

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Remeron SolTab 15 mg tabletti, suussa hajoava  
Remeron SolTab 30 mg tabletti, suussa hajoava  
Remeron SolTab 45 mg tabletti, suussa hajoava

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi Remeron SolTab 15 mg suussa hajoava tabletti sisältää 15 mg mirtatsapiinia.  
Yksi Remeron SolTab 30 mg suussa hajoava tabletti sisältää 30 mg mirtatsapiinia.  
Yksi Remeron SolTab 45 mg suussa hajoava tabletti sisältää 45 mg mirtatsapiinia.

#### Apuaine(et), joiden vaikutus tunnetaan

Yksi Remeron SolTab 15 mg suussa hajoava tabletti sisältää 4,65 mg aspartaamia ja 28 mg sakkaroosia.  
Yksi Remeron SolTab 30 mg suussa hajoava tabletti sisältää 9,30 mg aspartaamia ja 56 mg sakkaroosia.  
Yksi Remeron SolTab 45 mg suussa hajoava tabletti sisältää 13,95 mg aspartaamia ja 84 mg sakkaroosia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

### 3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, suussa hajoava.

15 mg tabletti, suussa hajoava:

Pyöreä, valkoinen viistoreunainen tabletti, jossa toisella puolella koodi 'TZ1'.

30 mg tabletti, suussa hajoava:

Pyöreä, valkoinen viistoreunainen tabletti, jossa toisella puolella koodi 'TZ2'.

45 mg tabletti, suussa hajoava:

Pyöreä, valkoinen viistoreunainen tabletti, jossa toisella puolella koodi 'TZ4'.

### 4. KLIINiset TIEDOT

#### 4.1 Käyttöaiheet

Remeron on tarkoitettu aikuispotilaiden 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. 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.

Masennuspotilaiden hoitoa on jatkettava riittävän pitkään, vähintään 6 kuukautta oireettomuuden varmistamiseksi.

Mirtatsapiinihoito tulisi lopettaa asteittain vieroitusoireiden välttämiseksi (ks. kohta 4.4).

#### *Läkkäät potilaat*

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

#### *Munuaisten vajaatoiminta*

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

#### *Maksan vajaatoiminta*

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

#### *Pediatriset potilaat*

Remeronia ei saa antaa alle 18-vuotiaille lapsille ja nuorille, koska sen tehoa ei osoitettu kahdessa lyhytkestoisessa kliinisessä tutkimuksessa (ks. kohta 5.1) ja hoidon turvallisuuteen liittyvien seikkojen vuoksi (ks. kohdat 4.4, 4.8 ja 5.1).

#### Antotapa

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

Tabletit tulee ottaa suun kautta. Tabletti hajoaa nopeasti ja se voidaan niellä ilman vettä.

### **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

Remeronia 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 itsemurha-ajatusten ja itsemurhayritysten riski. Näitä potilaita tulee seurata huolella hoidon kuluessa. Meta-analyysi 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. Potilaita (ja heidän huoltajiaan) tulee neuvoa seuraamaan ja 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 alkuvaiheeseen liittyvän itsemurhavaaran vuoksi potilaalle tulee antaa vain hyvin pieni määrä Remeron SofTab suussa hajoavia tabletteja hyvän hoitokäytännön mukaisesti yliannoksen riskin pienentämiseksi.

#### Luuydindepressio

Luuydindepressiota, joka yleensä ilmenee granulosytopeniana tai agranulosytoosina, on raportoitu Remeron-hoidon yhteydessä. Palautuvaa agranulosytoosia on raportoitu harvinaisina tapauksina Remeronilla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa. Remeronin markkinoille tulon jälkeisenä aikana on raportoitu hyvin harvinaisina tapauksina agranulosytoosia, joka on useimmissa tapauksissa ollut palautuva mutta joissakin tapauksissa johtanut kuolemaan. 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: Vaikka kliininen kokemus osoittaa, että epileptiset kohtaukset ovat harvinaisia mirtatsapiinihoidon aikana, kuten muidenkin masennuslääkitysten aikana, Remeronin 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  $\leq$  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 saattavat pahentua, kun masennuslääkkeitä annetaan skitsofreniaa sairastaville tai muista psykoottisista häiriöistä kärsiville potilaille; paranoidiset ajatukset saattavat voimistua.

