

## RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Remeron SolTab, 15 mg suus dispergeeruvad tabletid

Remeron SolTab, 30 mg suus dispergeeruvad tabletid

### 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Iga Remeron SolTab 15 mg suus dispergeeruv tablett sisaldab 15 mg mirtasapiini.

Iga Remeron SolTab 30 mg suus dispergeeruv tablett sisaldab 30 mg mirtasapiini.

INN. *Mirtazapinum*

#### Teadaolevat toimet omavad abiained:

Iga Remeron SolTab 15 mg suus dispergeeruv tablett sisaldab 4,65 mg aspartaami ja 28 mg sahharoosi.

Iga Remeron SolTab 30 mg suus dispergeeruv tablett sisaldab 9,30 mg aspartaami ja 56 mg sahharoosi.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

### 3. RAVIMVORM

Suus dispergeeruv tablett.

15 mg suus dispergeeruv tablett:

ümar, valge, standardselt längus servadega, ühelt poolt märgistatud koodiga „TZ1“.

30 mg suus dispergeeruv tablett:

ümar, valge, standardselt längus servadega, ühelt poolt märgistatud koodiga „TZ2“.

### 4. KLIINILISED ANDMED

#### 4.1 Näidustused

Depressiooni ravi täiskasvanutel.

#### 4.2 Annustamine ja manustamisviis

##### Annustamine

##### *Täiskasvanud*

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

Mirtasapiin hakkab tavaliselt toimet avaldama pärast 1...2-nädalast ravi. Piisava annusega ravi peab andma positiivse vastuse 2...4 nädala jooksul. Ebapiisava ravivastuse korral võib annust suurendada 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 haigustunnuseid.

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

### *Eakad*

Soovitav annus on sama mis täiskasvanutel. Rahuldava ja ohutu ravivastuse tagamiseks tuleb eakatel 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 Remeron SolTabi määramisel arvestada (vt lõik 4.4).

### *Maksakahjustus*

Maksakahjustusega patsientide mirtasapiini kliirens võib olla vähenenud. Seda tuleb arvestada, kui määrata Remeron SolTabi selle kategooria patsientidele, eriti raske maksakahjustuse korral, sest raske maksakahjustusega patsiente ei ole uuritud (vt lõik 4.4).

### *Lapsed*

Remeron SolTabi ei tohi kasutada lastel ja alla 18-aastastel noorukitel, kuna kahes lühiajalises kliinilises uuringus ei näidatud selle 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 Remeron SolTab manustamiseks üks kord ööpäevas. Soovitavalt tuleb ravimit manustada ühekordse öhtuse annusena enne magamaminekut. Remeron SolTabi võib manustada ka kahes jagatud annuses (üks kord hommikul ja üks kord õhtul, suurem annus tuleks manustada 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

Remeron SolTabi ei tohi kasutada laste ja alla 18-aastaste noorukite ravimisel. Kliinilistes uuringutes esines antidepressantidega ravitud lastel ja noorukitel platseebogrupid võrreldes rohkem suitsidaalset käitumist (enesetapukatsed ja suitsiidimõtted) ja vaenulikkust (peamiselt vägivaldsus, vastanduv käitumine 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 ohutusala teavet ravimi kasutamise pikaajalise mõju kohta laste ja noorukite kasvamisele, küpsemisele ja kognitiivsele ning käitumuslikule arengule.

### Suitsiid/suitsiidimõtted või kliiniline süvenemine

Depressioon on seotud suitsiidimõtetega, enesevigastamise ja suitsiidi (suitsiidiga seotud juhtumite) suurenenud ohuga, mis püsib kuni remissiooni saabumiseni. Kuna paranemist ei pruugi ilmuda esimese paari või enama ravinädala jooksul, tuleb patsiente hoolikalt jälgida kuni paranemise ilmnemiseni. Nagu näitab kliiniline kogemus, võib paranemise algstaadiumides suitsiidioht suureneada. Patsientidel, kellel on esinenud suitsiidiga seotud juhte või kellel esinevad suitsiidimõtted enne ravi alustamist, on teadaolevalt suurem risk suitsiidimõteteks või –katteks ning neid tuleb ravi ajal hoolikalt jälgida. Antidepressante saavate psühhiaatriliste häiretega täiskasvanute hulgas läbiviidud platseebo-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 kohe arsti poole.

