

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Esprital 30, 30 mg õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 30 mg mirtasapiini.

INN. *Mirtazapinum*

Iga õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 88,8 mg laktoosi (laktoosmonohüdraadina).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett.

Punakaspruun ovaalne õhukese polümeerikattega tablett, poolitusjoonega ühel pool. Tableti saab jagada võrdseteks annusteks.

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 vastuse korral võib annust suurendada maksimaalse annuseni. Kui vastus 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.

Ravi mirtasapiiniga soovitatakse ärajätusümptomite vältimiseks lõpetada järk-järgult (vt lõik 4.4).

Eakad

Soovitav annus on sama mis täiskasvanutel. Rahuldava ja ohutu ravivastuse tagamiseks tuleb vanuritel annust suurendada tähelepaneliku jälgimise all.

Neerukahjustusega patsiendid

Mõõduka kuni raske neerukahjustusega (kreatiini kliirens < 40 ml/min) patsientidel võib mirtasapiini kliirens olla vähenenud. Seda tuleb selle kategooria patsientidele mirtasapiini määramisel arvestada (vt lõik 4.4).

Maksakahjustusega patsiendid

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

Lapsed

Mirtasapiini ei tohi kasutada alla 18-aastastel lastel ja noorukitel, sest efektiivsust ei näidatud kahes lühiajalises kliinilises uuringus (vt lõik 5.1) ning ohutuskaalutlustel (vt lõigud 4.4, 4.8 ja 5.1).

Manustamisviis

Mirtasapiini eliminatsiooni poolväärtusaeg on 20...40 tundi ja seetõttu sobib mirtasapiin manustamiseks üks kord ööpäevas. Soovitavalt tuleb ravimit manustada ühekordse õhtuse annusena enne magamaminekut. Mirtasapiini võib manustada ka kahes jagatud annuses (üks kord hommikul ja üks kord õhtul, suurem annus tuleks manustada õhtul).

Tabletid tuleb sisse võtta suu kaudu, koos vedelikuga ja neelata alla ilma katki närimata.

Esprital on saadaval 30 mg poolitusjoonega tablettidena, mis võimaldab täpset annustamist.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või ravimi ükskõik millise lõigus 6.1 loetletud abiaine suhtes.

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

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Lapsed

Mirtasapiini ei tohi kasutada laste ja alla 18-aastaste noorukite raviks. Kliinilistes uuringutes esines antidepressantidega ravitud lastel ja noorukitel platseebogrupid võrreldes rohkem suitsidaalset käitumist (enesetapukatseid ja suitsiidimõtteid) ja vaenulikkust (peamiselt vägivaldsust, vastandlikku käitumist ja viha).

Kui kliinilise vajaduse alusel alustatakse siiski ravi, tuleb patsienti suitsidaalsete sümptomite tekke osas hoolikalt jälgida.

Lisaks ei ole küllaldaselt ohutuselast teavet ravimi kasutamise pikaajalise mõju kohta laste ja noorukite kasvamisele, küpsemisele ning kognitiivsele ja käitumuslikule arengule.

Suitsiid/suitsiidimõtted või kliiniline halvenemine

Depressioon on seotud suitsiidimõtete, 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 algstaadiumides 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 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 koheselt arsti poole.

Seoses suitsiidivõimalusega, eriti ravi alguses, tuleb patsiendi kätte anda ainult vähim arv Esprital'i tablette, mis on kooskõlas patsiendi heade ravitavadega, et, vähendada üleannustamise ohtu.

Luuüdi supressioon

Ravi korral mirtasapiiniga on täheldatud luuüdi supressiooni, mis väljendub tavaliselt granulotsütoopenia või agranulotsütoosina. Pöörduvat agranulotsütoosi täheldati mirtasapiiniga tehtud kliiniliste uuringute käigus harva. Turuletulekujärgselt on mirtasapiini puhul teatatud väga harvadest agranulotsütoosi juhtudest, enamus 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 krambid harva, tuleb nende patsientide ravi mirtasapiiniga alustada ettevaatlikult, kellel on anamneesis krambid. Kõikidel patsientidel, kellel tekivad krambid või kellel krampide esinemissagedus suureneb, tuleb ravi lõpetada.
- maksakahjustusega patsiendid: 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.
- 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. 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, 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 veresuhkru sisalduse 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 mirtasapiin 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 suletudnurga glaukoomi ja silma suurenenud siserõhuga patsientide puhul (kuigi mirtasapiiniga seotud probleemide võimalus on väike tema 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 mirtasapiini väljakirjutamisel patsientidele, kellel on teadaolev südame-veresoonkonna haigus või perekonna anamneesis QT-intervalli pikenedamine ning samaaegsel kasutamisel teiste ravimpreparaatidega, mis arvatavalt pikendavad QTc-intervalli.

