

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Mirtazapin Orion 15 mg filmdragerade tabletter

Mirtazapin Orion 30 mg filmdragerade tabletter

Mirtazapin Orion 45 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje Mirtazapin Orion 15 mg filmdragerad tablett innehåller 15 mg mirtazapin.

Varje Mirtazapin Orion 30 mg filmdragerad tablett innehåller 30 mg mirtazapin.

Varje Mirtazapin Orion 45 mg filmdragerad tablett innehåller 45 mg mirtazapin.

Hjälpämne(n) med känd effekt

Varje Mirtazapin Orion 15 mg filmdragerad tablett innehåller 102 mg laktosmonohydrat.

Varje Mirtazapin Orion 30 mg filmdragerad tablett innehåller 204 mg laktosmonohydrat.

Varje Mirtazapin Orion 45 mg filmdragerad tablett innehåller 306 mg laktosmonohydrat.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett (tablett).

15 mg filmdragerad tablett: Gul, bikonvex kapselformad, filmdragerad tablett med en brytskåra mellan en präglad "1" och "5" på ena sidan och "MI" präglad på den andra sidan. Tabletten är 9,1 mm x 4,6 mm.

30 mg filmdragerad tablett: Rödbrun, bikonvex, kapselformad, filmdragerad tablett med en brytskåra mellan en präglad "3" och "0" på ena sidan och "MI" präglad på den andra sidan. Tabletten är 14,1 mm x 6,1 mm.

45 mg filmdragerad tablett: Vit, bikonvex, kapselformad, filmdragerad tablett med "45" präglad på ena sidan och "MI" präglad på andra sidan. Tabletten är 14,1 mm x 7,1 mm.

15 mg och 30 mg tabletterna kan delas i två lika stora doser.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Mirtazapin Orion är indicerat för vuxna för behandling av episoder av egentlig depression.

4.2 Dosering och administreringssätt

Dosering

Vuxna

Den effektiva dygnsdosen ligger vanligtvis mellan 15 och 45 mg; startdosen är 15 till 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.

Det är rekommenderat att sätta ut behandlingen med mirtazapin gradvis för att undvika utsättningssymtom (se avsnitt 4.4).

Äldre

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

Nedsatt njurfunktion

Clearance för mirtazapin kan vara minskat hos patienter med måttlig till kraftigt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance < 40 ml/min). Detta bör beaktas när mirtazapin förskrivs till denna patientkategori (se avsnitt 4.4).

Nedsatt leverfunktion

Clearance för mirtazapin kan vara minskat hos patienter med nedsatt leverfunktion. Detta bör beaktas när mirtazapin förskrivs till denna patientkategori, speciellt med kraftigt nedsatt leverfunktion då patienter med kraftigt nedsatt leverfunktion inte studerats (se avsnitt 4.4).

Pediatrisk population

Mirtazapin ska inte användas till barn och ungdomar under 18 års ålder, 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).

Administreringssätt

Mirtazapin har en halveringstid på 20–40 timmar och därför är Mirtazapin Orion lämplig att använda en gång per dag. Det är att föredra att ta som en engångsdos till natten innan sänggående.

Mirtazapin Orion kan även ges i två uppdelade doser (en på morgonen och en på kvällen, den högre dosen bör tas på kvällen).

Tabletterna ska tas oralt med vätska och sväljas utan att tuggas.

4.3 Kontraindikationer

- överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- samtidig behandling av mirtazapin och monoaminoxidashämmare (MAO) (se avsnitt 4.5).

4.4 Varningar och försiktighet

Pediatrisk population

Mirtazapin ska 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. Vid beslut att trots det behandla en patient under 18 år till följd av kliniska behov, ska patienten noggrant övervakas med avseende på eventuella självmordssymtom. Dessutom saknas uppgifter om säkerhet på lång sikt hos barn och ungdomar beträffande tillväxt, mognad samt kognitiv och beteendemässig utveckling.

Suicid/suicidtankar eller klinisk försämring

Depression är associerat med en ökad risk för suicidala tankar, självskador och suicid (suicidrelaterade händelser). 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.

Patienter med en tidigare historia av suicidala händelser eller de som visar påtagliga suicidtankar innan behandlingen påbörjas är kända för att ha en ökad risk för suicidtankar eller suicidförsök och bör observeras noga under behandlingen. En metaanalys baserad på placebokontrollerade kliniska studier av antidepressiva hos vuxna patienter med psykiatriska sjukdomar påvisade en ökad risk för suicidalt beteende under behandling med antidepressiva jämfört med placebo hos patienter yngre än 25 år.

