

PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Mirtazapin Hexal 30 mg tabletter, filmdrasjerte
Mirtazapin Hexal 45 mg tabletter, filmdrasjerte

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 30 mg mirtazapin.

Hjelpestoffer med kjent effekt

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 188,1 mg laktose (som monohydrat).

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 45 mg mirtazapin.

Hjelpestoffer med kjent effekt

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 282,15 mg laktose (som monohydrat).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert.

30 mg filmdrasjert tablett:

Beige, filmdrasjert, rund, bikonveks tablett med delestrek på den ene siden.

Tabletten kan deles i to like doser.

45 mg filmdrasjert tablett:

Hvit, filmdrasjert, rund, bikonveks tablett.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1. Indikasjoner

Mirtazapin Hexal er indisert til voksne for behandling av depressive episoder.

4.2. Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Voksne

Den effektive daglige dosen er vanligvis mellom 15 og 45 mg. Startdosen er 15 eller 30 mg.

Mirtazapin begynner vanligvis å gi effekt etter 1-2 ukers behandling. Behandling med en adekvat dose bør resultere i positiv respons innen 2-4 uker. Hvis responsen er utilstrekkelig, kan dosen økes opp til den maksimale dosen. Hvis det ikke er respons innen ytterligere 2-4 uker bør behandlingen stoppes.

Depressive pasienter bør behandles over en tilstrekkelig periode på minst 6 måneder for å sikre at de er symptomfrie.

Det anbefales å avslutte behandlingen med mirtazapin gradvis for å unngå seponeringssymptomer (se pkt. 4.4).

Eldre

Den anbefalte dosen er den samme som for voksne. Hos eldre bør doseøkning skje under nøye oppfølging for å oppnå tilfredsstillende og sikker respons.

Nedsatt nyrefunksjon

Clearance av mirtazapin kan være nedsatt hos pasienter med moderat til alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance <40 ml/min.). Dette bør tas i betraktning når Mirtazapin Hexal forskrives til denne kategori pasienter (se pkt. 4.4).

Nedsatt leverfunksjon

Clearance av mirtazapin kan være nedsatt hos pasienter med nedsatt leverfunksjon. Dette bør tas i betraktning når Mirtazapin Hexal forskrives til denne kategori pasienter, særlig ved alvorlig nedsatt leverfunksjon, da pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon ikke er blitt undersøkt (se pkt. 4.4).

Pediatrik populasjon

Mirtazapin Hexal skal ikke brukes hos barn og ungdom under 18 år fordi effekt ikke ble vist i to kliniske korttidsstudier (se pkt. 5.1) og pga sikkerhetshensyn (se pkt. 4.4, 4.8 og 5.1).

Administrasjonsmåte

Mirtazapin Hexal har en halveringstid på 20-40 timer og Mirtazapin Hexal egner seg derfor for dosering en gang pr. dag. Den bør fortrinnsvis tas som en enkeltdose om kvelden før sengetid. Mirtazapin Hexal kan også gis i to oppdelte doser (en gang om morgenen og en gang om kvelden, den høyeste dosen bør tas om kvelden). Tablettene skal tas peroralt med væske, og svelges uten å tygges.

4.3. Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1. Samtidig bruk av mirtazapin med MAO-hemmere (se pkt. 4.5).

4.4. Advarsler og forsiktighetsregler

Pediatrik populasjon

Mirtazapin Hexal skal ikke brukes til behandling av barn og ungdom under 18 år. Suicidrelatert oppførsel (suicidforsøk og suicidale tanker), og fiendtlighet (særlig aggresjon, opposisjonell atferd og sinne), er oftere sett i kliniske studier hos barn og ungdom behandlet med antidepressiva sammenlignet med de som fikk placebo. Dersom man ut fra et klinisk behov likevel bestemmer seg for å behandle, bør pasienten overvåkes nøye med hensyn på suicidale symptomer. I tillegg mangler langtids sikkerhetsdata hos barn og ungdom med hensyn til vekst, modning samt kognitiv- og atferdsutvikling.

Alvorlige kutane hudbivirkninger

Alvorlige kutane hudbivirkninger (SCARs) inkludert Stevens-Johnsons syndrom (SJS), toksisk epidermal nekrolyse (TEN), legemiddelindusert utslett med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS), bulløs dermatitt og erythema multiforme, som kan være livstruende eller dødelig, er rapportert i forbindelse med Mirtazapin Hexal behandling.

