

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Mirzaten Q-Tab, 15 mg suus disperseeruvad tabletid
Mirzaten Q-Tab, 30 mg suus disperseeruvad tabletid
Mirzaten Q-Tab, 45 mg suus disperseeruvad tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks suus disperseeruv tablett sisaldab 15 mg, 30 mg või 45 mg mirtasapiini.

INN. *Mirtazapinum*

Teadaolevat toimet omavad abiained:

15 mg:

Üks suus disperseeruv tablett sisaldab 35,62 mg laktoosi, 4,9...13,8 mg sorbitooli ja 1,6 mg aspartaami.

30 mg:

Üks suus disperseeruv tablett sisaldab 71,25 mg laktoosi, 9,9...27,7 mg sorbitooli ja 3,2 mg aspartaami.

45 mg:

Üks suus disperseeruv tablett sisaldab 106,87 mg laktoosi, 14,8...41,5 mg sorbitooli ja 4,8 mg aspartaami.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Suus disperseeruv tablett.

Valged, ümmargused, kaksikkumerad suus disperseeruvad tabletid.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Depressiooni ravi täiskasvanutel.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Täiskasvanud

Efektiivne ööpäevane annus on tavaliselt 15 kuni 45 mg; algannus on 15 või 30mg.

Mirtasapiini toime avaldub tavaliselt pärast ühe kuni kahe nädalast kasutamist. Ravi adekvaatse annusega peaks andma positiivse ravitulemuse 2...4 nädala jooksul. Ebapiisava ravivastuse korral võib annust suurendada kuni maksimaalse annuseni. Kui ravivastus puudub järgneva 2...4 nädala jooksul, tuleb ravi lõpetada.

Depressiooniga patsiente tuleb ravida piisavalt pika aja - vähemalt 6 kuu jooksul, tagamaks, et neil ei ole enam sümptomeid.

Ärajätunähtude vältimiseks soovitatakse ravi mirtasapiiniga lõpetada järk-järgult (vt lõik 4.4).

Eakad

Soovituslik annus on sama mis täiskasvanute puhul. Rahuldava ja ohutu ravivastuse tagamiseks tuleb eakatel patsientidel annust suurendada tähelepaneliku jälgimise all.

Neerukahjustus

Mõõduka kuni raske neerukahjustusega (kreatiniini kliirens < 40 ml/min) patsientidel võib mirtasapiini kliirens olla vähenenud. Seda tuleb selle kategooria patsientidele Mirzaten Q-Tab'i määramisel arvestada (vt lõik 4.4).

Maksakahjustus

Maksakahjustusega patsientidel võib mirtasapiini kliirens olla vähenenud. Seda tuleb arvestada, kui määrata Mirzaten Q-Tab'i selle kategooria patsientidele, eriti raske maksakahjustusega patsientidele, sest raske maksakahjustusega patsiente ei ole uuritud (vt lõik 4.4).

Lapsed

Mirzaten Q-Tab'i ei tohi kasutada lastel ja alla 18-aastastel noorukitel, sest kahes lühiajalises kliinilises uuringus ei näidatud mirtasapiini efektiivsust (vt lõik 5.1) ning ohutusprobleemide tõttu (vt lõigud 4.4, 4.8 ja 5.1).

Manustamisviis

Mirtasapiini eliminatsiooni poolväärtusaeg on 20..40 tundi ja seetõttu sobib Mirzaten Q-Tab manustamiseks üks kord ööpäevas. Ravimit tuleks eelistatult võtta üksikannusena vahetult enne magamaminekut.

Mirzaten Q-Tab'i ööpäevase annuse võib jagada ka kaheks annuseks, manustades ravimit hommikuti ja enne magamaminekut. Suurem annus tuleks võtta õhtul.

Tabletid tuleb sisse võtta suu kaudu. Tablett laguneb kiiresti ja selle võib alla neelata ilma veeta.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes suhtes.

Mirtasapiini samaaegne kasutamine koos monoaminooksüdaasi (MAO) inhibiitoritega (vt lõik 4.5).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Lapsed

Mirzaten Q-Tab'i ei tohi kasutada laste ja alla 18-aastaste noorukite ravimisel. Kliinilistes uuringutes esines antidepressantidega ravitud lastel ja noorukitel platseebogrupiga võrreldes rohkem suitsidaalset käitumist (enesetapukatseid ja suitsiidimõtteid) ja vaenulikkust (peamiselt vägivaldsust, vastanduvat käitumist ja viha). Kui kliinilise seisundi tõttu on ravi alustamine siiski vältimatu, tuleb patsienti suitsidaalse käitumise sümptomite tekke suhtes hoolikalt jälgida. Lisaks eelnevale ei ole küllaldaselt ohutusalast teavet ravimi kasutamise pikaajalise mõju kohta laste ja noorukite kasvamisele, küpsemisele ja kognitiivsele ning käitumuslikule arengule.

