

PRODUKTRESUMÉ

1 LÄKEMEDLETS NAMN

Mirtazapin Alternova 15 mg filmdragerade tabletter

2 KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje tablett innehåller 15 mg mirtazapin.

Hjälpämne med känd effekt: Varje tablett innehåller 99 mg laktosmonohydrat.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3 LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett.

Gula, avlånga och bikonvexa tabletter med brytskåra. Tabletten kan delas i två lika stora doser.

4 KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Episoder av egentlig depression hos vuxna.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Vuxna

Den effektiva dygnsdosen ligger vanligtvis mellan 15 och 45 mg. Startdosen är 15 eller 30 mg.

Effekten av mirtazapin kommer vanligtvis efter 1-2 veckors behandling. Behandlingen bör ge ett positivt resultat inom 2-4 veckors terapi med adekvat dos. Om svaret inte är tillräckligt kan dosen höjas upp till maximal dos. Om man inte har klinisk effekt inom ytterligare 2-4 veckor ska behandlingen avbrytas.

Patienter med depression ska behandlas under en tillräcklig period på minst 6 månader för att säkerställa att de är symtomfria.

Man rekommenderar att sätta ut behandlingen gradvis för att undvika utsättningssymtom (se avsnitt 4.4).

Äldre

Den rekommenderade dosen är densamma som till vuxna. Hos äldre ska dosen höjas under noggrannare övervakning för att säkerställa ett tillfredsställande och säkert terapeutiskt svar.

Nedsatt njurfunktion

Elimineringen av mirtazapin kan vara förlängd hos patienter med måttligt till svårt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance < 40 ml/min). Detta bör tas i beaktande vid förskrivning av mirtazapin till denna patientgrupp (se avsnitt 4.4).

Nedsatt leverfunktion

Clearance för mirtazapin kan vara nedsatt hos patienter med nedsatt leverfunktion. Detta bör tas i beaktande vid val av dosering och tolkning av den kliniska reaktionen, speciellt hos patienter med svårt nedsatt leverfunktion då patienter med svårt nedsatt leverfunktion inte studerats (se avsnitt 4.4).

Pediatrik population

Mirtazapin Alternova skall inte användas vid behandling av barn och ungdomar under 18 år eftersom effekt inte har påvisats i två kliniska korttidsstudier (se avsnitt 5.1) och på grund av säkerhetsmässiga skäl (se avsnitt 4.4, 4.8 och 5.1).

Administreringsätt

Tabletterna skall sväljas med tillräcklig mängd vätska.

Mirtazapin kan intas en gång dagligen, eftersom halveringstiden är på 20-40 timmar. Läkemedlet bör företrädesvis intas till kvällen omedelbart före sänggåendet. Den totala dygnsdosen kan även fördelas på två separata doser som tas på morgonen och till kvällen (den högre dosen bör tas till natten).

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Samtidig behandling med monoaminoxidashämmare (MAO) (se avsnitt 4.5).

4.4 Varningar och försiktighet

Pediatrik population

Mirtazapin Alternova skall inte användas vid behandling av barn och ungdomar under 18 år. I kliniska studier förekom självmordsrelaterat beteende (självmordsförsök och självmordstankar) och fientlighet (främst aggression, trots och ilska) mer frekvent hos barn och ungdomar som behandlades med antidepressiva läkemedel än hos dem som behandlades med placebo. Om man på grundval av kliniska behov ändå beslutar att behandla en patient under 18 år, skall patienten noggrant övervakas med avseende på eventuella självmordssymtom. Dessutom saknas uppgifter om säkerhet på lång sikt hos barn och ungdomar beträffande tillväxt och mognad samt kognitiv och beteendemässig utveckling.

Suicid/suicidtankar eller klinisk försämring

Depression är associerat med en ökad risk för suicidtankar, självskador och suicid. Denna risk kvarstår tills signifikant förbättring inträtt. Eftersom förbättring kan utebli under de första behandlingsveckorna, eller uppträder ännu senare, bör patienten följas noggrant till dess förbättring sker. Det är en generell klinisk erfarenhet att suicidrisken kan öka under de tidiga förbättringsfaserna.

