

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Mirtazapine Bluefish 15 mg filmdragerade tabletter
Mirtazapine Bluefish 30 mg filmdragerade tabletter
Mirtazapine Bluefish 45 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje Mirtazapine Bluefish 15 mg filmdragerad tablett innehåller 15 mg mirtazapin.
Varje Mirtazapine Bluefish 30 mg filmdragerad tablett innehåller 30 mg mirtazapin.
Varje Mirtazapine Bluefish 45 mg filmdragerad tablett innehåller 45 mg mirtazapin.

Hjälpämne med känd effekt

Varje Mirtazapine Bluefish 15 mg filmdragerad tablett innehåller cirka 113 mg laktos (som monohydrat).
Varje Mirtazapine Bluefish 30 mg filmdragerad tablett innehåller cirka 226 mg laktos (som monohydrat).
Varje Mirtazapine Bluefish 45 mg filmdragerad tablett innehåller cirka 339 mg laktos (som monohydrat).

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett.

15 mg filmdragerad tablett:

Gula, ovala, bikonvexa, filmdragerade tabletter, präglade med "MH" på ena sidan samt "1" och "5" åtskilda av en skåra på den andra sidan, med mått på cirka 10 mm x 6 mm.
Tabletten kan delas i två lika stora doser.

30 mg filmdragerad tablett:

Rödbruna, ovala, bikonvexa, filmdragerade tabletter, präglade med "MH" på ena sidan samt "3" och "0" åtskilda av en skåra på den andra sidan, med mått på cirka 13 mm x 7 mm.
Tabletten kan delas i två lika stora doser.

45 mg tabletter:

Vita, ovala, bikonvexa, filmdragerade tabletter, präglade med "MH" på ena sidan och "45" på den andra sidan, med mått på cirka 14 mm x 8 mm.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Mirtazapine Bluefish 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.

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 noggrann övervakning för att säkerställa ett tillfredsställande och säkert terapeutiskt svar.

Nedsatt njurfunktion:

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

Nedsatt leverfunktion:

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

Pediatrisk population:

Mirtazapine Bluefish 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 Mirtazapine Bluefish lämpligt att använda en gång per dag. Det är att föredra att ta som en engångsdos till natten innan man lägger sig. Man kan också ge mirtazapin 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 med 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. Om man på grundval av kliniska behov ändå beslutar att behandla en patient under 18 år, ska 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, självsador 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 de som har en hög risk för suicidalt beteende, ska 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 minsta möjliga mängd Mirtazapine Bluefish filmdragerade tabletter, 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 de kliniska studierna 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 nödvändiga hos patienter med:

- epilepsi eller organiskt hjärnsyndrom: Även om den kliniska erfarenheten indikerar att epileptiska kramper är sällsynta vid behandling med mirtazapin, ska mirtazapin precis som andra antidepressiva läkemedel, 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.

- hjärtsjukdom, såsom överledningsrubbningar, angina pectoris och nyligen genomgången infarkt, då vanliga försiktighetsåtgärder ska vidtas och samtidig medicinering ska ges med försiktighet.
- 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.

Liksom för andra antidepressiva läkemedel, ska följande beaktas:

- Försämring av psykotiska symtom kan uppträda när man ger antidepressiva till patienter med schizofreni eller andra psykotiska sjukdomar; paranoidea tankar kan intensifieras.
- När man behandlar 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 utsättningsproblem. Majoriteten av utsättningsymtomen är milda och övergående. Bland de utsättningsymtom som har rapporterats är yrsel, agitation, ångest, huvudvärk och illamående de som rapporterats mest frekvent. Även om de har rapporterats som utsättningsymtom 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.
- Försiktighet ska iaktas till patienter med miktionsproblem såsom prostatahypertrofi och till patienter med akut glaukom med trång kammarvinkel och ökat intraokulärt tryck (även om det är liten risk att det ska uppstå problem med mirtazapin eftersom den antikolinerga aktiviteten är låg).
- Akatysi/psikomotorisk oro: Användning av antidepressiva har associerats med utveckling av akatysi, som kännetecknas av subjektivt obehag 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 iaktas 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 Mirtazapine Bluefish 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 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 serotonergt syndrom kan vara hypertermi, rigiditet, myoklonus, instabilitet av det autonoma systemet med möjliga snabba skiftningar av de vitala funktionerna, förändringar i mental status såsom förvirring, irritabilitet och extrem agitation som kan gå över i delirium och koma. Försiktighet och en ökad klinisk övervakning krävs när dessa aktiva substanser kombineras med mirtazapin. Behandlingen med mirtazapin ska avbrytas om sådana symtom uppträder och symtomatisk stödbehandling ska insättas. Biverkningsuppföljningen visar att serotoninsyndrom är sällsynt hos patienter som enbart behandlats med mirtazapin (se avsnitt 4.8).