Hvis tegn og symptomer på disse reaksjonene oppstår, skal Mirtazapin Hexal seponeres umiddelbart. Hvis pasienten har utviklet en av disse reaksjonene ved bruk av Mirtazapin Hexal, skal ikke behandling med Mirtazapin Hexal restartes hos denne pasienten på noe tidspunkt.

Suicid/suicidale tanker eller klinisk forverring

Depresjon assosieres med en økt risiko for suicidale tanker, selvskade og suicid (suicidrelaterte hendelser). Denne risikoen vedvarer inntil signifikant remisjon inntreffer. Det kan hende at bedring ikke inntreffer de første få ukene eller mer av behandlingen. Pasienter bør derfor overvåkes nøye inntil slik bedring inntreffer. Det er en generell klinisk erfaring at risikoen for suicid kan øke i de tidlige stadiene av bedringen.

Pasienter med suicidrelaterte hendelser i anamnesen eller de som viser en signifikant grad av suicidale forestillinger før behandlingen starter, er kjent for å ha større risiko for suicidale tanker eller suicidforsøk, og bør få omhyggelig overvåking under behandlingen. En meta-analyse av placebokontrollerte kliniske studier med antidepressiva hos voksne pasienter med psykiske lidelser viste en økt risiko for suicidal atferd med antidepressiva sammenlignet med placebo hos pasienter under 25 år.

Tett tilsyn med pasienter, særlig de med høy risiko, bør ledsage behandling med antidepressiva, særlig i behandlingens tidlige fase og etter doseendringer. Pasienter (og pasientenes pårørende) bør varsles om nødvendigheten av å overvåke for enhver klinisk forverring, suicidal atferd eller suicidale tanker og uvanlige endringer i oppførsel, og å søke medisinsk råd umiddelbart dersom disse symptomene viser seg.

Med hensyn til muligheten for suicid, spesielt i begynnelsen av behandlingen, bør bare færrest mulig antall Mirtazapin Hexal tabletter utleveres til pasienten for å redusere risikoen for overdose, til det beste for pasienten

Benmargsdepresjon

Benmargsdepresjon, vanligvis i form av granulocytopeni eller agranulocytose, har vært rapportert under behandling med mirtazapin. Reversibel agranulocytose har vært rapportert som en sjelden hendelse i kliniske studier med mirtazapin. I perioden etter markedsføring av mirtazapin har svært sjeldne tilfeller av agranulocytose vært rapportert, for det meste reversible, men i noen tilfeller fatale. Fatale tilfeller gjaldt for det meste pasienter over 65 år. Legen bør være på vakt for symptomer som feber, sår hals, stomatitt eller andre tegn på infeksjon. Hvis slike symptomer opptrer, bør behandlingen stoppes og telling av blodceller foretas.

Gulsott

Behandlingen må avbrytes hvis gulsott oppstår.

Tilstander der det er nødvendig med oppfølging

Forsiktig dosering, så vel som tett og regelmessig oppfølging er påkrevet hos pasienter med:

- Epilepsi og organisk hjernesyndrom: Skjønt klinisk erfaring tyder på at epileptiske anfall sjelden inntreffer under behandling med mirtazapin, slik det gjør med andre antidepressiva, bør Mirtazapin Hexal, startes med forsiktighet hos pasienter med anfall i anamnesen. Behandlingen bør seponeres hos enhver pasient som utvikler anfall, eller der anfallsfrekvensen øker.
- Nedsatt leverfunksjon: Etter en enkelt dose med 15 mg mirtazapin peroralt var clearance av mirtazapin redusert med ca. 35 % hos pasienter med mild og moderat nedsatt leverfunksjon sammenliknet med personer med normal leverfunksjon. Gjennomsnittlig plasmakonsentrasjon av mirtazapin var økt med ca. 55 %.
- Nedsatt nyrefunksjon: Etter en enkelt dose med 15 mg mirtazapin peroralt hos pasienter med moderat (kreatininclearance <40 ml/min) og alvorlig (kreatininclearance ≤ 10 ml/min) nedsatt nyrefunksjon var clearance av mirtazapin redusert med henholdsvis ca. 30 % og 50 %, sammenliknet med friske personer. Gjennomsnittlig plasmakonsentrasjon av mirtazapin var økt med henholdsvis ca. 55 % og 115 %. Ingen signifikante forskjeller ble funnet hos pasienter med svakt nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance <80 ml/min) sammenliknet med kontrollgruppen.
- Hjertelidelser som ledningsforstyrrelser, angina pectoris og nylig gjennomgått hjerteinfarkt, der vanlige forholdsregler bør tas, og samtidig medisinerings administreres med forsiktighet.
- Lavt blodtrykk.
- Diabetes mellitus: Hos pasienter med diabetes kan antidepressiva endre glykemisk kontroll. Dosejustering av insulin og/eller orale blodglukosesenkende midler kan være nødvendig og nøye overvåking anbefales.

