaa, desorientaatiota ja pitkittynyttä sedaatiota, on raportoitu. Tähän on voinut liittyä takykardiaa ja lievää hyper- ja hypotensiota. Kuitenkin, vakavampien seurausten mahdollisuus (myös kuolemantapauksia) on olemassa paljon suuremmilla annoksilla kuin terapeuttisessa käytössä olevat, etenkin yliannostustapauksissa, joissa on mukana myös muita lääkkeitä.

Yliannoksen hoito on lääkehiilen anto, vitaalitoimintojen tukeminen ja oireenmukainen hoito. Tarvittaessa voidaan harkita mahahuuhtelua.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: depressioläkkeet
ATC-koodi, N06AX11

Mirtatsapiini on keskushermostoon vaikuttava presynaptinen alfa₂-antagonisti, joka lisää noradrenergistä ja serotonergistä neurotransmissiota keskushermostossa. Lisääntynyt serotoniinivaikutus välittyy spesifisesti 5HT₁-reseptorien kautta, koska mirtatsapiini salpaa 5HT₂- ja 5HT₃-reseptoreita. Mirtatsapiinin kummankin enantiomeerin oletetaan osallistuvan antidepressiiviseen vaikutukseen siten, että S(+)-enantiomeeri salpaa alfa₂- ja 5-HT₂-reseptoria ja R(-)-enantiomeeri 5-HT₃-reseptoria.

Mirtatsapiinin sedatiivisen vaikutuksen saa aikaan sen histamiini H₁ -antagonistivaikutus. Sillä ei ole juuri lainkaan antikolinergistä vaikutusta eikä terapeuttisina annoksina kliinisesti merkittäviä kardiovaskulaarisia vaikutuksia.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Oraalisen annon jälkeen mirtatsapiini imeytyy nopeasti (hyötyosuus noin 50 %), plasman huippupitoisuus saavutetaan noin 2 tunnin kuluttua. Ruokailulla ei ole mitään vaikutusta mirtatsapiinin farmakokinetiikkaan.

Jakautuminen

Mirtatsapiini sitoutuu plasman proteiineihin noin 85%:sesti. Eliminaation puoliintumisaika on riittävä kerran päivässä tapahtuvan lääkkeen oton perusteluun. Vakaan tilan pitoisuus saavutetaan 3-4 vuorokaudessa, minkä jälkeen kumuloitumista ei enää tapahdu. Suositeltujen annosten rajoissa mirtatsapiinin farmakokinetiikka on lineaarinen.

Metaboloituminen ja eliminaatio

Mirtatsapiini metaboloituu tehokkaasti ja eliminoituu virtsaan ja ulosteeseen muutamassa päivässä. Biotransformaatio tapahtuu pääasiassa demetylaation ja oksidaation ja niitä seuraavan konjugaation kautta. Ihmisen maksan mikrosomeilla tehdyt *in vitro* –tutkimukset osoittavat sytokromi P450 entsyymien CYP2D6 ja CYP1A2 osallistuvan mirtatsapiinin 8-hydroksi-metaboliitin muodostumiseen, kun taas CYP3A4 entsyymien katsotaan olevan vastuussa N-demetyyli- ja N-oksidimetaboliittien muodostumisesta. Demetyylimetaboliitti on farmakologisesti aktiivinen ja sen farmakokineettinen profiili on samanlainen kuin metaboloitumattoman lääkeaineen. Eliminaation puoliintumisaika on keskimäärin 20-40 tuntia; pidempiä puoliintumisaikoja 65 tuntiin asti on havaittu satunnaisesti ja lyhyempiä nuorilla miehillä.

Erityiset potilasryhmät

Mirtatsapiinin puhdistuma saattaa laskea potilailla, joilla on munuaisten tai maksan vajaatoiminta.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Tavanomaisissa prekliinisissä turvallisuusfarmakologiatutkimuksissa, kuten toistuvan annoksen toksisuus, karsinogeenisuus, genotoksisuus ja lisääntymistoksisuus, ei ilmennyt erityistä haittaa ihmisille.

Mirtatsapiinilla ei havaittu olevan kliinisesti merkittäviä vaikutuksia rotilla ja koirilla tehdyissä pitkäaikaisissa turvallisuustutkimuksissa, eikä rotilla ja kaneilla tehdyissä lisääntymistoksisuustutkimuksissa. Teratogeenisia vaikutuksia ei havaittu suurilla, 20- ja 17-kertaisilla annoksilla verrattuna maksimaaliseen terapeuttiseen annokseen ihmisillä (mg/m²). Implantaation jälkeiset keskenmenot kuitenkin lisääntyivät, poikasten syntymäpainot alenivat ja poikasten kuolleisuus kolmen ensimmäisen imetyspäivän aikana lisääntyi.

Mirtatsapiini ei ollut genotoksinen testisarjoissa, joissa tutkittiin geenimutaatioita ja kromosomi- ja DNA-vaurioita. Karsinogeenisyystutkimuksissa rotilla havaittiin kilpirauhaskasvaimia ja hiirillä maksasolukasvaimia. Näitä pidettiin lajispesifisinä, ei-genotoksisina vasteina pitkäaikaiseen suuriannoksiseen maksaentsyymejä indusoivaan hoitoon.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tablettiydin

Laktoosi, vedetön

Maissitärkkelys

Piidioksidi, kolloidinen, vedetön

Hydroksipropyyliselluloosa, matala substituutioasteinen

Magnesiumstearaatti

Kalvopäällyste

Titaanidioksidi (E171)

Laktoosimonohydraatti

Makrogoli 4000

Hypromelloosi

Rautaoksidi keltainen (E172)

Rautaoksidi punainen (E172)

Rautaoksidi musta (E172)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

2 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä alkuperäispakkauksessa.

Läpipainopakkaukset: Säilytä läpipainopakkaus ulkopakkauksessa.

Tablettipurkit: Säilytä tablettipurkit tiivistä suljettuina.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Kirkkaat PVdC-päällysteiset PVC-läpipainoliuskat, joissa on alumiini pohja tai läpinäkymättömät polypropyleenipurkit, joissa on läpinäkymättömät polyetyleenikorkit ja tarvittaessa polyetyleeninen täyte.

Pakkaukset sisältävät 10, 14, 20, 28, 30, 50, 100, 250 ja 500 kalvopäällysteistä tablettia.

Kaikkia pakkauskoja ei välttämättä ole markkinoilla.

250 ja 500 tabletin pakkaukset ovat tarkoitettuja sairaalakäyttöön.

6.6 Käyttö- ja käsittely- sekä hävittämisohjeet

Ei erityisohjeita.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Biomo Pharma GmbH
Lendersbergstraße 86
53721 Siegburg
Saksa

8. MYYNTILUVAN NUMERO

17627

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

6.11.2003

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

11.5.2005