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.

Laktos

Detta läkemedels 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). 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 egenskaperna hos bensodiazepiner och andra sedativa (de flesta antipsykosmedlen, antihistamin H1-antagonister, opiater). Man ska därför iakttä försiktighet när dessa läkemedel förskrivs samtidigt med mirtazapin.
- Mirtazapin kan potentiella den centralnervösa dämpande effekten av alkohol. Man ska därför avråda patienterna från att samtidigt använda alkoholhaltiga drycker.
- Mirtazapin i doser om 30 mg dagligen ger en liten men statistiskt signifikant ökning av INR (International Normalised Ratio) hos patienter som behandlas med warfarin. Eftersom man inte kan utesluta en större effekt av mirtazapin vid högre doser är det lämpligt 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 tvåfaldigt, som resulterar i minskning av medelkoncentrationen i plasma av mirtazapin med 60 % respektive 45 %. När karbamazepin eller en annan inducerare av levermetabolismen (t.ex. rifampicin) ges samtidigt med mirtazapin kan det bli nödvändigt att höja dosen mirtazapin. Om behandlingen avslutas kan man behöva sänka mirtazapindosen.

- Samtidig administrering av en potent CYP3A4-hämmare, ketokonazol, ökade peak plasmanivån och AUC för mirtazapin med cirka 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 %. Man ska iaktta försiktighet och dosen kan behöva minskas om mirtazapin ges samtidigt som en potent hämmare av CYP3A4, HIV-proteashämmare, azolantimykotika, 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

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 iaktas vid förskrivning till gravida kvinnor. Om Mirtazapine Bluefish 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 måste tas mot bakgrund av fördelarna med amning för barnet och fördelarna med behandling med mirtazapin för kvinnan.

Fertilitet

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

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Mirtazapine Bluefish har liten eller måttlig effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Mirtazapine Bluefish 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

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 i de randomiserade placebokontrollerade kliniska studierna (se nedan), som uppträdde hos mer än 5 % av patienterna som behandlades med mirtazapin är sömnsvårigheter, sedering, 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 studier på 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 ”okänd”.

Tabell 1. Biverkningar med mirtazapin

Organsystem	Mycket vanliga (≥1/10)	Vanliga (≥1/100, <1/10)	Mindre vanliga (≥1/1000, <1/100)	Sällsynta (≥1/10 000, <1/1000)	Okänd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
Blodet och lymfsystemet					• Benmärgs-depression (granulocytopeni, agranulocytos, aplastisk anemi och trombocytopeni) • Eosinofili
Endokrina systemet					• Felaktig sekretion av antidiuretiskt hormon • Hyperprolaktinemi (och de relaterade symtomen galaktorré och gynekomasti)
Metabolism och nutrition	• Viktökning¹ • Ökad aptit¹				• Hyponatremi