Patienter som behandlas med antidepressiva, och speciellt de som har en hög risk för suicidalt beteende, ska följas noga i de tidiga faserna av behandlingen samt vid dosförändringar. Patienter (och vårdgivare) bör uppmanas att vara observanta på tecken till klinisk försämring, suicidalt beteende eller suicidtankar och 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 minsta möjliga mängd Mirtazapin Orion tabletter till patienten, i enlighet med god patienthantering, för att minska risken för överdos.

Benmärgsdepression

Benmärgsdepression, vanligtvis som granulocytopeni eller agranulocytos, har rapporterats vid behandling med mirtazapin. Reversibel agranulocytos har rapporterats i enstaka fall i samband med kliniska studier med mirtazapin. I biverkningsövervakningen med mirtazapin har agranulocytos rapporterats i mycket sällsynta fall, de flesta reversibla men i några fall dödliga. De fatala fallen har framför allt rört patienter över 65 år. Läkaren ska därför vara uppmärksam på symtom som feber, halsont, stomatit eller andra tecken på infektion; om sådana symtom uppträder ska behandlingen avbrytas och blodstatus undersökas.

Ikterus

Behandlingen ska avbrytas om ikterus uppträder.

Tillstånd som kräver övervakning

Noggrann dosering och regelbundna och täta kontroller är nödvändig hos patienter med:

- epilepsi eller organiskt hjärnsyndrom: Även om den kliniska erfarenheten indikerar att epileptiska kramper är sällsynta vid behandling med mirtazapin, ska mirtazapin liksom som andra antidepressiva sättas in med försiktighet till patienter med kramper i anamnesen. Behandlingen ska avbrytas om en patient får kramper eller om frekvensen av kramper ökar.
- 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 kraftig (kreatininclearance ≤ 10 ml/min) nedsatt njurfunktion var clearance för mirtazapin ca 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 svag nedsatt njurfunktion (kreatininclearance < 80 ml/min) jämfört med kontrollgruppen.
- hjärtsjukdom såsom överledningsrubbningar, angina pectoris och nyligen genomgången hjärtinfarkt, där sedvanliga försiktighetsåtgärder ska vidtas och noggrannhet iaktas vid samtidig medicinering.
- lågt blodtryck.
- 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 följande beaktas:

- försämring av psykotiska symtom kan uppträda vid behandling med antidepressiva hos patienter med schizofreni eller andra psykotiska störningar; paranoidea tankar kan intensifieras.
- vid behandling av den depressiva fasen av bipolär sjukdom kan patienten överföras i manisk fas. 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 visar biverkningsuppföljning att ett abrupt utsättande efter långtidsbehandling ibland kan ge utsättningssymtom. Majoriteten av utsättningssymtomen är milda och övergående. Bland de olika utsättningssymtom som rapporterats är yrsel, agitation, ångest, huvudvärk och illamående 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 är det rekommenderat att sätta ut mirtazapin gradvis.
- försiktighet skall iakttas hos patienter med miktionsproblem såsom prostatahypertrofi och till patienter med akut glaukom med trång kammarvinkel och ökat intraokulärt tryck (även om det är en liten risk att problem uppkommer med mirtazapin då den antikolinerga aktiviteten är låg).
- akatisi/psykomotorisk oro: Användning av antidepressiva har associerats med utveckling av akatisi, 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 iakttas när mirtazapin förskrivs till patienter med känd kardiovaskulär sjukdom eller hereditet för QT-förlängning, och vid samtidig användning av andra läkemedel som anses förlänga QT-intervallet.

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 mirtazapinbehandling. Om tecken och symtom som tyder på dessa reaktioner uppstår ska mirtazapin omedelbart sättas ut. Om patienten har fått någon av dessa reaktioner vid användning av mirtazapin får patienten därefter aldrig behandlas med mirtazapin.

Hyponatremi

Hyponatremi, troligtvis till följd av felaktig sekretion av antidiuretiskt hormon (SIADH), har rapporterats i mycket sällsynta fall vid användning av mirtazapin. Försiktighet ska därför iakttas hos patienter med ökad risk, så som äldre patienter eller patienter som samtidigt behandlas med läkemedel som är kända för att kunna ge hyponatremi.