Det är känt att patienter som tidigare uppvisat suicidalitet eller patienter med påtagliga suicidtankar innan behandlingen påbörjas har en ökad risk för suicidtankar eller suicidförsök och bör observeras noga under behandlingen. En meta-analys baserad på placebo-kontrollerade kliniska studier av antidepressiva läkemedel hos vuxna patienter med psykiatriska sjukdomar påvisade en ökad risk för suicidalt beteende under behandling med antidepressiva läkemedel jämfört med placebo hos patienter yngre än 25 år.

Patienter som behandlas med antidepressiva läkemedel, och speciellt sådana som har en hög risk för suicidalt beteende, skall följas noga i de tidiga faserna av behandlingen och vid dosförändringar. Patienter (och vårdgivare) bör uppmanas att vara observanta på tecken till klinisk försämring, suicidalt beteende/suicidtankar eller andra beteendeförändringar och att omgående kontakta läkare om sådana tecken uppkommer.

Med hänsyn till suicidrisk, framför allt i början av behandlingen, bör man bara skriva ut en begränsad mängd mirtazapin tabletter.

Benmärgsdepression

Benmärgsdepression, vanligtvis som granulocytopeni eller agranulocytos, har rapporterats vid behandling med mirtazapin.

I kliniska studier med mirtazapin, har reversibel agranulocytopeni rapporterats som sällsynt biverkning. Agranulocytos, som vanligtvis uppträder efter 4-6 veckors behandling, rapporterats som mycket sällsynt biverkning i biverkningsövervakningen med mirtazapin. De flesta fallen var reversibla men några fall var dödliga. De fatala fallen har framför allt rört patienter över 65 år. Om patienten under behandlingens gång får feber, halsont, stomatit eller andra symptom med antydning på infektion bör behandlingen tillfälligt avbrytas tills dess att resultatet av en fullständig blodbildsundersökning är tillgängligt.

Ikterus

Behandlingen ska avbrytas om ikterus uppträder.

Tillstånd som kräver övervakning

För följande patientgrupper bör särskild försiktighet iaktas och patienterna följas noggrant:

- Epilepsi eller organisk hjärnskada. Kliniska erfarenheter har visat att epileptiska krampanfall kan uppträda i sällsynta fall under behandling med mirtazapin. Därför ska Mirtazapin Alternova precis som andra antidepressiva sättas in med försiktighet till patienter med kramper i anamnesen. Behandlingen ska avbrytas om en patient får kramper eller vid en ökning i frekvensen av kramper.
- Leverinsufficiens: Efter en oral engångsdos på 15 mg mirtazapin minskade clearance för mirtazapin med ca 35 % hos patienter med mild till måttligt nedsatt leverfunktion jämfört med patienter med normal leverfunktion. Medelkoncentrationen av mirtazapin i plasma var förhöjd med ca 55 %.
- Njurinsufficiens: Efter en oral engångsdos på 15 mg mirtazapin till patienter med måttligt (kreatininclearance < 40 ml/min) eller kraftigt (kreatininclearance ≤ 10 ml/min) nedsatt njurfunktion var clearance för mirtazapin 30 % respektive 50 % lägre jämfört med friska individer. Medelkoncentrationen av mirtazapin i plasma var ca 55 % respektive 115 % högre. Man fann ingen signifikant skillnad hos patienter med svagt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance < 80 ml/min) jämfört med kontrollgruppen.
- Hjärtsjukdomar såsom överledningsstörningar, angina pectoris eller nyligen genomgången hjärtinfarkt, som alla kräver försiktighet vid insättande av ny medicinering.
- Hypotoni.
- Diabetes mellitus. Hos patienter med diabetes kan antidepressiva påverka den glykemiska kontrollen. Doseringen av insulin och/eller orala diabetesmedel kan behöva justeras och noggrann övervakning rekommenderas.