Psykiatriska tillstånd		• Onormala drömmar • Förvirring • Ångest^{2, 5} • Insomni^{3, 5}	• Mardrömmar² • Mani • Agitation² • Hallucinationer • Psykomotorisk oro (inkl. akatisi, hyperkinesi)	• Aggression	• Suicidtankar⁶ • Suicidalt beteende⁶ • Somnambulism
Centrala och perifera nervsystemet	• Trötthet^{1, 4} • Sederig^{1, 4} • Huvudvärk²	• Letargi¹ • Yrsel • Tremor • Amnesi⁷	• Paraesthesi² • Restless legs • Synkope	• Myoklonus	• Kramper (anfall) • Serotonin-syndrom • Oral parestesi • Dysartri
Blodkärl		• Ortostatisk hypotension	• Hypotension²		
Magtarmkanalen	• Muntorrhet	• Illamående³ • Diarre² • Kräkningar² • Förstoppning¹	• Oral hypoesthesi	• Pankreatit	• Ödem i munnen • Ökad salivutsöndring
Lever och gallvägar				• Förhöjda transaminaser i serum	
Hud och subkutan vävnad		• Exantern²			• Stevens Johnsons Syndrom • Bullös dermatit • Erythema multiforme • Toxisk epidermal nekrolis • Läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS)
Muskuloskeletala systemet och bindväv		• Artralgi • Myalgi • Ryggont¹			• Rabdomyolys
Njurar och urinvägar					• Urinretention
Reproduktionsorgan och bröstkörtel					• Priapism

Allmänna symtom och/eller symtom vid administrerings-stället		• Perifera ödem¹ • Trötthet			• Generella ödem • Lokala ödem
Undersökningar och provtagningar					• 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 sömnsvärigheter (som också kan vara symtom på depression) uppträda eller försämrats. Vid behandling med mirtazapin har utveckling av eller försämring av ångest och sömnsvärigheter 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 man observerat övergående stegringar i transaminaser och gamma-glutamyltransferas (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 till

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Klinisk erfarenhet angående överdosering med enbart mirtazapin indikerar att symtomen 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 allvarligare 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.

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 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 aktiviteten. S (+)-enantiomeren genom att blockera α_2 - och 5-HT₂-receptorerna och R (-)-enantiomeren genom att blockera 5-HT₃-receptorerna.

Klinisk effekt och säkerhet

Den histamin H1-antagonistiska effekten av mirtazapin är kopplad till de sedativa egenskaperna. Mirtazapin 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 moxifloxacin-kontrollerad klinisk studie hos 54 friska frivilliga personer behandlade med en regelbunden 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).

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 mirtazapin, absorberas den aktiva substansen, mirtazapin, snabbt och väl (biotillgänglighet $\approx 50\%$) och når maximal plasmakoncentration efter ca 2 timmar. Intag av föda påverkar inte farmakokinetiken för 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. Demetylmetaboliten är farmakologiskt aktiv och verkar ha samma farmakokinetiska profil som modersubstansen.

Elimination

Mirtazapin metaboliseras i hög grad och elimineras i urin och feces inom några dagar.

Den genomsnittliga halveringstiden för eliminationen är 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

Icke kliniska data visar inga särskilda risker för människa baserat på konventionella studier avseende säkerhetsfarmakologi, upprepad dostoicitet, genotoxicitet, carcinogenicitet, toxicitet avseende reproduktion och utveckling.

I reproduktionsstudier 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 reduktion i överlevnad under de tre första dagarna.

Mirtazapin var inte genotoxisk i en serie av studier med tester för genmutation, kromosom- och DNA-skada. Tyroideatumörer hos råtta samt hepatocellulär neoplasma hos mus, som sågs i karcinogenicitetsstudier, anses vara artspecifika och orsakade av en icke-genotoxisk mekanism i samband med långtidsbehandling med höga doser av leverenzyminducerare.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna

majsstärkelse

hypromellos (E 464)

magnesiumstearat

kolloidal vattenfri kiseldioxid (E 551)

laktosmonohydrat

Tablettdragering

15 mg:

hypromellos (E 464)

makrogol (E 1521)

titandioxid (E 171)

gul järnoxid (E 172)

30 mg:

hypromellos (E 464)

makrogol (E 1521)

titandioxid (E 171)

gul järnoxid (E 172)

röd järnoxid (E 172)

45 mg:

hypromellos (E 464)

makrogol (E 1521)
titandioxid (E 171)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

2 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Mirtazapine Bluefish 15 mg, 30 mg och 45 mg filmdragerade tabletter tillhandahålls i Al/PVC(vit, ogenomskinlig)-blister.

Al/PVC(vit, ogenomskinlig)-blister
28, 30 och 100 tabletter

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktión

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Bluefish Pharmaceuticals AB
Box 49013
100 28 Stockholm
Sverige

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

15 mg: 64541
30 mg: 64542
45 mg: 64543

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

2024-04-11

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2024-04-11