Suitsiid/suitsiidimõtted või kliiniline halvenemine

Depressioon on seotud suitsiidimõtetega, enesevigastamise ja suitsiidi (suitsiidiga seotud juhtumite) suurenenud ohuga, mis püsib kuni remissiooni saabumiseni. Kuna paranemist ei pruugi ilmnedes esimese paari või enama ravinädala jooksul, tuleb patsiente hoolikalt jälgida kuni paranemise ilmnemiseni. Nagu näitab kliiniline kogemus, võib paranemise algstaadiumites suitsiidioht suurenedas. Patsientidel, kellel on esinenud suitsiidiga seotud juhte või kellel esinevad suitsiidimõtted enne ravi alustamist, on teadaolevalt suurem risk suitsiidimõteteks või –katseks ning neid tuleb ravi ajal hoolikalt jälgida. Antidepressante saavate psühhiaatriliste häiretega täiskasvanute hulgas läbiviidud platsebo-kontrollitud kliiniliste uuringute meta-analüüs näitas antidepressante saavate alla 25-aastaste

patsientide suitsidaalse käitumise suurenenud riski võrreldes platseeboga. Ravikuuriga peaks kaasnema patsientide, iseäranis kõrge riskiga patsientide, põhjalik järelvalve, seda eriti ravi alguses ja annuse muutmise järel. Patsiente (ja nende hooldajaid) tuleb teavitada vajadusest jälgida tervislikku seisundit iga võimaliku kliinilise halvenemise (kaasa arvatud uute sümptomite teke), suitsiidimõtete/suitsidaalse käitumise ja ebatavaliste muutuste suhtes käitumises ning pöörduda sellistel juhtudel koheselt arsti poole.

Seoses suitsiidivõimalusega, eriti ravi alguses, lähtudes ravimise heast tavast tuleb üleannustamise riski vähendamiseks patsiendile anda ainult väikseim kogus Mirzaten Q-Tab'i.

Luuüdi supressioon

Ravi ajal mirtasapiiniga on täheldatud luuüdi depressiooni, mis väljendub tavaliselt granulo-tsütopeenia või agranulo-tsütoosina. Pöörduvat agranulo-tsütoosi on harvadel juhtudel täheldatud ka mirtasapiiniga teostatud kliinilistes uuringutes. Mirtasapiini turuletulekujärgsel ajal on väga harva teatatud agranulo-tsütoosi juhtudest, enamusest neist on olnud pöörduvad, kuid mõned juhud on lõppenud surmaga. Surmaga lõppenud juhud on enamasti esinenud üle 65-aastastel patsientidel. Arst peaks olema tähelepanelik selliste sümptomite tekkimise suhtes nagu palavik, kurguvalu, stomatiit või muud nakkusele viitavad nähud. Selliste nähtude ilmnemisel tuleb ravi katkestada ja teha vereanalüüs.

Ikterus

Ikteruse ilmnemisel tuleb ravi katkestada.

Jälgimist vajavad seisundid

Ravimi ettevaatlik kasutamine, samuti korrapärane ja hoolikas jälgimine on vajalikud patsientide puhul, kellel esineb:

- epilepsia ja orgaaniline ajusündroom; kuigi kliiniline kogemus näitab, et epilepsiahooge esineb mirtasapiiniga ravi ajal, nagu ka teiste antidepressantide puhul, harva, tuleb ravi Mirzaten Q-Tab'iga alustada ettevaatlikult patsientidel, kellel on anamneesis krambihood. Kõikidel patsientidel, kellel tekivad krambihood või kellel krambihoogude esinemissagedus suureneb, tuleb ravi lõpetada.
- maksakahjustus; pärast ühekordset 15 mg suukaudset mirtasapiini annust oli mirtasapiini kliirens ligikaudu 35 % vähenenud kuni mõõduka maksakahjustusega patsientidel võrreldes normaalse maksafunktsiooniga patsientidega. Mirtasapiini keskmine plasmakontsentratsioon oli suurenenud ligikaudu 55 % võrra.
- neerukahjustus; pärast ühekordset 15 mg suukaudset mirtasapiini annust oli mõõduka (kreatiniini kliirens < 40 ml/min) ja raske (kreatiniini kliirens ≤ 10 ml/min) neerukahjustusega patsientidel mirtasapiini kliirens vähenenud vastavalt ligikaudu 30 % ja 50 % võrreldes normaalse neerufunktsiooniga patsientidega. Keskmine mirtasapiini plasmakontsentratsioon oli suurenenud vastavalt ligikaudu 55 % ja 115 % võrra. Olulist erinevust ei leitud kerge neerukahjustusega (kreatiniini kliirens < 80 ml/min) patsientidel võrreldes kontrollrühmaga.
- südamehaigused, näiteks erutusjuhtehäired, stenokardia ja hiljutine müokardiinfarkt, millega seoses tuleb rakendada tavapäraseid ettevaatusabinõusid ja kaasuvaid ravimeid manustada ettevaatusega.
- hüpotensioon.
- diabeet; suhkurtõvega patsientidel võivad antidepressandid muuta glükeemilist kontrolli. Insuliini ja/või suukaudsete hüpo-glükeemiliste ravimite annus võib vajada kohandamist ja soovitatav on tähelepanelik jälgimine.