Som for andre antidepressiva bør det tas hensyn til følgende:

- Forverring av psykotiske symptomer kan opptre når antidepressiva gis til pasienter med schizofreni eller andre psykotiske forstyrrelser. Paranoide tanker kan bli forsterket.

- Når den depressive fase i bipolar lidelse behandles, kan den omdannes til den maniske fasen. Pasienter med mani/hypomani i anamnesen bør overvåkes nøye. Mirtazapin bør seponeres hos enhver pasient som går inn i en manisk fase.
- Selv om Mirtazapin Hexal ikke er vanedannende, viser erfaring etter markedsføring at brå seponering av behandlingen etter lang tids administrering noen ganger kan gi seponeringssymptomer. De fleste seponeringsreaksjonene er milde og går over av seg selv. Blant de ulike seponeringssymptomene som har vært rapportert, har svimmelhet, agitasjon, angst, hodepine og kvalme vært de hyppigste. Selv om de har blitt rapportert som seponeringssymptomer, bør det anskueliggjøres at disse symptomene kan ha sammenheng med underliggende sykdom. Som det tilrådes i punkt 4.2, er det anbefalt at behandling med mirtazapin avsluttes gradvis.
- Forsiktighet bør utvises hos pasienter med miksjonsforstyrrelser, f.eks. prostatahypertrofi og hos pasienter med akutt trangvinklet glaukom og økt intraokulært trykk (skjønt problemer er lite sannsynlig fordi Mirtazapin Hexal har svært liten antikolinerg effekt).
- Akatisi/psykomotorisk uro: Bruken av antidepressiva er blitt forbundet med utviklingen av akatisi, som kjennetegnes ved en subjektiv ubehagelig eller forstyrrende uro og behov for bevegelse, ofte fulgt av en manglende evne til å sitte eller stå stille. Dette vil mest sannsynlig forekomme i løpet av de første behandlingsukene. Hos pasienter som utvikler disse symptomene kan doseøkning være skadelig.
- Tilfeller med QT-forlengelse, Torsades de Pointes, ventrikulær takykardi og plutselig død er blitt rapportert ved bruk av mirtazapin etter markedsføring. Majoriteten av rapportene var assosiert med overdose eller med andre risikofaktorer for QT-forlengelse hos pasienten, inkludert samtidig bruk av legemidler som gir QTc-forlengelse (se pkt. 4.5 og pkt. 4.9). Forsiktighet bør utvises når Mirtazapin Hexal forskrives til pasienter med kjent kardiovaskulær sykdom eller en familiehistorie med QT-forlengelse, og ved samtidig bruk av andre legemidler som man tror forlenger QTc-intervallet.

Hyponatremi

Hyponatremi som mest sannsynlig skyldes unormal antidiuretisk hormonsekresjon er blitt rapportert svært sjeldent ved bruk av mirtazapin. Forsiktighet anbefales hos risikopasienter slik som eldre pasienter eller hos pasienter som samtidig behandles med andre legemidler som forårsaker hyponatremi.