Serotonergt syndrom

Interaktioner med serotonerga medel: serotonergt syndrom kan uppträda vid behandling med en selektiv serotoninåterupptagshämmare (SSRI) i kombination med andra serotonerga läkemedel (se avsnitt 4.5). Symtom på serotonergt syndrom kan vara hypertermi, rigiditet, myoklonus, autonoma störningar med möjliga snabba förändringar av vitala symtom, förändringar i mental status såsom förvirring, irritabilitet och extrem agitation vilket kan gå över i delirium och koma. Försiktighet ska iakttas och noggrann klinisk monitorering krävs när dessa aktiva substanser kombineras med mirtazapin. Behandling med mirtazapin ska avbrytas om dessa symptom uppträder och symptomatisk behandling ska initieras. Biverkningsuppföljning visar att serotonergt syndrom inträffar mycket sällan hos patienter som enbart behandlats med mirtazapin (se avsnitt 4.8).

Äldre

Äldre är ofta mer känsliga, speciellt avseende önskade effekter av antidepressiva läkemedel. Under kliniska studier med mirtazapin har önskade effekter inte rapporterats oftare hos äldre än i andra åldersgrupper.

Hjälpämnen

Detta läkemedel innehåller laktos. 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 ska inte ges samtidigt som MAO-hämmare eller inom två veckor efter avslutad behandling med MAO-hämmare. Motsatt ska ca två veckor passera innan patienter som har behandlats med mirtazapin kan behandlas med MAO-hämmare (se avsnitt 4.3). Dessutom, liksom med SSRI-preparat, kan samtidig administrering av andra serotonerga substanser (L-tryptofan, triptaner, tramadol, buprenorfin, linezolid, metylenblått, SSRI-preparat, venlafaxin, litium och preparat med johannesört – *Hypericum perforatum*) leda till serotonin relaterade effekter (serotonergt syndrom, se avsnitt 4.4). Försiktighet bör iaktas och en noggrann klinisk uppföljning krävs när dessa aktiva substanser kombineras med mirtazapin.
- Mirtazapin kan potentiera de sederande egenskaperna hos bensodiazepiner och andra sedativa (de flesta antipsykotika, antihistamin H₁-antagonister, opiater). Man ska därför iaktta försiktighet när dessa läkemedel förskrivs samtidigt med mirtazapin.
- Mirtazapin kan potentiera den centralnervösa dämpande effekten av alkohol. Patienten ska därför avrådas från att inta alkoholhaltiga drycker när de behandlas med mirtazapin.
- Mirtazapin i doser om 30 mg dagligen gav en liten men statistiskt signifikant ökning av INR (international normalized ratio) hos patienter som behandlades med warfarin. Då det inte går att utesluta en mer utmärkande effekt av mirtazapin vid högre doser är det lämplig att monitorera 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

- Karbamazepin och fenytoin, CYP3A4-inducerare, ökar clearance för mirtazapin ungefär tvåfaldigt, vilket resulterar i en minskning av medelkoncentrationen i plasma av mirtazapin med 60 % respektive 45 %. När karbamazepin eller en annan inducerare av levermetabolismen (såsom rifampicin) ges samtidigt med mirtazapin kan det bli nödvändigt att öka dosen mirtazapin. Om behandling med den typen av preparat avslutas kan mirtazapindosen behöva sänkas.
- Samtidig administrering av en potent CYP3A4 hämmare, ketokonazol, ökade maximala plasmanivåer och AUC för mirtazapin med ca 40 % respektive 50 %.
- När cimetidin (en svag hämmare av CYP1A2, CYP2D6 och CYP3A4) ges samtidigt med mirtazapin kan medelplasmakoncentrationen av mirtazapin öka med mer än 50 %. Försiktighet ska iaktas 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.

Pediatrik population

Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

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 användningen 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 iakttagas vid förskrivning till gravida kvinnor. Om mirtazapin används fram till, eller i nära anslutning till förlossning, rekommenderas postnatal uppföljning av det nyfödda barnet för att bedöma eventuella utsättningssymtom.

Amning

Djurstudier och begränsad 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 ska tas mot bakgrund av fördelarna med amning för barnet och fördelarna med behandling med mirtazapin för kvinnan.

Fertilitet

Pre-kliniska data visar inga särskilda risker för fertilitet hos människa.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Mirtazapin har mindre 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 potentiellt farliga situationer som kräver god koncentration och reaktionsförmåga, såsom att framföra motorfordon eller använda maskiner, under den tid patienten är påverkad av denna effekt.

4.8 Biverkningar

Deprimerade patienter uppvisar ett antal symtom som kan förknippas med själva sjukdomen. Det kan därför vara svårt att säkerställa vilka symtom som beror på själva sjukdomen och vad som är ett resultat av behandlingen med mirtazapin.