Nagu teistegi antidepressantide puhul, tuleb arvesse võtta järgmist:

- Antidepressantide manustamisel võib patsientidel, kes põevad skisofreeniat või teisi psühhootilisi häireid, esineda psühhootiliste nähtude süvenemist; võivad tugevneda paranoilised mõtted.
- Kui ravitakse bipolaarse häire depressiivset faasi, võib tekkida üleminek mania faasiks. Hoolikalt tuleb jälgida patsiente, kelle anamneesis on mania või hüpomania. Kõigil patsientidel, kellel tekib mania faas, tuleb ravi mirtasapiiniga katkestada.
- Kuigi Mirzaten Q-Tab ei tekita sõltuvust, on turuletulekujärgne kogemus näidanud, et pikaajalise ravi järsk katkestamine võib mõnikord põhjustada ärajätunähtude tekkimist. Enamus

äräjätunähte on kerged ja mööduvad. Ärajätunähtudest on kõige sagedamini teatatud peeringluse, rahutuse, ärevuse, peavalu ja iivelduse esinemisest. Hoolimata sellest, et neist on teatatud kui äräjätunähtudest, tuleks mõista, et need sümptomid võivad olla tingitud ka olemasolevast haigusest. Nii nagu on soovitatud lõigus 4.2, tuleks ravi mirtasapiiniga lõpetada järk-järgult.

- Tähelepanelik tuleb olla patsientide puhul, kellel esinevad urineerimishäired, nagu eesnäärme hüpertroofia, ning patsientide puhul, kellel esineb äge kitsa nurga glaukoom ja silma suurenenud siserõhk (kuigi Mirzaten Q-Tab'iga seotud probleemide võimalus on väike tema väga nõrga antikolinergilise aktiivsuse tõttu).
- Akatiisia/psühhomotoorne rahutus; antidepressantide kasutamist on seostatud akatiisia tekkega, mida iseloomustab subjektiivne ebameeldiv või häiriv rahutus ja liikumisvajadus, millega sageli kaasneb võimetus paigal istuda või seista. See ilmneb kõige tõenäolisemalt esimese paari ravinädala jooksul. Patsientidel, kellel need sümptomid tekivad, võib annuse suurendamine olla kahjulik.
- Turuletulekujärgselt on mirtasapiini kasutamisel teatatud QT-intervalli pikenedamise, *torsade de pointes*'i, ventrikulaarse tahhükardia ja äkksurma juhtudest. Enamik juhtudest esinesid seoses üleannustamisega või patsientidel, kellel olid teised QT-intervalli pikenedamise riskitegurid, sealhulgas samaaegne QTc-intervalli pikendavate ravimite kasutamine (vt lõigud 4.5 ja 4.9). Ettevaatus on vajalik Mirzaten Q-Tab'i väljakirjutamisel patsientidele, kellel on teadaolev südameveresoonkonna haigus või perekonna anamneesis QT-intervalli pikenedamine ning samaaegsel kasutamisel teiste ravimpreparaatidega, mis arvatavalt pikendavad QTc-intervalli.

Rasketest nahaga seotud kõrvaltoimed

Mirtasapiini raviga seoses on teatatud rasketest nahaga seotud kõrvaltoimetest (*severe cutaneous adverse reactions*, SCAR), sealhulgas Stevensi-Johnsoni sündroomist (*Stevens-Johnson syndrome*, SJS), toksilisest epidermaalsest nekrolüüsist (*Toxic epidermal necrolysis*, TEN), eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega ravimireaktsioonist (*drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*, DRESS), bulloossest dermatiidist ja multiformsest erüteemist, mis võivad olla eluohtlikud või fataalsed.

Kui ilmuvad sellistele reaktsioonidele viitavad tunnused ja sümptomid, peab ravi mirtasapiiniga kohe lõpetama.

Kui patsiendil on mirtasapiini kasutamise tõttu tekkinud neist mis tahes reaktsioon, ei tohi tal ravi mirtasapiiniga mitte kunagi taasalustada.