Serotonergt syndrom

Interaksjon med serotonerge legemidler: Serotonergt syndrom kan forekomme når selektive serotoninreopptakshemmere (SSRI'er) blir gitt i kombinasjon med andre serotonerge virkestoffer (se pkt. 4.5). Symptomer på serotonergt syndrom kan være hypertermi, stivhet, myoklonus, autonom instabilitet med mulige raske svingninger i vitale tegn, endringer i mental status som inkluderer forvirring, irritabilitet og ekstrem agitasjon som utvikler seg til delirium og koma. Forsiktighet bør utvises og en tettere medisinsk oppfølging er nødvendig når disse virkestoffene gis i kombinasjon med mirtazapin. Behandling med mirtazapin bør seponeres dersom slike hendelser opptrer og hensiktsmessig behandling av symptomene igangsettes. Erfaring etter markedsføring viser at serotonergt syndrom forekommer svært sjelden hos pasienter som behandles med Mirtazapin Hexal alene (se pkt. 4.8).

Eldre

Eldre personer er ofte mer følsomme, spesielt med hensyn til bivirkninger av antidepressiva. I kliniske studier med mirtazapin har ikke bivirkninger vært rapportert hyppigere hos eldre pasienter enn i andre aldersgrupper.

Mirtazapin Hexal inneholder laktose

Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, total laktasemangel eller glukose-galaktose malabsorpsjon bør ikke ta dette legemidlet.

4.5. Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Farmakodynamiske interaksjoner

- Mirtazapin bør ikke gis samtidig med MAO-hemmere, eller innen to uker etter avsluttet behandling med MAO-hemmer. I motsatt tilfelle bør det gå omtrent to uker før pasienter behandlet med mirtazapin skal behandles med MAO-hemmere (se pkt. 4.3).
I tillegg kan, som med SSRIer, samtidig administrering med andre serotonerge aktive substanser (L-tryptofan, triptaner, tramadol, linezolid, metylenblått, SSRIer, venlafaksin, litium og preparater med Johannesurt – *Hypericum perforatum*) føre til en forkomst av serotoninassosierte effekter (serotonergt syndrom: se pkt. 4.4). Forsiktighet bør tilrådes og en tettere klinisk overvåking er nødvendig når disse aktive substansene kombineres med mirtazapin.
- Mirtazapin kan øke den sederende effekten av benzodiazepiner og andre sedativa (merk de fleste antipsykotika, antihistamin H₁ antagonister, opioider). Forsiktighet må utvises når disse legemidlene forskrives sammen med mirtazapin.
- Mirtazapin kan øke alkohols dempende effekt på CNS. Pasienter bør derfor rådes til å unngå alkoholholdige drikkevarer mens de bruker mirtazapin.
- Mirtazapin i en dose på 30 mg én gang daglig forårsaket en liten men statistisk signifikant økning i INR hos personer som ble behandlet med warfarin. Ved høyere doser med mirtazapin kan man ikke utelukke en mer uttalt effekt. Det anbefales derfor å overvåke INR i tilfeller der behandling med warfarin gis samtidig med mirtazapin.
- Risikoen for QT-forlengelse og/eller ventrikulær arytmi (f.eks. Torsades de Pointes) kan øke ved samtidig bruk av legemidler som forlenger QTc-intervallet (f.eks. noen antipsykotika og antibiotika).

Farmakokinetiske interaksjoner

- Karbamazepin og fenytoin, som virker induserende på CYP3A4, økte clearance av mirtazapin til det dobbelte, noe som resulterte i en nedgang i gjennomsnittlig plasmakonsentrasjon med henholdsvis 60 % og 45 %. Når karbamazepin eller en annen substans som induserer levermetabolisme (slik som rifampicin) blir gitt samtidig med mirtazapin, kan det være nødvendig å øke mirtazapindosen. Hvis behandling med et slikt legemiddel blir stanset, kan det være nødvendig å redusere mirtazapindosen.
- Samtidig administrering av den potente CYP3A4-hemmeren ketokonazol økte maksimale plasmanivåer og AUC for mirtazapin med henholdsvis ca 40 % og 50 %.
- Når cimetidin (svak hemmer av CYP1A2, CYP2D6 og CYP3A4) administreres samtidig med mirtazapin kan gjennomsnittlig plasmakonsentrasjon av mirtazapin øke med mer enn 50 %. Forsiktighet må utvises og dosen må kanskje reduseres når potente CYP3A4-hemmere, HIV-proteasehemmere, antimykotika av typen azolderivater, erytromycin, cimetidin eller nefazodon administreres samtidig med mirtazapin.
- Interaksjonsstudier indikerer ingen relevant farmakokinetisk effekt ved samtidig administrering av mirtazapin med paroksetin, amitriptylin, risperidon eller litium.