- hoidettaessa kaksisuuntaisen mielialahäiriön 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 Remeron ei aiheuta riippuvuutta, markkinoille tulon jälkeen saatu kokemus valmisteen käytöstä osoittaa, että pitkäaikaisen hoidon äkillinen lopettaminen saattaa joskus aiheuttaa vieroitusoireita. Suurin osa vieroitusoireista on lieviä ja ne menevät ohi itsestään. Yleisimmin raportoituja vieroitusoireita ovat huimaus, levottomuus, ahdistuneisuus, päänsärky ja pahoinvointi. Vaikka näitä on ilmoitettu vieroitusoireina, on huomioitava, että ne voivat liittyä taustalla olevaan sairauteen. Kohdan 4.2 mukaisesti mirtatsapiinihoidon lopettaminen suositellaan tehtäväksi asteittain.
- Varovaisuutta tulee noudattaa potilaiden kohdalla, joilla on virtsaamishäiriötä kuten prostatahypertrofiaa, tai akuutti sulkukulmaglaukooma tai kohonnut silmänpaine (vaikka ongelmien todennäköisyys on pieni Remeronin 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 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 Remeronia 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 vanhuksilla ja potilailla, jotka saavat samanaikaisesti hyponatremiaa aiheuttavia lääkkeitä.

#### Serotoniinioireyhtymä

Interaktio serotonergisesti vaikuttavien lääkkeiden kanssa: serotoniinioireyhtymää voi esiintyä, kun selektiivisiä serotoniinin takaisinoton estäjiä (SSRI-lääkkeet) käytetään yhtäaikaaisesti muiden serotonergisten lääkkeiden kanssa (ks. kohta 4.5). Serotoniinioireyhtymän oireita voivat olla kuume, jäykkyys, myoklonus, autonominen epävakaisuus, johon mahdollisesti liittyy nopeita vaihteluita elintoiminnoissa, mielentilan muutokset, kuten sekavuus, ärtyvyys ja äärimmäinen agitaatio, joka voi kehittyä houretilaksi ja johtaa koomaan. Varovaisuutta on syytä noudattaa, jos näitä lääkkeitä käytetään yhdessä mirtatsapiinin kanssa, ja potilaan tilaa on seurattava tarkoin. Jos tällaisia oireita ilmaantuu, mirtatsapiinihoito on lopetettava ja aloitettava oireenmukainen tukihoido. Markkinoille tulon jälkeisen kokemuksen perusteella serotoniinioireyhtymää esiintyy hyvin harvoin potilailla, joita on hoidettu ainoastaan Remeronilla. (ks. kohta 4.8).

#### Läkkäät potilaat

Läkkäät potilaat ovat usein herkempiä erityisesti masennuslääkkeiden haittavaikutuksille. Remeronilla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa haittavaikutuksia ei ole raportoitu enempää vanhuspotilailla kuin muissa ikäryhmissä.

#### Sakkaroosi

Remeron SolTab sisältää sokerirakeita, joissa on sakkaroosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen fruktoosi-intoleranssi, glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö tai sakkaroosi-isomaltasin vajaatoimintaa, ei tule käyttää tätä lääkettä.

#### Aspartaami

Remeron SoTab sisältää aspartaamia, joka on yksi fenyylialaniinin lähde. Yksi 15 mg:n tabletti sisältää 2,6 mg fenyylialaniinia, yksi 30 mg:n tabletti sisältää 5,2 mg fenyylialaniinia ja yksi 45 mg tabletti sisältää 7,8 mg fenyylialaniinia. Tämä voi olla haitallista potilaille, joilla on fenyyliketonuria.