Som för andra antidepressiva läkemedel ska man beakta följande:

- Försämring av psykotiska symtom kan uppträda när antidepressiva ges till patienter med schizofreni eller andra psykotiska störningar; paranoidea tankar kan även förstärkas. När den depressiva fasen vid bipolär sjukdom behandlas kan en övergång till en manisk fas ske. Patienter med mani/hypomani i anamnesen ska övervakas noggrant. Mirtazapin ska sättas ut om en patient överförs i manisk fas
- Även om mirtazapin inte är beroendeframkallande kan ett abrupt utsättande efter långtidsbehandling ge utsättningssymtom. Majoriteten av utsättningssymtomen är milda och övergående. Bland de utsättningssymtom som har rapporterats är yrsel, agitation, ångest, illamående, huvudvärk och allmän sjukdomskänsla de som rapporterats mest frekvent. Även om de har rapporterats som utsättningssymtom ska man vara medveten om att dessa symtom kan vara relaterade till grundsjukdomen. Som det framgår av avsnitt 4.2 rekommenderas att man sätter ut mirtazapin gradvis.

- Man ska iaktta försiktighet till patienter med miktionsstörningar såsom prostatahypertrofi och till patienter med akut glaukom med trång kammarvinkel och ökat intraokulärt tryck (även om en försämring inte förväntas, eftersom mirtazapin har en mycket svag antikolinerg aktivitet).
- Akatysi/psykomotorisk oro: Användning av antidepressiva har associerats med utveckling av akatysi, som kännetecknas av en obehaglig eller störande rastlöshet och behov av att röra på sig ofta tillsammans med svårigheter att sitta eller stå stilla. Det uppträder oftast under de första behandlingsveckorna. Hos patienter som utvecklar dessa symtom kan en höjning av dosen vara skadlig.
- Fall av QT-förlängning, Torsade de pointes, ventrikulär takykardi, och plötslig död, har rapporterats efter godkännandet för försäljning av mirtazapin. Majoriteten av rapporterna förekom i samband med överdosering eller hos patienter med andra riskfaktorer för QT-förlängning, inklusive samtidig användning av QTc-förlängande läkemedel (se avsnitt 4.5 och avsnitt 4.9). Försiktighet bör iakttagas när Mirtazapin Alternova förskrivs till patienter med känd kardiovaskulär sjukdom eller hereditet för QT-förlängning, och vid samtidig användning av andra läkemedel som anses förlänga QTc-intervallet.

Hyponatremi

Hyponatremi, troligtvis på grund av felaktig sekretion av antidiuretiskt hormon (SIADH), har rapporterats i mycket sällsynta fall vid användning av mirtazapin. Man ska därför vara försiktig med patienter med ökad risk, som äldre patienter eller patienter som samtidigt behandlas med läkemedel som är kända för att kunna ge hyponatremi.

Serotoninsyndrom

Interaktioner med serotonerga medel: serotoninsyndrom kan uppträda när man ger en selektiv serotoninåterupptagshämmare (SSRI) i kombination med andra serotonerga läkemedel (se avsnitt 4.5). Symtom på serotoninsyndrom kan vara hypertermi, rigiditet, myoklonus, autonoma störningar med möjliga snabba förändringar av vitala symtom, förändringar i mental status såsom förvirring, irritabilitet och extrem agitation som kan gå över i delirium och koma. Försiktighet bör iakttagas och noggrann klinisk uppföljning krävs när dessa aktiva substanser kombineras med mirtazapin. Behandling med mirtazapin ska avslutas om sådana händelser inträffar och understödjande symptomatisk behandling påbörjas. Biverkningsuppföljningen visar att serotoninsyndrom förekommer mycket sällsynt hos patienter som enbart behandlas med mirtazapin (se avsnitt 4.8).

Allvarliga hudbiverkningar

Allvarliga hudbiverkningar (SCAR) som Stevens-Johnsons-syndrom (SJS), toxisk epidermal nekrolys (TEN), läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS), bullös dermatit och erythema multiforme, vilka kan vara livshotande eller dödliga, har rapporterats i samband med mirtazapin behandling.

Om tecken och symtom som tyder på dessa reaktioner uppstår ska Mirtazapin Alternova omedelbart sättas ut.

Om patienten har fått någon av dessa reaktioner vid användning av Mirtazapin Alternova får patienten därefter aldrig behandlas med Mirtazapin Alternova.

Äldre patienter

Äldre patienter är ofta mer mottagliga, speciellt med avseende på biverkningar av antidepressiva läkemedel. Under de kliniska studierna med mirtazapin har biverkningar inte rapporterats oftare hos äldre än i andra åldersgrupper.