Seoses suitsiidivõimalusega, eriti ravi alguses, tuleb üleannustamise riski vähendamiseks, lähtudes ravimise heast tavast, anda patsiendi kätte ainult väikseim kogus Remeron SolTabi suus dispergeeruvaid tablette.

### Luuüdi supressioon

Ravi korral Remeron SolTabiga on täheldatud luuüdi supressiooni, mis väljendub tavaliselt granuloetsütoopenia või agranuloetsütoosina. Pöörduvat agranuloetsütoosi täheldati Remeron SolTabiga tehtud kliiniliste uuringute käigus harva. Turuletulekujärgselt on Remeron SolTabi puhul teatatud väga harvadest agranuloetsütoosi juhtudest, enamusest neist on olnud pöörduvad, kuid mõned juhud on lõppenud fataalselt. Fataalsed juhud esinesid peamiselt patsientidel vanuses üle 65 aasta. Arst peab olema tähelepanelik, kui tekivad sellised sümptomid, nagu palavik, kurguvalu, stomatiit või muud nakkusele viitavad nähud; selliste nähtude ilmnemise korral tuleb ravi katkestada ja teha vereanalüüs.

### Ikterus

Ikteruse tekkimisel tuleb ravi lõpetada.

### Jälgimist vajavad seisundid

Ettevaatlik annustamine ja tähelepanelik jälgimine on vajalikud patsientide puhul, kellel esineb:

- epilepsia ja orgaaniline ajusündroom. Kuigi kliiniline kogemus näitab, et nii ravi ajal mirtasapiiniga kui ka teiste antidepressantidega esinevad epileptilised krampid harva, tuleb nende patsientide ravi Remeron SolTabiga alustada ettevaatlikult, kellel on anamneesis krampid. Kõikidel patsientidel, kellel tekivad krampid või kellel krampide esinemissagedus suureneb, tuleb ravi lõpetada.
- maksakahjustusega patsiendid: pärast ühekordset 15 mg suukaudset mirtasapiini annust oli mirtasapiini kliirens ligikaudu 35 % vähenenud kerge kuni mõõduka maksakahjustusega patsientidel võrreldes normaalse maksafunktsiooniga patsientidega. Keskmise mirtasapiini plasmakontsentratsioon oli suurenenud ligikaudu 55 % võrra.
- neerukahjustusega patsiendid: 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. Keskmise 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, nagu juhtehäired, stenokardia ja hiljutine müokardiinfarkt, millega seoses tuleb rakendada tavalisi ettevaatusabinõusid ja kaasuvaid ravimeid manustada ettevaatlikult.
- madal vererõhk.
- suhkurtõbi: suhkurtõvega patsientidel võivad antidepressandid muuta kontrolli vere glükoosisisalduse üle. Insuliini ja/või suukaudsete hüpoplükeemiliste ravimite annus võib vajada kohandamist, soovitatav on tähelepanelik jälgimine.