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

##### *Farmakodynaamiset yhteisvaikutukset*

- Mirtatsapiinia ei tule käyttää samanaikaisesti MAO-estäjien kanssa, eikä kahteen viikkoon MAO-estäjien lopettamisen jälkeen. 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, metyleenisini, SSRI-lääkkeet, 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 H<sub>1</sub> 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.
- Mirtatsapiiniannos 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, suurensivat mirtatsapiinipuhdistuman noin kaksinkertaiseksi, minkä seurauksena keskimääräinen mirtatsapiinipitoisuus plasmassa pieneni 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-proteasiinien estäjiä, atsolisienilääkkeitä, erytromysiiniä, simetidiiniä tai nefatsodonia samanaikaisesti mirtatsapiinin kanssa.
- Yhteisvaikutustutkimuksissa ei ole osoitettu merkityksellisiä farmakokineettisiä vaikutuksia mirtatsapiinin samanaikaisessa käytössä paroksetiin, amitriptyliin, risperidonin tai litiumin kanssa.

##### Pediatriset potilaat

Yhteisvaikutuksia on tutkittu vain aikuisille tehdyissä tutkimuksissa.

#### 4.6 Fertilitetti, raskaus ja imetys

##### Raskaus

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

Epidemiologiset tutkimukset viittaavat siihen, että SSRI-lääkkeiden 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 Remeronia käytetään lapsen syntymään asti tai juuri ennen syntymää, suositellaan vastasyntyneen syntymänjälkeistä valvontaa mahdollisten lääkealtistuksen loppumiseen liittyvien oireiden vuoksi.

#### Imetys

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

#### Hedelmällisyys

Lisääntymistoksisuusutkimuksissa ei ole todettu koe-eläinten hedelmällisyyteen kohdistuvia vaikutuksia.

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

Remeronilla on vähäinen tai kohtalainen vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Remeron saattaa heikentää keskittymiskykyä ja tarkkaavaisuutta (varsinkin hoidon alkuvaiheessa). Jos tällaisia oireita esiintyy, 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 Remeron-hoidosta johtuvia.

Yleisimmin raportoidut haittavaikutukset, joita esiintyi yli 5 % Remeronilla 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 Remeronista aiheutuvien haittavaikutusten suhteen. Meta-analyysi käsitti 20 tutkimusta, joissa suunniteltu hoidon kesto oli enintään 12 viikkoa, enintään 60 mg:n mirtatsapiiniannoksia saaneita potilaita oli 1501 (134 henkilövuotta) ja lumelääkettä saaneita potilaita 850 (79 henkilövuotta). Näiden tutkimusten jatkotutkimukset on jätetty analyyseistä pois vertailukelpoisuuden säilyttämiseksi lumekontrolloituun hoitoon nähden.