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

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

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 mirtazapinbehandling (se avsnitt 4.4).

Biverkningstabell

Alla randomiserade placebokontrollerade studier med patienter (inklusive 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 1 501 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 signifikant mer frekvent med mirtazapin än med placebo i kliniska studier, med biverkningar från spontanrapportering tillagda. Frekvensen av biverkningarna från spontanrapportering baseras på rapporteringsgraden av dessa i de kliniska studierna. Frekvensen av biverkningar från spontanrapportering där inga fall med mirtazapin fanns rapporterats i de randomiserade placebokontrollerade studierna har klassificerats som ”ingen känd frekvens”.

Tabell 1. Biverkningar av mirtazapin

Organsystem	Mycket vanliga (≥ 1/10)	Vanliga (≥ 1/100 till < 1/10)	Mindre vanliga (≥ 1/1 000 till < 1/100)	Sällsynta (≥ 1/10 000 till < 1/1 000)	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
Blodet och lymfsystemet					Benmärgsdepression (granulocytopeni, agranulocytos, aplastisk anemi, trombocytopeni), eosinofili
Endokrina systemet					Felaktig sekretion av antidiuretiskt hormon, hyperprolaktinemi (och relaterade symtomen galaktorré och gynekomasti)
Metabolism och nutrition	Viktuppgång ¹ , ökad aptit ¹				Hyponatremi
Psykiska störningar		Onormala drömmar, förvirring, ångest ^{2, 5} , insomni ^{3, 5}	Mardrömmar ² , mani, agitation ² , hallucinationer, psykomotorisk oro (inkl. akatisi, hyperkinesi)	Aggression	Suicidtankar ⁶ , suicidalt beteende ⁶ , somnambulism
Centrala och perifera nervsystemet	Trötthet ^{1,4} , sedering ^{1,4} , huvudvärk ²	Minskad vakenhet ¹ , yrsel, tremor, amnesi ⁷	Paraesthesi ² , restless legs, synkope	Myoklonus	Kramper (anfall), serotenergt syndrom, oral parestesi, dysartri
Blodkärl		Ortostatisk hypotension	Hypotension ²		
Magtarmkanalen	Muntorrhet	Illamående ³ , diarré ² , kräkningar ² , förstoppning ¹	Oral hypoestesi	Pankreatit	Ödem i munnen, ökad salivering
Lever och gallvägar				Förhöjd transaminasaktivitet i serum	
Hud och subkutan vävnad		Exantem ²			Stevens–Johnsons syndrom, bullös dermatit, erythema multiforme, toxisk epidermal nekrolys, läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS)
Muskuloskeletala systemet och bindväv		Artralgi, myalgi, ryggsmärta ¹			Rabdomyolys
Njurar och urinvägar					Urinretention

Organsystem	Mycket vanliga (≥ 1/10)	Vanliga (≥ 1/100 till < 1/10)	Mindre vanliga (≥ 1/1 000 till < 1/100)	Sällsynta (≥ 1/10 000 till < 1/1 000)	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
Reproduktionsorgan och bröstkörtel					Priapism
Allmänna symtom och symtom vid administreringsstället		Perifera ödem ¹ , trötthet			Generaliserat ödem, lokalt ödem
Under-sökningar					Ökat 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/sedering 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 med suicidtankar och suicidalt beteende har rapporterats under behandling med mirtazapin eller kort efter att behandlingen har avslutats (se avsnitt 4.4).

⁷) Patienten återhämtade sig i de flesta fall efter behandlingsutsättning.

I laboratorieutvärderingar i de kliniska studierna har övergående stegringar i transaminaser och gammaglutamyltransferas observerats (emellertid har associerade biverkningar inte rapporterats statistiskt signifikant mer frekvent med mirtazapin än med placebo).

Pediatrik 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 via:

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala
www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Nuvarande klinisk erfarenhet angående överdosering med enbart mirtazapin indikerar att symptomen vanligen är milda. Påverkan av centrala nervsystemet med förvirring och långvarig sedering har rapporterats tillsammans med takykardi och mild hyper- eller hypotension. 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 ska symtomatisk behandling och understöd av vitala funktioner ges. EKG-övervakning bör ske. Aktivt kol eller ventrikelsköljning ska också övervägas.