Nagu teistegi antidepressantide puhul, tuleb arvesse võtta järgmist:

- Patsientidel, kes põevad skisofreeniat või teisi psüühikahäireid, võivad psühhootilised sümptomid antidepressantide manustamisel süveneda; süveneda võivad paranoilised mõtted.
- Kui ravitakse bipolaarse häire depressiivset faasi, võib see üle minna maaniliseks faasiks. Mania/hüpomania anamneesiga patsiente tuleb tähelepanelikult jälgida. Kõigil patsientidel, kellel algab mania faas, tuleb mirtasapiinravi katkestada.
- Kuigi Remeron SolTab ei tekita sõltuvust, näitab turuletulekujärgne kogemus, et ravi järsk katkestamine pärast ravimi pikaajalist kasutamist võib vahel põhjustada ärajätunähtude tekkimist. Enamus ärajätureaktsioone on kerged ja iseenesest mööduvad. Erinevatest ärajätusümptomitest on kõige sagedamini teatatud peeringlusest, erutusest, ärevusest, peavalust ja iiveldusest. Hoolimata sellest, et neist on teatatud kui ärajätusümptomitest, tuleb mõista, et need sümptomid võivad olla seotud foonhaigusega. Nagu soovitatud lõigus 4.2, tuleb ravi mirtasapiiniga lõpetada järk-järgult.

- Tähelepanelik tuleb olla urineerimishäiretega patsientidega, kes põevad eesnäärme hüpertroofiat, ning ägeda kitsa nurga glaukoomi ja silma suurenenud siserõhuga patsientide puhul (kuigi Remeron SolTabiga seotud probleemide võimalus on väike selle nõrga antikolinergilise aktiivsuse tõttu).
- Akatiisia/psühhomotoorne rahutus: antidepressantide kasutamist on seostatud akatiisia tekkega, mida iseloomustab subjektiivne ebameeldiv või häiriv rahutus ja liikumisvajadus, millega 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 pikenemise, *Torsade de pointes*'i, ventrikulaarse tahhükardia ja äkksurma juhtudest. Enamik juhtudest esinesid seoses üleannustamisega või patsientidel, kellel olid teised QT-intervalli pikenemise riskitegurid, sealhulgas samaaegne QTc-intervalli pikendavate ravimite kasutamine (vt lõigud 4.5 ja 4.9). Ettevaatus on vajalik Remeron SolTabi väljakirjutamisel patsientidele, kellel on teadaolev südame-veresoonkonna haigus või perekonna anamneesis QT-intervalli pikenemine ning samaaegsel kasutamisel teiste ravimpreparaatidega, mis arvatavalt pikendavad QTc-intervalli.

### Hüponatreemia

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

### Serotoniinisündroom

Koostoime serotonergiliste toimeainetega: serotoniinisündroom võib esineda siis, 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. Nende toimeainete kombineerimisel mirtasapiiniga soovitatakse olla ettevaatlik ja vajalik on põhjalikum kliiniline jälgimine. Kui sellised nähud tekivad, tuleb ravi mirtasapiiniga katkestada ja alustada toetava sümptomaatilise raviga. Turuletulekujärgse kogemuse kohaselt esineb serotoniinisündroom väga harva ainult Remeron SolTabiga ravitud patsientidel (vt lõik 4.8).

### Eakad

Eakad on sageli tundlikumad, eriti antidepressantide kõrvaltoimete suhtes. Remeron SolTabiga tehtud kliiniliste uuringute käigus ei teatatud kõrvaltoimetest eakate patsientide hulgas sagedamini kui teistes vanuserühmades.

### Sahharoos

Remeron SolTabi koostises on sahharoosi sisaldavad suhkrusfäärid. Harvaesineva päriliku fruktoositalumatus, glükoosi-galaktoosi malabsorptsiooni või sahharoosi-isomaltasi puudulikkusega patsiendid ei tohi seda ravimit võtta.

### Aspartaam

Remeron SolTab sisaldab aspartaami, mille koostisse kuulub fenüülalaniin. Iga tablett 15 mg, 30 mg, ja 45 mg mirtasapiini annusega sisaldab vastavalt 2,6 mg, 5,2 mg ja 7,8 mg fenüülalaniini. See võib olla kahjulik fenüülketonuuriaga patsientidele.