Taulukko 1 esittää esiintyvyyden mukaan luokiteltuna kliinisissä tutkimuksissa esiintulleet haittavaikutukset, jotka ilmaantuivat tilastollisesti merkitsevästi useammin Remeron-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. Remeronin 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 (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)
<i>Veri ja imukudos</i>					<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Luuydindepressio (granulosytopenia, agranulosytoosi, aplastinen anemia, trombosytopenia)</li> <li>▪ Eosinofilia</li> </ul>
<i>Umpieritys</i>					<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Antidiureettisen hormonin epäs asianmukainen erittyminen</li> <li>▪ Hyperprolaktinemia (johon liittyy galaktorrean ja gynecomastian oireita)</li> </ul>
<i>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Painon nousu<sup>1</sup></li> <li>▪ Ruokahalun lisääntyminen<sup>1</sup></li> </ul>				<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Hyponatremia</li> </ul>
<i>Psyykkiset häiriöt</i>		<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Epänormaalit unet</li> <li>▪ Sekavuus</li> <li>▪ Ahdistuneisuus<sup>2,5</sup></li> <li>▪ Unettomuus<sup>3,5</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Painajaiset<sup>2</sup></li> <li>▪ Mania</li> <li>▪ Agitaatio<sup>2</sup></li> <li>▪ Hallusinaatiot</li> <li>▪ Psykomotorinen levottomuus (mukaan lukien akatisia, hyperkinesia)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Aggressiivisuus</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Itsetuhoajatukset<sup>6</sup></li> <li>▪ Itsemurhakäyttäytyminen<sup>6</sup></li> <li>▪ Unissakävely</li> </ul>
<i>Hermosto</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Uneliaisuus<sup>1,4</sup></li> <li>▪ Sedaatio<sup>1,4</sup></li> <li>▪ Päänsärky<sup>2</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Horros<sup>1</sup></li> <li>▪ Heitehuimaus</li> <li>▪ Vapina</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Parestesia<sup>2</sup></li> <li>▪ Levottomat jalat</li> <li>▪ Synkopee</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Myoklonus</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Kouristukset (kohtaukset)</li> <li>▪ Serotoniinioreyhtymä</li> <li>▪ Suun harhatuntemus</li> <li>▪ Dysartria</li> </ul>
<i>Verisuonisto</i>		<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Ortostaattinen hypotensio</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Hypotensio<sup>2</sup></li> </ul>		
<i>Ruoansulatuselimistö</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Suun kuivuminen</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Pahoinvointi<sup>3</sup></li> <li>▪ Ripuli<sup>2</sup></li> <li>▪ Oksentelu<sup>2</sup></li> <li>▪ Ummetus<sup>1</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Suun heikentynyt tunto</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Haimatulehdus</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Suun turvotus</li> <li>▪ Lisääntynyt syljeneritys</li> </ul>
<i>Maksa ja sappi</i>				<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Seerumin transaminaasiaktiivisuuksien nousu</li> </ul>	
<i>Iho ja ihonalainen kudos</i>		<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Eksanteema<sup>2</sup></li> </ul>			<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Stevens-Johnsonin oireyhtymä</li> <li>▪ Rakkulaihottuma</li> <li>▪ Erythema multiforme</li> <li>▪ Toksinen epidermaalinen nekrolyysi</li> </ul>

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 (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)
<i>Luusto, lihakset ja sidekudos</i>		<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Nivelkipu</li> <li>▪ Lihaskipu</li> <li>▪ Selkäkipu<sup>1</sup></li> </ul>			<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <u>Rabdomyolyyysi</u></li> </ul>
<i>Munuaiset ja virtsatiet</i>					<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Virtsaumpi</li> </ul>
<i>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</i>		<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Perifeerinen turvotus<sup>1</sup></li> <li>▪ Väsymys</li> </ul>			<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Yleistynyt turvotus</li> <li>▪ Paikallinen turvotus</li> </ul>
<i>Tutkimukset</i>					<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Kohonnut kreatiiniakivaasi</li> </ul>

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

<sup>2</sup> Kliinisissä tutkimuksissa tätä tapahtumaa esiintyi useammin lumehoidon aikana kuin Remeron-hoidon aikana, mutta ei tilastollisesti merkitsevästi useammin.

<sup>3</sup> Kliinisissä tutkimuksissa tätä tapahtumaa esiintyi tilastollisesti merkitsevästi useammin lumehoidon aikana kuin Remeron-hoidon 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 aikana on raportoitu ahdistuneisuuden tai unettomuuden kehittymistä tai niiden pahenemista.

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

Kliinisten tutkimusten laboratorikokeissa havaittiin ohimenevää transaminaasi- ja gamma-glutamyyli transferaasiarvojen kohoamista (näihin liittyviä haittatapahtumia ei kuitenkaan ole raportoitu tilastollisesti merkitsevästi useammin Remeron-lääkkeen aikana kuin lumelääkityksen aikana).

#### Pediatriset potilaat

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

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 Fimea

## 4.9 Yliannostus

Tämänhetkisen kokemuksen perusteella yliannostustapauksissa, joissa on otettu yksinomaan Remeronia, 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. Näissä tapauksissa on raportoitu myös QT-ajan pitenemistä ja kääntyvien kärkien takykardiaa.