Pediatriisk population

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

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp:Psykoanaleptika, övriga antidepressiva medel, ATC-kod: N06AX11

Verkningsmekanism/farmakodynamisk effekt

Mirtazapin är en centralt verkande presynaptisk alfa₂-antagonist, som ökar den centrala noradrenerga och serotonerga neurotransmissionen. Ökningen av den serotonerga neurotransmissionen medieras specifikt via 5-HT₁-receptorer på grund av att 5-HT₂- och 5-HT₃-receptorer blockeras av mirtazapin. Båda enantiomererna av mirtazapin antas bidra till den antidepressiva effekten. S(+) enantiomeren genom att blockera alfa₂- och 5-HT₂-receptorer och R(-) enantiomeren genom att blockera 5-HT₃-receptorer.

Klinisk effekt och säkerhet

Den histamin H₁-antagonistiska effekten av mirtazapin är kopplad till de sedativa egenskaperna. Den saknar i praktiken antikolinerg aktivitet och har i terapeutiska doser endast begränsad effekt (t.ex. ortostatisk hypotension) på det kardiovaskulära systemet.

Effekten av mirtazapin på QTc-intervall utvärderades i en randomiserad placebo- och moxifloxacinkontrollerad klinisk studie hos 54 friska frivilliga personer behandlade med en normal dos på 45 mg och en supratherapeutisk dos på 75 mg. Linjär Emax-modellering tydde på att förlängning av QTc-intervaller förblev under tröskelvärde för kliniskt betydelsefull förlängning (se avsnitt 4.4).

Pediatriisk 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 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 absorberas mirtazapin snabbt och väl (biotillgänglighet $\approx 50\%$), och når maximal plasmakoncentration efter ca 2 timmar. Matintag påverkar inte farmakokinetiken av mirtazapin.

Distribution

Bindningen av mirtazapin till plasmaproteiner är ca 85 %.

Metabolism

De viktigaste vägarna för biotransformationen är demetylering och oxidation, följt av konjugering. *In vitro*-data från humana levermikrosomer indikerar att cytokrom P450-enzymerna CYP2D6 och CYP1A2 är involverade i bildningen av 8-hydroxymetaboliten av mirtazapin, medan CYP3A4 anses vara ansvarig för bildandet av N-demetyl och N-oxidmetaboliterna. Demetylmotaboliten är farmakologiskt aktiv och tycks ha samma farmakokinetiska profil som modersubstansen.

Eliminering

Mirtazapin metaboliseras i hög grad och elimineras i urin och feces inom några dagar. Halveringstiden för eliminationen är i medel 20–40 timmar. Längre halveringstider, upp till 65 timmar, har ibland observerats och kortare halveringstider har setts hos yngre män. Halveringstiden för eliminationen är tillräcklig för att rekommendera dosering en gång per dygn. Steady-state nivåer uppnås efter 3–4 dagar, och därefter sker ingen ytterligare ackumulering.

Linjäritet/icke-linjäritet

Mirtazapin har linjär farmakokinetik inom det rekommenderade dosintervallet.

Särskilda populationer

Clearance av mirtazapin kan minska som ett resultat av nedsatt njur- eller leverfunktion.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gängse studier avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet, gentoxicitet, karcinogenicitet, reproduktionseffekter och effekter på utveckling visade inte några särskilda risker för människa.

I reproduktionstoxicitetsstudier på råtta 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 minskad i överlevnad hos råtta under de tre första dagarna hos råtta.

Mirtazapin var inte genotoxisk i en serie av tester för genmutation, kromosom- och DNA-skador. Tyroideatumörer hos råtta samt hepatocellulär neoplasma hos mus sågs i carcinogenicitetsstudier anses vara artspecifika, icke-genotoxiska svar i samband med långtidsbehandling med höga doser med leverenzyminducerare.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna:

Laktosmonohydrat

Majsstärkelse

Hydroxypropylcellulosa

Låg substituerad hydroxypropylcellulosa

Magnesiumstearat

Vattenfri kolloidal kiseldioxid

Dragering:

Hypromellos

Hydroxypropylcellulosa

Titandioxid E171

15 mg tablettdragering innehåller även:

Gul järnoxid E172

30 mg tablettdragering innehåller även:

Gul järnoxid E172

Röd järnoxid E172

Svart järnoxid E172

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

Blister: 4 år.

HDPE-burk: 3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

PVC/PVdC-Aluminiumfolie blister: 28, 30, 98 eller 100 tabletter.

Vit ogenomskinlig rund HDPE-burk: 100 eller 250 tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Orion Corporation
Orionintie 1
FI-02200 Espoo
Finland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

15 mg: 49571

30 mg: 49572

45 mg: 49573

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2014-04-10

Datum för den senaste förnyelsen: 2019-03-03

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2022-06-08