Hüponatreemia

Mirtasapiini kasutamisel on väga harva teatatud hüponatreemiast, mis on tõenäoliselt tingitud antidiureetilise hormooni liignõristusest (*inappropriate antidiuretic hormone secretion*, SIADH). Suurenenud riskiga patsientidel, nagu eakad patsiendid või patsiendid, keda ravitakse samaaegselt ravimitega, mis teadaolevalt põhjustavad hüponatreemiat, tuleb rakendada ettevaatust.

Serotoniinisündroom

Koostoime serotonergiliste toimeainetega: serotoniinisündroom võib tekkida, kui selektiivseid serotoniini tagasihaarde inhibiitoreid (SSRI-d) kasutatakse samaaegselt teiste serotonergiliste toimeainetega (vt lõik 4.5). Serotoniinisündroomi sümptomiteks võivad olla hüpertermia, rigiidsus, müokloonus, autonoomse närvisüsteemi ebastabiilsus koos võimaliku eluliste näitajate kiire kõikumisega, vaimse seisundi muutused, sealhulgas segasus, ärritatus, äärmuslik agiteeritus, mis võivad progresseeruda deliiriumi ja koomani. Kui need toimeained on kombineeritud mirtasapiiniga on soovitatav olla ettevaatlik ja vajalik on põhjalik kliiniline jälgimine. Nende sündmuste esinemisel tuleb ravi mirtasapiiniga lõpetada ja võtta kasutusele toetavad meetmed. Turuletulekujärgse kogemuse kohaselt esineb serotoniinisündroom väga harva ainult mirtasapiiniga ravitud patsientidel (vt lõik 4.8).

Eakad

Eakad patsiendid on sageli palju tundlikumad, eriti antidepressantide kõrvaltoimete suhtes. Mirtasapiiniga teostatud kliinilistes uuringutes ei ole eakatel patsientidel täheldatud suuremat kõrvaltoimete esinemissagedust kui teistes vanusegruppides.

Abiained

Mirzaten Q-Tab sisaldab laktoosi. Harvaesineva päriliku galaktoositalumatusega, täieliku laktaasipuudulikkusega või glükoos-galaktoosi malabsorptsiooniga patsiendid ei tohi seda ravimit võtta.

Mirzaten Q-Tab sisaldab sorbitooli. Tuleb arvestada sorbitooli (või fruktoosi) sisaldavate ravimite ja toiduga saadava sorbitooli (või fruktoosi) samaaegsel kasutamisel tekkiva liittoimega. Suukaudsetes ravimites sisalduv sorbitool võib mõjutada teiste samaaegselt suu kaudu manustatavate ravimite biosaadavust.

Mirzaten Q-Tab sisaldab aspartaami. Aspartaam on fenüülalaniini allikas. See võib olla kahjulik fenüülketonuuriaga patsientidele.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Farmakodünaamilised koostoimed

- Mirtasapiini ei tohi manustada samaaegselt MAO inhibiitoritega või kuni kahe nädala jooksul pärast MAO inhibiitorravi lõppu. Vastupidisel juhul peab ligikaudu kaks nädalat mööduma, enne kui mirtasapiiniga ravi saanud patsiente võib ravida MAO inhibiitoritega (vt lõik 4.3).
- Peale selle, nagu ka SSRI-dega, võib manustamine koos teiste serotonergiliste toimeainetega (L-trüptofaan, triptaanid, buprenorfiin, tramadool, linesoliid, metüleensinine, SSRI-d, venlafaksiin, liitium ja liht-naistepuna - *Hypericum perforatum* - preparaadid) viia serotoniiniga seotud mõjude (serotoniinisündroom: vt lõik 4.4) ilmnemiseni. Neid toimeaineid tuleb mirtasapiiniga kombineerida ettevaatusega ja vajalik on põhjalikum kliiniline jälgimine.
- Mirtasapiin võib suurendada bensodiasepiinide ja teiste sedatiivsete ravimite (eriti enamus antipsühhootikume, antihistamiin H1 antagonistid, opiaadid) toimet. Nende ravimite samaaegsel määramisel koos mirtasapiiniga peab olema ettevaatlik.
- Mirtasapiin võib tugevdada alkoholi kesknärvisüsteemi pärssivat toimet. Seepärast peab patsientidele soovutama hoiduda alkoholsete jookide tarbimisest ravi ajal mirtasapiiniga.
- Mirtasapiin annuses 30 mg üks kord ööpäevas, põhjustas väikese, kuid statistiliselt olulise rahvusvahelise normaliseeritud suhte (*international normalized ratio*, INR) suurenemise varfariiniga ravitud patsientidel. Ei saa välistada, et mirtasapiini suuremate annuste korral on see toime rohkem väljendunud, seega on varfariini ja mirtasapiini samaaegse ravi korral soovitatav kontrollida patsiendi INR-i taset.
- QT-intervalli piknemise ja/või ventrikulaarsete arütmiate (nt *torsade de pointes*) risk võib suureneada samaaegsel kasutamisel ravimitega, mis pikendavad QTc-intervalli (nt mõned antipsühhootikumid ja antibiootikumid).