## **4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed**

### *Farmakodünaamilised koostoimed*

- Mirtasapiini ei tohi kasutada samaaegselt MAO inhibiitoritega või kuni kahe nädala jooksul pärast ravi lõppu MAO inhibiitoritega. Vastupidisel juhul peab ligikaudu kaks nädalat mööduma, enne kui mirtasapiinravi saanud patsiente võib ravida MAO inhibiitoritega (vt lõik 4.3).

- Lisaks, nagu SSRI-dega, võib manustamine koos teiste serotonergiliste toimeainetega (L-trüptofaan, triptaanid, tramadool, linesoliid, metüleensinine, SSRI-d, venlafaksiin, liitium ja lihtnaistepuna – *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 rahustite (antipsühhootikumid, antihistamiinsed H1 antagonistid, opiaadid) sedatiivset toimet. Nende ravimite määramisel koos mirtasapiiniga tuleb olla ettevaatlik.
  - Mirtasapiin võib suurendada alkoholi kesknärvisüsteemi pidurdavat toimet. Seetõttu tuleb patsientidele soovitada alkoholsete jookide vältimist mirtasapiinravi ajal.
  - Mirtasapiin annuses 30 mg üks kord ööpäevas põhjustas väikese, kuid statistiliselt olulise rahvusvahelise normaliseeritud suhte (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 pikenemise ja/või ventrikulaarsete arütmiate (näiteks *Torsade de pointes*) risk võib suureneeda samaaegsel kasutamisel ravimitega, mis pikendavad QTc-intervalli (näiteks mõned antipsühhootikumid ja antibiootikumid).

#### *Farmakokineetilised koostoimed*

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

#### Lapsed

Koostoimete 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 mingeid kliiniliselt olulisi teratogeenseid toimeid, kuid siiski on täheldatud arengutoksilisust (vt lõik 5.3).

Epidemioloogilised andmed on näidanud, et serotoniini tagasihaarde inhibiitorite kasutamine raseduse ajal, eriti raseduse hilises faasis, võib suurendada vastsündinu püsiva pulmonaalse hüpertensiooni tekke riski (PPHN). Kuigi uuringuid PPHN seosest mirtasapiini raviga ei ole läbi viidud, ei saa toimemehhanismi arvestades (serotoniini kontsentratsioonide suurenemine) potentsiaalset tekkeriski välistada.

Rasedatele naistele tuleb määrata ettevaatusega. Kui Remeron SolTabi kasutatakse kuni sünnituseni või vahetult enne sünnitust, on vajalik vastsündinu sünnijärgne jälgimine arvestades 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

Remeron SolTabiga, tuleb vastu võtta, arvestades imetamise kasu lapsele ja Remeron SolTab-ravi kasu naisele.

### Fertiilsus

Mittekliinilised reproduktiivtoksilisuse loomkatsed ei näidanud mingit mõju viljakusele.

### **4.7 Toime reaktsioonikiirusele**

Remeron SolTabil on kerge või mõõdukas toime autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimele. Remeron SolTab võib vähendada kontsentratsioonivõimet ja erksust (eriti ravi alguses). Patsiendid, keda ravitakse antidepressantidega, peavad vältima potentsiaalselt ohtlike, tähelepanu- ja head kontsentratsioonivõimet nõudvate ülesannete täitmist, nagu mootorsõiduki juhtimine ja masinatega töötamine.

### **4.8 Kõrvaltoimed**

Depressiivsetel patsientidel esineb seoses haiguse endaga palju sümptomeid. Seetõttu võib mõnikord olla raske kindlaks teha, millised sümptomid on põhjustatud haigusest ja millised on Remeron SolTab-ravi tulemus.