Detta läkemedel innehåller laktosmonohydrat. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Farmakodynamiska interaktioner

- Mirtazapin bör inte intas tillsammans med MAO-hämmare, ej heller inom två veckor efter avslutad behandling med en MAO-hämmande substans. Motsatt ska ca två veckor passera innan patienter som har behandlats med mirtazapin kan behandlas med MAO-hämmare (se avsnitt 4.3).
I likhet med SSRI-preparat, kan samtidig administrering av andra serotonerga substanser (L tryptofan, triptaner, tramadol, linezolid, metylenblått, SSRI-preparat, venlafaxin, litium och preparat med johannesört – *Hypericum perforatum*) leda till serotonineffekter (serotoninsyndrom, se avsnitt 4.4). Försiktighet bör iakttas och en noggrann klinisk uppföljning krävs när dessa aktiva substanser kombineras med mirtazapin.
- Mirtazapin kan potentiella de sederande effekterna av bensodiazepiner och andra substanser (de flesta antipsykosmedlen, antihistamin H1-antagonister, opiat). Försiktighet bör iakttas när dessa läkemedel ordinerar tillsammans med mirtazapin.
- Mirtazapin kan potentiella den sedativa effekten av alkohol. Patienter bör därför avrådas från samtidigt bruk av alkohol vid behandling med mirtazapin.
- Mirtazapin 30 mg en gång dagligen gav upphov till en liten, men signifikant ökning av INR hos individer som behandlades med warfarin. Vid högre doser av mirtazapin kan en mer uttalad effekt ej uteslutas. Därför rekommenderas kontroll av INR vid samtidig behandling med warfarin och mirtazapin.
- Risken för QT-förlängning och/eller kammararytmier (t.ex. Torsade de pointes) kan öka vid samtidig användning av läkemedel som förlänger QTc-intervallet (t. ex. vissa antipsykotiska läkemedel och antibiotika).

Farmakokinetiska interaktioner

- Fenytoin och karbamazepin, inducerare av CYP3A4, medförde att clearance för mirtazapin nästan fördubblades, vilket i sin tur medförde en minskning i mirtazapins plasmakoncentration med 60 % respektive 45 %. När karbamazepin eller en annan inducerare av läkemedelsmetabolism (såsom rifampicin) används samtidigt med mirtazapin kan mirtazapindosen eventuellt behöva höjas. Om behandling med dessa läkemedel avbryts, kan mirtazapindosen eventuellt behöva sänkas.
- Samtidig administrering av den potenta CYP3A4-hämmaren ketokonazol ökade mirtazapins maximala plasmanivå och AUC med cirka 40% respektive 50%.
- Vid samtidig behandling med cimetidin (en svag hämmare av CYP1A2, CYP2D6 och CYP3A4) ökade biotillgängligheten för mirtazapin med mer än 50 %. Dosen av mirtazapin bör eventuellt sänkas när samtidigt intag av cimetidin påbörjas, och eventuellt höjas när behandlingen med cimetidin avslutas. Man ska iaktta försiktighet och dosen kan behöva minskas om mirtazapin ges samtidigt som en potent hämmare av CYP3A4, HIV-proteashämmare, azol-antimykotika, erytromycin, cimetidin eller nefazodon.
- Interaktionsstudier har inte visat några relevanta farmakokinetiska effekter vid samtidig behandling med mirtazapin och paroxetin, amitriptylin, risperidon eller litium.

Pediatrisk population

Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertilitet

Icke-kliniska reproduktionstoxikologiska studier på djur visade ingen effekt på fertilitet.

Graviditet

Begränsade data från behandling av gravida kvinnor med mirtazapin indikerar ingen ökad risk för medfödda missbildningar. Djurstudier har inte visat några teratogena effekter av klinisk relevans, däremot har reproduktionstoxicitet observerats (se avsnitt 5.3).

Epidemiologiska data tyder på att användning av SSRI vid graviditet, särskilt i slutet av graviditeten, kan öka risken för persistent pulmonell hypertension hos den nyfödde (PPHN). Trots att inga studier har undersökt sambandet mellan PPHN och mirtazapinbehandling kan inte den potentiella risken uteslutas då man tar hänsyn till verkningsmekanismen (ökning av serotoninkoncentrationen).