Farmakokineetilised koostoimed

- CYP3A4 indutseerijad karbamasepiin ja fenütoiin suurendavad mirtasapiini kliirensit ligikaudu kaks korda, mille tulemuseks on mirtasapiini kontsentratsiooni vähenemine plasmas vastavalt 60 % ja 45 % võrra. Kui karbamasepiin või mõni teine maksa metabolismi indutseerija (nt rifampitsiin) lisatakse ravile mirtasapiiniga, võib osutada vajalikuks mirtasapiini annuse suurendamine. Kui ravi selliste ravimitega katkestatakse, võib osutada vajalikuks mirtasapiini annuse vähendamine.
- Tugeva CYP3A4 inhibiitori ketokonasooli samaaegne manustamine suurendas mirtasapiini maksimaalset plasmakontsentratsiooni ja AUC-d vastavalt ligikaudu 40 % ja 50 % võrra.
- Kui tsimetidiini (nõrk CYP1A2, CYP2D6 ja CYP3A4 inhibiitor) manustatakse koos mirtasapiiniga, võib mirtasapiini keskmine plasmakontsentratsioon suureneada enam kui 50%. Mirtasapiini samaaegsel manustamisel koos tugevate CYP3A4 inhibiitoritega, HIV proteaasi inhibiitorite, asoolsete seenevastaste ravimite, erütromütsiini, tsimetidiini või nefasodooniiga tuleb rakendada ettevaatust ja vajalikuks võib osutada annuse vähendamine.
- Koostoimeuuringud ei viidanud olulisele farmakokineetilisele toimele mirtasapiini manustamisel koos paroksetiini, amitriptülliini, risperidooni või liitiumiga.

Lapsed

Koostoitmete uuringud on läbi viidud ainult täiskasvanutel.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Piiratud andmed mirtasapiini kasutamise kohta rasedatel naistel ei näita kaasasündinud väärarengute suurenenud riski. Loomkatsed ei ole näidanud kliiniliselt olulisi teratogeenseid toimeid, kuid on täheldatud arengutoksilisust (vt lõik 5.3).

Epidemioloogilised andmed on näidanud, et SSRI-de kasutamine raseduse ajal, eriti raseduse hilises järgus, võib suurendada püsiva pulmonaalse hüpertensiooni riski vastsündinul (*pulmonary hypertension in the newborn*, PPHN). Kuigi uuringutes ei ilmne seost PPHN-i ja mirtasapiini ravi vahel, ei saa seda potentsiaalset riski välistada, võttes arvesse sarnast toimemehhanismi (serotoniini kontsentratsiooni suurenemine).

Rasedatele naistele tuleb mirtasapiini määrata ettevaatusega. Kui Mirzaten Q-Tab'i kasutatakse kuni sünnituseni või vahetult enne sünnitust, on soovitatav vastsündinu sünnijärgne jälgimine, et tuvastada võimalikke ärajätunähte.

Imetamine

Loomkatsed ja piiratud andmed inimeste kohta on näidanud mirtasapiini eritumist rinnapiima ainult väga väikestes kogustes. Otsus, kas jätkata/katkestada imetamine või kas jätkata/katkestada ravi Mirzaten Q-Tab'iga, tuleb vastu võtta, arvestades imetamise kasu lapsele ja Mirzaten Q-Tab'i ravi kasu naisele.

Fertiilsus

Mittekliinilised reproduktiivtoksilisuse loomkatsed ei näidanud mingit mõju viljakusele.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Mirzaten Q-Tab mõjutab kergelt või mõõdukalt autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet. Mirzaten Q-Tab võib halvendada kontsentratsiooni- ja tähelepanuvõimet (eriti just ravi alguses). Patsiendid, kes on mõjutatud, peavad vältima potentsiaalselt ohtlike ülesannete täitmist, mis nõuavad tähelepanu ja head kontsentratsioonivõimet, nagu mootorsõiduki juhtimine või masinatega töötamine.

4.8 Kõrvaltoimed

Depressiooniga patsientidel esineb hulgaliselt haiguse endaga seotud sümptomeid. Seepärast on aeg-ajalt raske kindlaks teha, millised sümptomid on haiguse tulemusel tekkinud ning millised on tingitud ravist Mirzaten Q-Tab'iga.

Ohutusprofiili kokkuvõte

Kõige sagedasemad kõrvaltoimed, mis esinesid randomiseeritud platseebokontrollitud uuringutes enam kui 5 % mirtasapiiniga ravitud patsientidest (vt allpool), on unisus, sedatsioon, suukuivus, kehakaalu tõus, söögiisu suurenemine, pearinglus ja kurnatus.