Hüponatreemia

Mirtasapiini kasutamisel on väga harva teatatud hüponatreemiast, mis on tõenäoliselt tingitud antidiureetilise hormooni liignõrjustusest (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. Kui neid toimeaineid kombineeritakse mirtasapiiniga, on soovitatav ettevaatus ja hoolikas kliiniline jälgimine. Mirtasapiin-ravi tuleb selliste juhtude esinemisel katkestada ja alustada toetava raviga. Turuletulekujärgse kogemuse kohaselt esineb serotoniinisündroom väga harva ainult mirtasapiiniga ravitud patsientidel (vt lõik 4.8).

Eakad patsiendid

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

Abiained

See ravim sisaldab laktoosi. Patsiendid, kes põevad harvaesinevat pärilikku galaktoosi talumatust, laktaasipuudulikkust või glükoosi-galaktoosi malabsorptsiooni, ei tohiks seda ravimit võtta.

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 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 bensodiasepiini 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 taset.
- QT-intervalli pikenedamine ja/või ventrikulaarsete arütmiate (näiteks *Torsade de pointes*) risk võib suurendada 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 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 AUCd ligikaudu 40 % ja 50 % võrra.
- Kui tsimetidiini (nõrk CYP1A2, CYP2D6 ja CYP3A4 inhibiitor) manustatakse koos mirtasapiiniga võib mirtasapiini keskmine plasmakontsentratsioon suurene da enam kui 50%. Mirtasapiini samaaegsel manustamisel koos tugevate CYP3A4 inhibiitoritega, HIV proteaasi inhibiitorite, asoolsete seentevastaste ravimite, erütromütsiini, tsimetidiini või nefasodooniga tuleb rakendada ettevaatust ja vajalikuks võib osutada 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 näitavad, et SSRI-de kasutamine, eriti raseduse hilises järgus, võib suurendada vastsündinu pulmonaalse hüpertensiooni tekke riski (PPHN). Kuigi uuringuid PPHN seosest SSRI raviga ei ole läbi viidud, ei saa seda võimalikku riski ka mirtasapiini puhul välistada, võttes arvesse sarnast toimemehhanismi (serotoniini sisalduse suurenemine).

Rasedatele naistele tuleb määrata ettevaatusega. Kui mirtasapiini 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 mirtasapiiniga, tuleb vastu võtta, arvestades imetamise kasu lapsele ja mirtasapiin-ravi kasu naisele.

Fertiilsus

Mittekliinilised reproduktiivtoksilisuse loomkatsed ei näidanud mingit mõju viljakusele.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Mirtasapiinil on vähene kuni mõõdukas toime autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimele. Mirtasapiin 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 Esprital-ravi tulemus.

Kõige sagedasemad kõrvaltoimed, mis esinesid enam kui 5 % mirtasapiiniga 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 mirtasapiini 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 mirtasapiiniga kui platseeboga. Tabelisse on samuti lisatud spontaansetest teadetest pärinevad kõrvaltoimed. Spontaansetest teadetest pärinevate kõrvaltoimete sagedused põhinevad kliinilistes uuringutes nendest kõrvaltoimetest teatamise sagedusel. Spontaansetest teadetest pärit kõrvaltoimete sagedus, 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)	Teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)
<i>Vere ja lümfisüsteemi häired</i>					Luuüdi supressioon (granulotsütopeenia, agranulotsütoos, aplastiline aneemia, trombotsütopeenia) Eosinofiilia
<i>Endokriin-süsteemi häired</i>					Antidiureetilise hormooni liignõristus
<i>Ainevahetus- ja toitumishäired</i>	Kehakaalu suurenemine ¹ Söögiisu suurenemine ¹				Hüponatreemia
<i>Psühhiaatrilised häired</i>		Ebanormaalsed unenäod Segasus Ärevus ^{2, 5} Unetus ^{3, 5}	Luupainajad ² Mania Agiteeritus ² Hallutsinatsioonid Psühhomotoorne rahutus (sh akatiisia, hüperkineesia)	Agressiivsus	Suitsiidimõtted ⁶ Suitsidaalne käitumine ⁶
<i>Närvsüsteemi häired</i>	Unisus ^{1, 4} Sedatsioon ^{1, 4} Peavalu ²	Letargia ¹ Pearinglus Treemor	Paresteesia ² "Rahutute" jalgade sündroom Sünkoop	Müokloonus	Konvulsioonid Serotoniinisündroom Oraalne paresteesia Düsartria
<i>Vaskulaarsed häired</i>		Ortostaatiline hüpotensioon	Hüpotensioon ²		
<i>Seedetrakti häired</i>	Suukuivus	Iiveldus ³ Kõhulahtisus ² Oksendamise ² Kõhukinnisus ¹	Oraalne hüpoesteesia	Pankreatiit	Suu turse Suurenenud süljeeritus
<i>Maksa ja sapiteede häired</i>				Seerumi transaminaaside aktiivsuse tõus	
<i>Naha ja nahaaluskoe</i>		Eksanteem ²			Stevensi-Johnsoni sündroom