Försiktighet bör iakttas vid förskrivning till gravida kvinnor. Om Mirtazapin Alternova används fram till, eller i nära anslutning till förlossning, rekommenderas postnatal uppföljning av det nyfödda barnet för att bedöma eventuella utsättningssymtom

Amning

Djurstudier och begränsade humandata har visat att mirtazapin utsöndras i modersmjölk i mycket små mängder. Beslutet att fortsätta eller sluta med amning respektive fortsätta eller sluta med behandlingen med Mirtazapin Alternova måste tas mot bakgrund av fördelarna med amning för barnet och fördelarna med behandling med Mirtazapin Alternova för kvinnan.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Mirtazapin har liten eller måttlig effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Mirtazapin kan försämra koncentrations- och reaktionsförmågan (framför allt i början av behandlingen). Patienter bör undvika farliga situationer som kräver god koncentration och reaktionsförmåga, som att framföra motorfordon eller använda maskiner, under den tid patienten är påverkad av effekten.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Allvarliga hudbiverkningar (SCAR), som Stevens-Johnson-syndrom (SJS), toxisk epidermal nekrolys (TEN), läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS) bullös dermatit och erythema multiforme har rapporterats i samband med mirtazapin behandling (se avsnitt 4.4).

Deprimerade patienter uppvisar ett antal symtom som kan förknippas med själva sjukdomen. Det kan därför vara svårt att skilja mellan de symtom som hör till själva sjukdomen och de symtom som beror på behandlingen med mirtazapin.

De vanligaste rapporterade biverkningarna i de randomiserade placebokontrollerade kliniska studierna (se nedan), som uppträdde hos mer än 5 % av patienterna som behandlades med mirtazapin är sömnsvärigheter, sederig, muntorrhet, viktökning, ökad aptit, yrsel och trötthet.

Alla randomiserade placebokontrollerade studier med patienter (inkluderande andra indikationer än egentlig depression), har använts för att utvärdera biverkningarna med mirtazapin. I metaanalysen ingår 20 studier med en planerad behandlingstid på upp till 12 veckor med 1501 patienter (134 patientår) som fått mirtazapindoser på upp till 60 mg och 850 patienter (79 patientår) som fått placebo. För att kunna bibehålla jämförelsen med placebo har uppföljningsstudier av dessa exkluderats.

Tabell 1 visar incidensen av olika kategorier av biverkningar som uppträdde statistiskt signifikant mer frekvent med mirtazapin än med placebo i de kliniska studierna, med biverkningar från spontanrapportering tillagda. Frekvensen av biverkningarna från spontanrapportering baseras på rapporteringen av dessa i de kliniska studierna. Frekvensen av biverkningar från spontanrapportering där inga fall med mirtazapin finns rapporterade i de randomiserade placebokontrollerade studierna har klassificerats som "inte känt".

Tabell 1. Biverkningar med mirtazapin

	Mycket vanliga (≥1/10)	Vanliga (≥1/100, <1/10)	Mindre vanliga (≥1/1 000, <1/100)	Sällsynta (≥1/10 000, <1/1 000)	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från)

					tillgängliga data)
Blodet och lymfsystemet					Benmärgs-depression (granulocytopeni, agranulocytos, aplastisk anemi, trombocytopeni). Eosinofili.
Endokrina systemet					Felaktig sekretion av antidiuretiskt hormon. Hyperprolaktinemi (och relaterade symtomen galaktorré och gynekomasti)
Metabolism och nutrition	Ökad aptit ¹ . Viktökning ¹				Hyponatremi.
Psykiska störningar		Livliga drömmar. Förvirring. Ångest. Insomni.	Mar-drömmar ² . Mani. Agitation ² . Hallucinationer. Psykomotorisk oro (inkl. akatisi, hyperkinesi).	Aggression.	Suicidtankar ⁶ . Suicidalt beteende ⁶ . Sömngång
Centrala och perifera nervsystemet	Trötthet ^{1,4} . Sedering ^{1,4} . Huvudvärk ² .	Letargi. Yrsel. Tremor. Amnesi ⁷ .	Paraesthesi ² . Restless legs. Synkope.	Myoklonus.	Kramper (anfall). Serotonin-syndrom. Oral parestesi. Dysartri.
Blodkärll		Ortostatisk hypotension.	Hypotension ² .		
Magtarmkanalen	Muntorrhet	Illamående ³ . Diarre ² . Kräkningar ² . Förstoppning ¹ .	Oral hypoestesi.	Pankreatit.	Ödem i munnen. Ökad salivering.
Lever och gallvägar				Förhöjda leverenzym-	