Mirtasapiini raviga seoses on teatatud rasketest nahaga seotud kõrvaltoimetest (SCAR), sealhulgas Stevensi-Johnsoni sündroomist (SJS), toksilisest epidermaalsest nekrolüüsist (TEN), eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega ravimireaktsioonist (DRESS), bulloossest dermatiidist ja multiformsest erüteemist (vt lõik 4.4).

Kõrvaltoimete loetelu tabelina

Kõiki randomiseeritud platseebokontrollitud uuringutes osalenud patsiente (sealhulgas muud näidustused peale depressiooni) on hinnatud mirtasapiini kõrvaltoimete suhtes. Metaanalüüs hõlmas 20 uuringut, planeeritud kestusega kuni 12 nädalat, 1501 patsiendiga (134 patsiendiaastat), kes said mirtasapiini annuseid kuni 60 mg ja 850 patsiendiga (79 patsiendiaastat), kes said platseebot.

Nende uuringute laiendusfaasid on välja arvatud, et säilitada võrreldavust platseeboga.

Tabel 1 näitab kategooriatesse jagatud kõrvaltoimete esinemissagedust, mis esinesid kliinilistes uuringutes statistiliselt oluliselt sagedamini ravi ajal mirtasapiiniga kui platseeboga. Tabelisse on samuti lisatud spontaansetest teatistest pärinevad kõrvaltoimed. Spontaansetest teatistest pärinevate kõrvaltoimete esinemissagedused põhinevad kliinilistes uuringutes nendest kõrvaltoimetest teatamise sagedusel. Spontaansetest teatistest pärit kõrvaltoimete esinemissagedus, mille puhul mirtasapiini randomiseeritud platseebokontrollitud uuringutes juhtusid ei esinenud, on klassifitseeritud kui "teadmata".

Tabel 1 Mirtasapiini kõrvaltoimed

Organsüsteemi klass	Väga sage (≥1/10)	Sage (≥1/100 kuni <1/10)	Aeg-ajalt (≥1/1000 kuni <1/100)	Harv (≥1/10 000 kuni <1/1000)	Sagedus teadmata
<i>Vere ja lümfisüsteemi häired</i>					Luuüdi supressioon (granulotsütopeenias, agranulotsütoos, aplastiline aneemia, trombotsütopeenias) Eosinofiilia
<i>Endokriinsüsteemi häired</i>					Antidiureetilise hormooni liignõristus Hüperprolaktineemia (ja sellega seotud sümptomid galaktorröa ja günekomastia)
<i>Ainevahetus- ja toitumishäired</i>	Kehakaalu tõus ¹ Söögiisu suurenemine ¹				Hüponatreemia
<i>Psühhiaatrilised häired</i>		Ebanormaalsed unenäod Segasus Ärevus ^{2, 5} Unetus ^{3, 5}	Luupainajad ² Mania Erutus ² Hallutsinatsioonid Psühhomotoorne rahutus (sh akatiisia, hüperkineesia)	Agressioon	Suitsiidimõtted ⁶ Suitsidaalne käitumine ⁶ Somnambulism
<i>Närvisüsteemi häired</i>	Unisus ^{1, 4} Sedatsioon ^{1, 4} Peavalu ²	Letargia ¹ Pearinglus Treemor Mälukaotus ⁷	Paresteesia ² "Rahutute" jalgade sündroom Sünkoop	Müokloonus	Konvulsioonid Serotoniin-sündroom Oraalne paresteesia Düsartria
<i>Vaskulaarsed häired</i>		Ortostaatiline hüpotensioon	Hüpotensioon ²		

Seedetrakti häired	Suukuivus	Iiveldus ³ Kõhulahtisus ² Oksendamine ² Kõhukinnisus ¹	Oraalne hüpoesteesia	Pankreatiit	Suu turse Suurenenud süljeeritus
Maksa ja sapiteede häired				Seerumi trans- aminaaside aktiivsuse tõus	
Naha ja nahaaluskoe kahjustused		Eksanteem ²			Stevensi- Johnsoni sündroom Bulloosne dermatiit Multiformne erüteem Toksiline epidermaalne nekrolüüs Eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega ravimireaktsio on (DRESS)
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused		Artralgia Müalgia Seljavalu ¹			Rabdomüolüüs
Neerude ja kuseteede häired					Kusepeetus
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired					Priapism
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid		Perifeersed tursed ¹ Väsimus			Üldine turse Paikne turse
Uuringud					Kreatiinkinaasi tõus

¹ Kliinilistes uuringutes esinesid need sündmused statistiliselt oluliselt sagedamini ravi ajal mirtasapiiniga võrreldes platseeboga.