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

Kõigis platseebokontrollitud uuringutes (sealhulgas muudel näidustustel peale depressiooni) on hinnatud Remeron SolTabi kõrvaltoimeid. Metaanalüüs vaatles 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 Remeron SolTabiga kui platseeboga. Tabelisse on samuti lisatud spontaanestest teadetest pärinevad kõrvaltoimed. Spontaanestest teadetest pärinevate kõrvaltoimete sagedused põhinevad kliinilistes uuringutes nendest kõrvaltoimetest teatamise sagedusel. Spontaanestest teadetest pärit kõrvaltoimete sagedus, mille puhul mirtasapiini randomiseeritud platseebokontrollitud uuringutes juhtusid ei esinenud, on klassifitseeritud kui "teadmata".

**Tabel 1. Remeron SolTabi 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)	Teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)
<i>Vere ja lümfisüsteemi häired</i>					Luuüdi supressioon (granulotsütopeenia, agranulotsütoos, aplastiline aneemia, trombotsütopeenia) Eosinofiilia
<i>Endokriinsüsteemi häired</i>					Antidiureetilise hormooni liignõristus
<i>Ainevahetus- ja toitumishäired</i>	Söögiisu suurenemine <sup>1</sup> Kehakaalu tõus <sup>1</sup>				Hüponatreemia

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)	Teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)
<i>Psühhiaatrilised häired</i>		Ebanormaal- sed unenäod Segasus Ärevus <sup>2,5</sup> Unetus <sup>3,5</sup>	Luupainajad <sup>2</sup> Mania Agiteeritus <sup>2</sup> Hallutsinat- sioonid Psühhomotoor- ne rahutus (sh akatiisia, hüperkineesia)	Agressiivsus	Suitsiidimõtted <sup>6</sup> Suitsidaalne käitumine <sup>6</sup>
<i>Närvisüsteemi häired</i>	Unisus <sup>1,4</sup> Sedatsioon <sup>1,4</sup> Peavalu <sup>2</sup>	Letargia <sup>1</sup> Pearinglus Treemor	Paresteesia <sup>2</sup> “Rahutute” jalgade sündroom Sünkoop	Müokloonus	Konvulsioonid Serotoniinisündroom Oraalne paresteesia Häälamispuue
<i>Vaskulaarsed häired</i>		Ortostaatiline hüpotensioon	Hüpotensioon <sup>2</sup>		
<i>Seedetrakti häired</i>	Suukuivus	Iiveldus <sup>3</sup> Kõhulahtisus <sup>2</sup> Oksendamine <sup>2</sup> Kõhukinnisus <sup>1</sup>	Oraalne hüpoesteesia	Pankreatiit	Suu turse Suurenenud süljeeritus
<i>Maksa ja sapiteede häired</i>				Seerumi transaminaasi- de aktiivsuse tõus	
<i>Naha ja nahaaluskoe kahjustused</i>		Eksanteem <sup>2</sup>			Stevensi-Johnsoni sündroom Bulloosdermatiit Multiformne erüteem Toksiline epidermaalne nekrolüüs
<i>Lihaskoe ja sidekoe kahjustused</i>		Artralgia Müalgia Seljavalu <sup>1</sup>			
<i>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid</i>		Perifeersed tursed <sup>1</sup> Väsimus			Kuutõbi Üldine turse Piirdunud turse

<sup>1</sup> Kliinilistes uuringutes esinesid need sündmused statistiliselt oluliselt sagedamini ravi ajal Remeron SolTabiga võrreldes platseeboga.

<sup>2</sup> Kliinilistes uuringutes esinesid need sündmused sagedamini ravi ajal platseeboga võrreldes Remeron SolTabiga, kuid statistiliselt oluliselt mitte sagedamini.

<sup>3</sup> Kliinilistes uuringutes esinesid need sündmused statistiliselt oluliselt sagedamini platseebo puhul võrreldes Remeron SolTabiga.

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

<sup>5</sup> Ravi korral antidepressantidega üldiselt võivad ärevus ja unetus (mis võivad olla depressiooni sümptomid) tekkida või süveneda. Mirtasapiinravi korral on teatatud ärevuse ja unetuse tekkimisest või süvenemisest.