				nivåer i serum.	
Hud och subkutan vävnad		Exantem ² .			Stevens Johnsons syndrom. Dermatitis bullous. Erythema multiforme. Toxisk epidermal nekrolys. Läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS)
Muskulo-skeletala systemet och bindväv		Artralgi. Myalgi. Ryggont ¹ .			Rabdomyolys
Njurar och urinvägar					Urinretention
Reproduktionso rgan och bröstkörtel					Priapism
Allmänna symtom och/eller symtom vid administrationsstället		Perifera ödem ¹ . Trötthet.			Ödem, generalla. Ödem, lokala.
undersökningar					Ökad mängd kreatinkinas

¹ I kliniska studier har dessa biverkningar förekommit statistiskt signifikant mer frekvent vid behandling med mirtazapin än med placebo.

² I kliniska studier har dessa biverkningar förekommit mer frekvent vid behandling med placebo än med mirtazapin, däremot inte statistiskt signifikant mer frekvent.

³ I kliniska studier har dessa biverkningar förekommit statistiskt signifikant mer frekvent vid behandling med placebo än med mirtazapin.

⁴ Obs. Dosminskning leder i allmänhet inte till mindre trötthet/sedation men kan äventyra den antidepressiva effekten.

⁵ Vid behandling med antidepressiva medel kan ångest och sömnsvårigheter (som också kan vara symtom på depression) uppträda eller försämrats. Vid behandling med mirtazapin har utveckling av eller försämring av ångest och sömnsvårigheter rapporterats.

⁶ Fall av suicidtankar och suicidalt beteende har rapporterats under behandling med mirtazapin eller direkt efter avslutad behandling (se avsnitt 4.4).

⁷ Patienten återhämtade sig i de flesta fall efter behandlingsutsättning.

I laboratorieutvärderingar i de kliniska studierna har man observerat övergående stegringar i transaminaser och gamma-glutamyltransferas (emellertid har associerade biverkningar inte rapporterats statistiskt signifikant mer frekvent med mirtazapin än med placebo).

Pediatrisk population

Följande vanliga biverkningar observerades i kliniska prövningar på barn: viktökning, urtikaria och hypertriglyceridemi (se även avsnitt 5.1).

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Erfarenheten vad gäller överdosering av mirtazapin antyder att symtomen vanligtvis är milda.

Rapporter har inkommit beträffande påverkan på det centrala nervsystemet med desorientering och långvarig sedering i kombination med takykardi och måttlig hypertoni eller hypotoni. Dock finns risk för allvarigare förlopp (även fatala) med doser som är betydligt högre än de terapeutiska, speciellt vid kombinerad överdosering. I dessa fall har också QT-förlängning och Torsade de pointes rapporterats. Vid överdosering skall patienten behandlas med lämplig symtomatisk behandling och med betoning av upprätthållandet av de vitala funktionerna. EKG-övervakning bör ske. Aktivt kol eller ventrikelsköljning, ska också övervägas.

Pediatrik population

De lämpliga åtgärder som beskrivs för vuxna bör vidtas i händelse av överdosering hos pediatrika patienter.

5 FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antidepressiva medel, ATC-kod: N06AX11.

Verkningsmekanism/farmakodynamisk effekt

Mirtazapin är en centralt verkande presynaptisk α_2 -antagonist, som ökar den noradrenerga och serotonerga neurotransmissionen i det centrala nervsystemet. Den serotonerga effekten är ett resultat av specifik verkan på 5-HT₁-receptorer, eftersom mirtazapin blockerar både 5-HT₂- och 5-HT₃-receptorer. Båda enantiomererna av mirtazapin antas bidra till den antidepressiva effekten. S(+)-enantiomerer blockerar α_2 - och 5-HT₂ receptorer, medan R(-)-enantiomerer blockerar 5-HT₃ receptorer.

Klinisk effekt och säkerhet

Den H₁-antagonistiska effekten anses ge upphov till mirtazapins sedativa effekter. Mirtazapins antikolinerga effekter är minimala och vid terapeutiska doser förekommer sällan kliniskt signifikanta kardiovaskulära biverkningar.