² Kliinilistes uuringutes esinesid need sündmused sagedamini ravi ajal platseeboga võrreldes mirtasapiiniga, kuid statistiliselt oluliselt mitte sagedamini.

³ Kliinilistes uuringutes esinesid need sündmused statistiliselt oluliselt sagedamini platseebo puhul võrreldes mirtasapiiniga.

⁴ NB! Annuse vähendamine ei põhjusta tavaliselt väiksemat unisust/sedatsiooni, kuid võib ohustada antidepressantide tõhusust.

⁵ Ravi korral antidepressantidega võivad üldiselt ärevus ja unetus (mis võivad olla depressiooni sümptomid) tekkida või süveneda. Mirtasapiini ravi korral on teatatud ärevuse ja unetuse tekkimisest või süvenemisest.

⁶ Mirtasapiini ravi ajal või peatselt pärast ravi lõpetamist on teatatud suitsiidimõtete ja suitsidaalse käitumise juhtudest (vt lõik 4.4).

⁷ Enamasti paranesisid patsiendid pärast ravimi kasutamise lõpetamist.

Kliiniliste uuringute laboratoorses hinnangutes on täheldatud transaminaaside ja gammaglutamüültransferaasi aktiivsuse mööduvat tõusu (siiski ei ole sellega seotud kõrvaltoimetest teatatud statistiliselt oluliselt sagedamini mirtasapiiniga võrreldes platseboga).

Lapsed

Kliinilises uuringus täheldati lastel sageli järgmisi kõrvaltoimeid: kehakaalu suurenemine, urtikaaria ja hüpertriglütserideemia (vt ka lõik 5.1).

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada www.ravimiamet.ee kaudu.

4.9 Üleannustamine

Sümptomid

Praegused kogemused mirtasapiini üleannustamisega näitavad, et sümptomid on tavaliselt kerged. On täheldatud kesknärvisüsteemi pärssimist koos desorientatsiooniga ja pikaajalise sedatsiooniga, millega kaasneb tahhükardia ja kerge hüper- või hüpotensioon. Siiski on terapeutilistest annustest palju suuremate annuste manustamisel võimalus ka tõsisemate nähtude (kaasa arvatud surmajuhtude) ilmnemiseks, eriti kui samaaegselt on tegemist mitmete ravimite üleannustamisega. Sellistel juhtudel on teatatud ka QT-intervalli pikenedamisest ja *torsade de pointes*'i juhtudest.

Ravi

Üleannustamise korral tuleb rakendada sobivat sümptomaatilist ja elutähtsaid funktsioone toetavat ravi. Tuleb teostada EKG. Tuleb kaaluda ka aktiivsöe või maoloputuse võimalust.

Lapsed

Üleannustamise puhul lapsel tuleb tegutseda vastavalt nii, nagu on kirjeldatud täiskasvanute osas.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: teised antidepressandid, ATC-kood: N06AX11

Toimemehhanism/farmakodünaamilised toimed

Mirtasapiin on tsentraalse toimega presünaptiline alfa₂-antagonist, mis suurendab kesknärvisüsteemis noradrenergilist ja serotoniinergilist neurotransmissiooni. Serotoniinergiline toime saavutatakse spetsiifiliselt 5-HT₁-retseptorite kaudu, kuna mirtasapiin blokeerib nii 5-HT₂- kui 5-HT₃-retseptoreid. Eeldatavasti on mõlemal mirtasapiini enantiomeeril antidepressiivne toime: S(+) enantiomeer blokeerib alfa₂- ja 5-HT₂-retseptoreid ning R(-) enantiomeer blokeerib 5-HT₃-retseptoreid.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Mirtasapiini histamiin H₁-antagonistlikku toimet seostatakse tema sedatiivsete omadustega. Tal puudub praktiliselt antikoliinergiline toime ja terapeutilistes annustes on sellel ainult piiratud mõju (nt ortostaatiline hüpotensioon) kardiovaskulaarsüsteemile.

Mirtasapiini toimet QTc intervallile hinnati randomiseeritud, platseebo ja moksifloksatsiiniga kontrollitud kliinilises uuringus, milles osales 54 tervet vabatahtlikku, kes võtsid tavaannust 45 mg ja supratherapeutilist annust 75 mg. Lineaarne e-max modelleerimine näitas, et QTc intervalli pikenedamine jäi alla kliiniliselt olulise pikenedamise läve (vt lõik 4.4).