Pediatrisk populasjon

Interaksjonsstudier har kun blitt utført hos voksne.

4.6. Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Begrensede data på bruk av mirtazapin hos gravide kvinner indikerer ikke en økt risiko for misdannelser. Dyrestudier har ikke vist noen teratogene effekter av klinisk relevans, imidlertid har utviklingsmessig toksisitet vært observert (se pkt. 5.3).

Epidemiologiske data kan tyde på at bruk av SSRI-preparater under graviditet, spesielt sent i graviditeten, kan øke risikoen for vedvarende pulmonal hypertensjon hos nyfødte (PPHN). Selv om ingen studier har undersøkt sammenhengen mellom PPHN og mirtazapinbehandling, kan en mulig økt risiko ikke utelukkes ved behandling med mirtazapin med tanke på den beslektede virkningsmekanismen (økning av serotoninkonsentrasjonen).

Forsiktighet bør utvises ved forskrivning til gravide kvinner. Dersom Mirtazapin Hexal brukes fram til, eller kort før fødselen, anbefales postnatal oppfølging av det nyfødte barnet for å bedømme eventuelle avvenningssymptomer.

Amming

Dyrestudier og begrensede humandata viser at mirtazapin bare skilles ut i brystmelken i svært små mengder. En avgjørelse om hvorvidt man skal fortsette/avbryte amming eller fortsette/avbryte behandling med Mirtazapin Hexal bør tas på bakgrunn av fordelene barnet har av å få brystmelk og fordelene kvinnen har av behandlingen med Mirtazapin Hexal.

Fertilitet

Prekliniske reproduktive toksisitetstudier i dyr viste ingen virkning på fertilitet.

4.7. Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Mirtazapin Hexal har liten eller moderat påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Mirtazapin Hexal kan svekke konsentrasjon og oppmerksomhet (særlig i den innledende fase av behandlingen). Pasienter bør unngå å utføre potensielt farlige oppgaver som krever oppmerksomhet og god konsentrasjon, som å kjøre bil eller betjene maskiner, hvis de føler seg påvirket.

4.8. Bivirkninger

Hos deprimerte pasienter opptrer en rekke symptomer som kan assosieres med selve sykdommen. Det er derfor av og til vanskelig å skille mellom hvilke symptomer som skyldes sykdommen og hvilke som er et resultat av Mirtazapin Hexal-behandlingen.

De vanligst rapporterte bivirkningene, som forekom hos mer enn 5 % av pasientene som ble behandlet med Mirtazapin Hexal i randomiserte placebokontrollerte studier (se nedenfor), er søvnighet, sedasjon, munntørrehet, vektøkning, økt appetitt, svimmelhet og utmattelse.

Alvorlige kutane hudbivirkninger (SCARs), inkludert Stevens-Johnsons syndrom (SJS), toksisk epidermal nekrolyse (TEN), legemiddelindusert utslett med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS), bulløs dermatitt og erythema multiforme er rapportert i forbindelse med Mirtazapin Hexal behandling (se pkt. 4.4).

Alle randomiserte placebokontrollerte studier på pasienter (inkludert andre indikasjoner enn alvorlig depressiv sykdom), er blitt evaluert med hensyn på bivirkninger av mirtazapin. Metaanalysen dreide seg om 20 studier med en planlagt behandlingsvarighet opp til 12 uker, med 1501 pasienter (134 menneskeår) som fikk mirtazapin-doser opp til 60 mg og 850 pasienter (79 menneskeår) som fikk placebo. Forlengelsesfaser av disse studiene har blitt utelukket for å bevare sammenlignbarheten med placebobehandling.

Tabell 1 viser den kategoriserte insidensen av bivirkninger som forekom statistisk signifikant hyppigere under behandling med mirtazapin enn med placebo i kliniske studier, med tillegg av bivirkninger som er rapportert spontant. Frekvensen av bivirkninger fra spontanrapportering er basert på rapporteringsraten av disse hendelsene i de kliniske studiene. Frekvensen av bivirkninger fra spontanrapportering, der tilsvarende hendelser ikke ble observert med mirtazapin i de randomiserte placebokontrollerte studiene på pasienter, er klassifisert som "ikke kjent".