Pediatrik population

Två randomiserade, dubbel-blinda, placebo-kontrollerade prövningar på barn mellan 7 och 18 år med egentlig depressiv störning (n=259) med en anpassad dos under de första 4 veckorna (15-45 mg mirtazapin) följt av en fast dos (15, 30 eller 45 mg mirtazapin) under ytterligare 4 veckor, kunde inte påvisa signifikanta skillnader mellan mirtazapin och placebo för den primära och alla sekundära endpoints. Signifikant viktökning ($\geq 7\%$) observerades hos 48,8 % av de mirtazapin-behandlade

försökspersonerna jämfört med 5,7 % i placebo-armen. Urtikaria (11,8 % vs. 6,8 %) och hypertriglyceridemi (2,9 % vs. 0 %) var också vanligt förekommande.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Efter oral administrering av mirtazapintabletter absorberas mirtazapin snabbt och fullständigt (biotillgänglighet på ca 50 %) och når en maximal plasmakoncentration efter ca 2 timmar. Födointag påverkar inte mirtazapins farmakokinetik. Intag av föda påverkar inte farmakokinetiken för mirtazapin.

Distribution

Cirka 85 % av mirtazapin binder till plasmaproteiner.

Metabolism

De viktigaste vägarna för biotransformering är demetylering och oxidation, följt av konjugering. *In vitro*-studier på levermikrosomer hos människa indikerar att cytokrom P450-enzymerna CYP2D6 och CYP1A2 är inblandade i bildningen av 8-hydroxi-metaboliten av mirtazapin, medan CYP3A4-enzymet antas vara ansvarigt för bildningen av N-demetyl- och N-oxid- metaboliterna. Demetylmotaboliten är farmakologiskt aktiv och verkar ha samma farmakokinetiska profil som modersubstansen.

Eliminering

Mirtazapin metaboliseras effektivt och utsöndras via urin och faeces inom några dagar. Den genomsnittliga halveringstiden är 20-40 timmar. Längre halveringstider, upp till 65 timmar, har ibland registrerats och hos unga män har halveringstiderna varit kortare. Halveringstiden för eliminationen är tillräcklig för att rekommendera dosering en gång per dygn. Steady-state-nivåer uppnås efter 3-4 dagar, varefter det inte sker någon ytterligare ackumulering.

Linjäritet/icke-linjäritet

Mirtazapin uppvisar linjär farmakokinetik inom det rekommenderade dosintervall.

Särskilda patientgrupper

Clearance av mirtazapin kan minska hos patienter med nedsatt njur- eller leverfunktion.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Prekliniska data visar inga särskilda risker för människa baserat på konventionella studier avseende säkerhetsfarmakologi, upprepad dosotoxicitet, gentoxicitet, karcinogenicitet, reproduktionseffekter och effekter på utveckling.

I reproduktionsstudier på råttor och kanin observerades inga teratogena effekter. Vid tvåfaldig systemisk exponering jämfört med maximal terapeutisk exponering hos människa observerades en ökad abortrisk, en minskning av födelsevikt och en reduktion i överlevnad under de tre första dagarna hos råttor.

Mirtazapin var inte genotoxiskt i en serie av studier med tester för genmutation, kromosom- och DNA-skador. Tyreoideatumörer hos råttor samt hepatocellulär neoplasma hos mus som sågs i karcinogenicitetsstudier anses vara artspecifika, icke-genotoxiska svar i samband med långtidsbehandling med höga doser med leverenzyminducerare.

6 FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Laktosmonohydrat, majsstärkelse, hydroxipropylcellulosa, kolloidal vattenfri kiseldioxid och magnesiumstearat.

Filmdrageringen innehåller: hypromellos, makrogol 8000, titandioxid (E171), kinolingult (E104), para-orange (E110) och gul järnoxid (E172).

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

PVC/PVDC/aluminiumblister.

Förpackningsstorlek: 14, 28, 30, 56, 60, 70, 90 och 100 tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6. Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Inga särskilda anvisningar.

7 INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Alternova A/S
Energivej 15
5260 Odense S
Danmark

8 NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

20850

9 DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

2004-07-23/2008-02-14

10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2024-11-11