Lapsed

Kaks randomiseeritud topeltpimedat, platseboga kontrollitud depressiooniga lastel (n=259) (vanuses

7...18 aastat) läbi viidud uuringut, kus esimesel 4 nädalal kasutati paindlikku annustamist (15...45 mg mirtasapiini), millele järgnes fikseeritud annuse manustamine (15, 30 või 45 mg mirtasapiini) järgmise 4 nädala jooksul, ei näidanud esmasel ja kõikides teistes tulemusnäitajates statistiliselt olulist erinevust mirtasapiini ja platseebogrupi vahel. Olulist kehakaalu tõusu ($\geq 7\%$) täheldati 48,8% mirtasapiiniga ravitud isikutest võrreldes 5,7% platseebogrupid. Sageli täheldati ka urtikaariat (11,8% vs 6,8%) ja hüpertriglütseerideemiat (2,9% vs 0%) esinemist.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Pärast Mirzaten Q-Tab'i suukaudset manustamist imendub mirtasapiin kiiresti ja hästi (biosaadavus on ligikaudu 50%), saavutades maksimaalse kontsentratsiooni vereplasmas ligikaudu 2 tunni möödumisel. Söömine ei mõjuta mirtasapiini farmakokineetikat.

Jaotumine

Mirtasapiin seondub vereplasma valkudega ligikaudu 85 % ulatuses.

Biotransformatsioon

Biotransformatsioon toimub peamiselt demetüülimise ja oksüdeerimise ning sellele järgneva konjugeerimise kaudu. *In vitro* uuringud inimese maksa mikroosoomidel näitavad, et mirtasapiini 8-hüdroksümetaboliidi tekkega on seotud tsütokroom P450 ensüümi alatüübid CYP2D6 ja CYP1A2, kusjuures oletatakse, et CYP3A4 ensüüm on seotud N-demetüül- ja N-oksiidmetaboliitide tekkega. Demetüülmetaboliit on farmakoloogiliselt aktiivne ja tema farmakokineetiline profiil on samasugune lähteainega.

Eritumine

Mirtasapiini metabolism on ulatuslik ning ravimi eliminatsioon toimub uriini ja väljaheitega mõne päeva jooksul. Keskmine eliminatsiooni poolväärtusaeg on 20...40 tundi; pikemaid poolväärtusaegu kuni 65 tunnini on juhuslikult täheldatud ja lühemad poolväärtusajad on esinenud noortel meestel. Eliminatsiooni poolväärtusaeg on piisavalt pikk, et õigustada manustamist üks kord ööpäevas. Tasakaalustaadium saabub 3...4 päeva jooksul, mille järel kumulatsiooni enam ei toimu.

Lineaarsus/mittelineaarsus

Mirtasapiinil on soovitatavas annuste vahemikus lineaarne farmakokineetika.

Patsientide erirühmad

Neeru- või maksakahjustusega patsientidel võib mirtasapiini kliirens väheneda.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Farmakoloogilise ohutuse, korduvtoksilisuse, kartsinogeensuse, genotoksilisuse, reproduktsiooni- ja arengutoksilisuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele. Reproduktsioonitoksilisuse uuringutes rottidel ja küülikutel ei täheldatud mingeid teratogeenseid toimeid. Inimese maksimaalse terapeutilise ekspositsiooniga võrreldes kaks korda suurema süsteemse ekspositsiooni juures esines rottide puhul implantatsioonijärgse kao suurenemist, vähenes poegade sünnikaal ja vähenes poegade ellujäämisprotsent esimese kolme imetamispäeva jooksul. Mirtasapiin ei olnud genotoksiline mitmetes järjestikustes testides, kus uuriti geenimutatsioone, kromosoomi- ja DNA kahjustusi. Kilpnäärme tuumoreid, mis leiti rottidel teostatud kartsinogeensusuuringutes, ja maksarakkude uudismoodustisi, mis avastati hiirtel teostatud kartsinogeensusuuringutes, peetakse liigispetsiifiliseks mittegenotoksiliseks vastusteks, mis on seotud pikaajalise raviga suurte annuste maksaensüümide indutseerijatega.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Laktoosmonohüdraat
Etüütselluloos
Mannitool (E421)
Sorbitool (E420)
Krospovidoon
Kolloidne veevaba ränidioksiid
Apelsini maitse-lõhnaaine (sisaldab maltodekstriini ja modifitseeritud maisitärklist)
Aspartaam (E951)
Magneesiumstearaat

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

5 aastat

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Perforeeritud ühikutega OPA/Al/PVC//Al – fooliumist blisterpakend.

Pakendi suurused: 6, 10, 12, 14, 18, 20, 28, 30, 48, 50, 56, 60, 70, 90, 96, 100, 100x1, 180 suus disperseeruvat tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Erinõuded puuduvad.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

KRKA, d.d., Novo mesto
Šmarješka cesta 6
8501 Novo mesto
Slovenia

8. MÜÜGILOA NUMBRID

Mirzaten Q-Tab, 15 mg: 566307
Mirzaten Q-Tab, 30 mg: 566507
Mirzaten Q-Tab, 45 mg: 566407

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 14.12.2007
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 30.11.2012

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Jaanuar 2022