<i>kahjustused</i>					Bulloosne dermatiit Multiformne erüteem Epidermise toksiline nekrolüüs
<i>Lihaskoe ja sidekoe kahjustused</i>		Artralgia Müalgia Seljavalu ¹			
<i>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid</i>		Perifeersed tursed ¹ Väsimus			Somnambulism Generaliseerunud tursed Lokaalsed tursed

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 üldiselt võivad ärevus ja unetus (mis võivad olla depressiooni sümptomid) tekkida või süveneda. Mirtasapiinravi korral on teatatud ärevuse ja unetuse tekkimisest või süvenemisest.

⁶ 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 gammaglutamüültransferaasi tõusu (siiski ei ole sellega seotud kõrvaltoimetest teatatud sagedamini mirtasapiini korral võrreldes platseeboga).

Lapsed

Kliinilises uuringus täheldati lastel sageli järgmisi 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 kaudu.

4.9 Üleannustamine

Senised kogemused mirtasapiiniga üleannustamisega näitavad, et sümptomid on tavaliselt kerged. On täheldatud kesknärvisüsteemi pärssimist koos desorientatsiooni 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 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 tsentraalselt toimiv presünaptiline α_2 -antagonist, mis suurendab tsentraalset noradrenergilist ja serotonergilist neurotransmissiooni. Serotonergilise neurotransmissiooni suurenemist vahendatakse spetsiifiliselt 5-HT₁-retseptorite kaudu, sest 5-HT₂- ja 5-HT₃- retseptorid blokeerib mirtasapiin. Mõlemal mirtasapiini enantiomeeril on eeldatavasti antidepressiivne toime, nii et S(+) enantiomeer blokeerib α_2 ja 5-HT₂ retseptorid ning R(-) enantiomeer blokeerib 5-HT₃ retseptorid.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Mirtasapiini histamiini H₁-antagonistlik toime on seotud tema sedatiivsete omadustega. Tal puudub praktiliselt antikoliinergiline toime ja terapeutilistes annustes on sellel ainult piiratud mõju (nt ortostaatiline hüpotensioon) kardiovaskulaarsüsteemi.

Lapsed

Kaks randomiseeritud topeltpimedat, platseeboga 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 esmases 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% platseebogrupis. Sageli täheldati ka urtikaaria (11,8% vs 6,8%) ja hüpertriglytseerideemia (2,9% vs 0%) esinemist.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

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

Jaotumine

Mirtasapiin seondub vereplasma valkudega peaaegu 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 tal on ilmselt samasugune farmakokineetiline profiil nagu lähteainel.

Eritumine

Mirtasapiin metaboliseerub ulatuslikult ning elimineerub 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 erigrupid

Neeru- või maksakahjustuse puhul võib mirtasapiini kliirens olla vähenenud.

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.

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

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti sisu

Laktoosmonohüdraat
Hüdroksüpropüütselluloos LH 21
Maisitärklis
Mikrokristalne tselluloos
Preželatiniseeritud tärklis
Veevaba kolloidne ränidioksiid
Magneesiumstearaat
Talk

Polümeerikate

Hüpromelloos
Makrogool 6000
Titaandioksiid (E171)
Kollane raudoksiid (E172)
Punane raudoksiid (E172)
Talk

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikusaeg

3 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

PVC/PVDC/Al blister, pakendi infoleht, pappkarp
Pakendi suurus: 30 tabletti (3 blistrit)

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Erinõuded puuduvad.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Zentiva k.s., Praha, Tšehhi Vabariik

8. MÜÜGILOA NUMBRID

Esprital 30: 472705

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 12.05.2005

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 19.06.2009

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Ravimiametis kinnitatud veebruaris 2015