<sup>6</sup> Mirtasapiinravi ajal või peatselt pärast ravi lõpetamist on teatatud suitsiidimõtete ja suitsidaalse käitumise juhtudest (vt lõik 4.4).

Kliiniliste uuringute laboratoorsetes hinnangutes on täheldatud transaminaaside ja gamma-glutamüültransferaasi aktiivsuse mööduvat tõusu (siiski ei ole sellega seotud kõrvaltoimetest teatatud sagedamini Remeron SolTabi korral võrreldes platseeboga).

### Lapsed

Lastel läbi viidud kliinilistes uuringutes täheldati sageli järgnevaid kõrvaltoimeid: kehakaalu suurenemine, urtikaaria ja hüpertriglytserideemia (vt ka lõik 5.1).

### Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest [www.ravimiamet.ee](http://www.ravimiamet.ee) kaudu.

## **4.9 Üleannustamine**

Senised kogemused Remeron SolTabi 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 tõsisemateks juhtudeks (sealhulgas surmajuhud), eriti kui üleannustatakse mitmeid ravimeid. Sellistel juhtudel on teatatud ka QT-intervalli pikenemise ja *Torsade de pointes*'i juhtudest.

Üleannustamise korral tuleb rakendada sobivat sümptomaatilist ja toetavat ravi elutähtsate funktsioonide jaoks. Tuleb teha elektrokardiogramm. 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 tsentraalselt toimiv presünaptiline  $\alpha_2$ -antagonist, mis suurendab tsentraalset noradrenergilist ja serotonergilist neurotransmissiooni. Serotonergilise neurotransmissiooni suurenemist vahendatakse spetsiifiliselt 5-HT<sub>1</sub>-retseptorite kaudu, sest 5-HT<sub>2</sub>- ja 5-HT<sub>3</sub>- retseptorid blokeerib mirtasapiin. Mõlemal mirtasapiini enantiomeeril on eeldatavasti antidepressiivne toime, nii et S(+) enantiomeer blokeerib  $\alpha_2$  ja 5-HT<sub>2</sub> retseptorid ning R(-) enantiomeer blokeerib 5-HT<sub>3</sub> retseptorid.

### Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Mirtasapiini histamiini H<sub>1</sub>-antagonistlik toime on seotud selle sedatiivsete omadustega. Sellel puudub praktiliselt antikoliinergiline toime ja terapeutilistes annustes on sellel ainult piiratud mõju (nt ortostaatiline hüpotensioon) kardiovaskulaarsüsteemile.

### Lapsed

Kahes randomiseeritud, topeltpimedas ja platseebokontrollitud uuringus depressiooniga lastel vanuses 7...18 aastat (n = 259) kasutati esimese 4 nädala jooksul paindlikku annustamisskeemi (15...45 mg mirtasapiini), seejärel manustati 4 nädala jooksul fikseeritud annus (15, 30 või 45 mg mirtasapiini). Uuringute käigus ei suudetud esmaste ega teiseste tulemusnäitajate osas näidata mirtasapiini ja platseebo vahel märkimisväärseid erinevusi. 48,8%-l Remeroni saanud osalejatest täheldati märkimisväärset ( $\geq 7\%$ ) kehakaalu suurenemist võrreldes 5,7%-ga platseeborühmas. Sageli täheldati ka urtikaariat (11,8% vs. 6,8%) ja hüpertriglütserideemiat (2,9% vs. 0%).

### **5.2 Farmakokineetilised omadused**

#### Imendumine

Pärast Remeron SolTabi suukaudset manustamist imendub toimeaine mirtasapiin kiiresti ja täielikult (biosaadavus ligikaudu 50 %) ning maksimaalne kontsentratsioon vereplasmas saabub ligikaudu 2 tunni pärast. Toit ei mõjuta mirtasapiini farmakokineetikat.