Yliannostustapaukset tulee hoitaa asiaankuuluvilla, oireenmukaisilla ja vitaalieleintoimintoja tukevilla hoidoilla. Sydänsähkökäyrää on seurattava. 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 kummankin 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, ja terapeuttisina annoksina sillä on vain vähäisiä vaikutuksia (esim. ortostaattinen hypotensio) kardiovaskulaarijärjestelmään.

Remeronin (mirtatsapiini) vaikutusta QTc-aikaan arvioitiin satunnaistetussa, lume- ja moksifloksasiinikontrolloidussa kliinisessä tutkimuksessa, johon osallistui 54 tervettä vapaaehtoista käyttäen tavanomaista 45 mg:n annosta ja supratherapeuttista 75 mg:n annosta. Lineaarisen E-max-mallinnuksen mukaan QTc-ajan piteneminen jäi alle kliinisesti merkittävän pitenemisen (ks. kohta 4.4).

#### Pediatriset potilaat

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

### **5.2 Farmakokinetiikka**

#### Imeytyminen

Oraalisen annon jälkeen Remeronin vaikuttava aine, mirtatsapiini, imeytyy nopeasti ja hyvin (hyötyosuus noin 50 %), huippupitoisuus plasmassa saavutetaan noin 2 tunnin kuluttua. Ruoan nauttimisella ei ole vaikutusta mirtatsapiinin farmakokinetiikkaan.

#### Jakautuminen

Mirtatsapiini sitoutuu plasman proteiineihin noin 85 %:sesti.

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

### Eliminaatio

Mirtatsapiini metaboloituu suuressa määrin 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

Suosittelulla annosalueella mirtatsapiinin farmakokinetiikka on lineaarinen.

### Erityisryhmät

Munuaisten tai maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden mirtatsapiinipuhdistuma voi olla alentunut.

## **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, geenitoksisuutta, karsinogeenisuutta 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 geenitoksiseksi 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-geenitoksisia vasteita, liittyen pitkäaikaiseen hoitoon suurilla annoksilla maksaentsyymi-induktoreja.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

sokerirakeet  
hypromelloosi  
povidoni K30  
magnesiumstearaatti  
emäksinen butyloitu metakrylaattikopolymeeri  
aspartaami (E951)  
sitruunahappo, vedetön  
krospovidoni (tyyppi A)  
mannitoli (E421)  
mikrokiteinen selluloosa  
luonnon ja keinotekoinen appelsiiniaromi (No. SN027512)  
natriumvetykarbonaatti

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

### **6.3 Kesto aika**

3 vuotta

### **6.4 Säilytys**

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle ja kosteudelle.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)**

Lapsiturvallinen, repäisemällä avattava, jäykkä repäisyliuska, joka muodostuu päällystetystä alumiinifoliosta ja muovikalvosta. Liuskan sulkee päällystetty, paperipohjainen kuumapinnoitettu alumiinifolio.

Muovikalvo sisältää: PVC:tä (polyvinyylikloridi), polyamidia ja polyesteriä.

Jokainen repäisyliuska sisältää 6 suussa hajoavaa tablettia. Seuraavat pakkauskoot ovat saatavilla kaikista vahvuuksista: 6 (1 x 6), 18 (3 x 6), 30 (5 x 6), 48 (8 x 6), 90 (15 x 6) ja 96 (16 x 6) sekä 180 (10 x 18 (3 x 6)) suussa hajoavaa tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

### **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet**

Ei erityisvaatimuksia.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Merck Sharp & Dohme B.V.

Waarderweg 39

2031 BN Haarlem

Alankomaat

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO**

Remeron SoTab 15 mg tabletti, suussa hajoava: 16137

Remeron SoTab 30 mg tabletti, suussa hajoava: 16138

Remeron SoTab 45 mg tabletti, suussa hajoava: 16139

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

5.11.2001/8.2.2013

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

2.9.2019