### Jaotumine

Mirtasapiin seondub vereplasma valkudega ligikaudu 85 % ulatuses.

### Biotransformatsioon

Biotransformatsiooni peamised teed on demetüleerimine ja oksüdatsioon, millele järgneb konjugatsioon. *In vitro* uuringud inimese maksa mikrosoomidega on näidanud, et tsütokroom P450 ensüümid CYP2D6 ja CYP1A2 osalevad mirtasapiini 8-hüdroksü-metaboliidi moodustumises, samas kui CYP3A4 peetakse vastutavaks *N*-demetüül- ja *N*-oksiid-metaboliitide tekkimise eest. Demetüleeritud metaboliit on farmakoloogiliselt aktiivne ja sellel on ilmselt samasugune farmakokineetiline profiil nagu lähteainel.

### Eritumine

Mirtasapiin metaboliseerub ulatuslikult ning elimineerub uriini ja väljaheitega mõne päeva jooksul. Keskmise 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 erigrupid

Mirtasapiini kliirens võib neeru- või maksakahjustuse korral väheneda.

## **5.3 Prekliinilised ohutusandmed**

Farmakoloogilise ohutuse, korduvtoksilisuse, genotoksilisuse, kartsinogeensuse, reproduktsiooni- ja arengutoksilisuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele.

Rottide ja küülikutega tehtud reproduktsioonitoksilisuse uuringutes 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.

Mitmest geenmutatsiooni ning kromosoomi- ja DNA-kahjustuse testist ilmnas, et mirtasapiin ei ole genotoksiline. Rottidega tehtud kantserogeensuskatsetes avastatud kilpnäärme kasvujaid ja hiirte kantserogeensuskatsetes avastatud hepatotsellulaarseid kasvujaid peetakse liigispetsiifiliseks mitte-genotoksiliseks vastuseks, mis on seotud pikaajalise raviga suurte annuste maksaensüümide indutseerijatega.

## **6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

### **6.1 Abiainete loetelu**

suhkrusfäärid  
hüpromelloos  
povidoon K30  
magneesiumstearaat  
aluseline butüülmetakrülaatkopolümeer  
aspartaam (E951)  
veevaba sidrunhape  
kros-povidoon (tüüp A)  
mannitool (E421)  
mikrokristalne tselluloos  
naturaalne ja kunstlik apelsinimaitseaine (No. SN027512)  
naatriumvesinikkarbonaat

## **6.2 Sobimatus**

Ei kohaldata.

## **6.3 Kõlblikusaeg**

3 aastat

## **6.4 Säilitamise eritingimused**

Hoida originaalpakendis, valguse ja niiskuse eest kaitstult

## **6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

Lastekindel, ärakooritava kattega jäik perforeeritud blister, mis koosneb kihilisest alumiiniumfooliumist ja plastikkilest, mis on kinnitatud paberil paiknevale pitseerimislakiga kaetud alumiiniumfoolium-laminaadile.

Plastikkile sisaldab: PVC (polüvinüülkloriid), polüamiid ja polüester.

Iga blister sisaldab 6 suus dispergeeruvat tabletti. Iga tugevusega suus dispergeeruvaid tablette väljastatakse järgmise suurusega pakendites: 6 (1x6), 18 (3x6), 30 (5x6), 48 (8x6), 90 (15x6) ja 96 (16x6) ja 180 (10x18 (3x6)).

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

## **6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks**

Erinõuded puuduvad.

## **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

N.V. Organon  
Kloosterstraat 6  
P.O. Box 20  
5340 BH Oss  
Holland

## **8. MÜÜGILOA NUMBRID**

Remeron SolTab, 15 mg suus dispergeeruvad tabletid: 407803

Remeron SolTab, 30 mg suus dispergeeruvad tabletid: 407703

## **9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV**

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 07/02/2003

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 26/04/2013

## **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

Ravimiametis kinnitatud oktoobris 2014