Tabell 1. Bivirkninger knyttet til bruk av Mirtazapin Hexal

Organklassesys tem	Svært vanlige (≥1/10)	Vanlige (≥1/100 til <1/10)	Mindre vanlige (≥1/1000 til <1/100)	Sjeldne (≥1/10 000 til <1/1000)	Ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data)
-----------------------	--------------------------	----------------------------------	---	---------------------------------------	--

Sykdommer i blod og lymfatiske organer					Benmargs-depresjon (granulocytopeni, agranulocytose, aplastisk anemi trombo-cytopeni), eosinofili
Endokrine sykdommer					Unormal sekresjon av antidiuretisk hormon, hyperprolaktinemi (og relaterte symptomer galaktoré og gynekomasti)
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Økt appetitt ¹ , vektøkning ¹				Hyponatremi
Psykiatriske lidelser		Unormale drømmer, forvirring, angst ^{2, 5} , søvnløshet ^{3, 5}	Mareritt ² , mani, agitasjon ² , hallusinasjoner, psykomotorisk uro (inkl. akatisi, hyperkinesi)	Aggresjon	Suicidale tanker ⁶ , suicidal oppførsel ⁶ , somnambulisme
Nevrologiske sykdommer	Søvnighet ^{1, 4} , sedasjon ^{1, 4} , hodepine ²	Letargi ¹ , svimmelhet, tremor, amnesi ⁷	Parestesier ² , restless legs”, synkope	Myoklonus	Kramper (insulter), serotonergt syndrom, oral parestesi, dysartri
Karsykdommer		Ortostatisk hypotensjon	Hypotensjon ²		
Gastrointestinale sykdommer	Tørr munn	Kvalme ³ , diaré ² , oppkast ² , forstoppelse ¹	Oral hypoestesi	Pankreatitt	odem i munnen, økt spyttproduksjon
Sykdommer i lever og galleveier				Forhøyet serum transaminase-aktivitet	
Hud- og underhudssykdommer		Eksantem ²			Steven-Johnsons syndrom, bulløs dermatitt (Dermatitis bullous), erythema multiforme, toksisk epidermal nekrolyse, legemiddelindusert utslett med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS)

Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett		Artralgi, myalgi, rygg-smerter ¹			Rabdomyolyse
Sykdommer i nyre og urinveier					Urinretensjon
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjons-stedet		Perifert ødem ¹ , tretthet			Generalisert ødem, lokalt ødem
Undersøkelser					Forhøyet kreatininkinase

¹ I kliniske utprøvinger forekom disse bivirkningene statistisk signifikant hyppigere under behandling med mirtazapin enn med placebo.

² I kliniske utprøvinger forekom disse bivirkningene hyppigere under behandling med placebo enn med mirtazapin, men ikke statistisk signifikant hyppigere.

³ I kliniske utprøvinger forekom disse bivirkningene statistisk signifikant hyppigere under behandling med placebo enn med mirtazapin.

⁴ N.B. dosereduksjon fører vanligvis ikke til mindre søvnighet/sedasjon, men kan skade den antidepressive effekten.

⁵ Under behandling med antidepressiva i alminnelighet kan angst og søvnløshet (som kan være symptomer på depresjon) utvikle seg eller forsterkes. Under behandling med mirtazapin har utvikling eller forverring av angst og søvnløshet vært rapportert.

⁶ Tilfeller av suicidale tanker og suicidal oppførsel er rapportert under behandling med mirtazapin eller snart etter avsluttet behandling (se pkt. 4.4).

⁷ Bedring i de fleste tilfeller ved seponering av legemidlet.

I laboratorieprøver i kliniske utprøvinger har forbigående økning i transaminaser og gammaglutamyltransferase vært observert (imidlertid har tilhørende bivirkninger ikke vært rapportert statistisk signifikant hyppigere med mirtazapin enn med placebo).

Pediatrisk populasjon

Følgende bivirkninger ble sett ofte i kliniske studier med barn: Vektøkning, urtikaria og hypertriglyseridemi (se også pkt. 5.1).

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9. Overdosering

Nåværende erfaring med overdosering av Mirtazapin Hexal alene indikerer at symptomene vanligvis er milde. Dempet aktivitet av sentralnervesystemet med desorientering og forlenget sedasjon har vært rapportert sammen med takykardi og mild hyper- eller hypotensjon. Imidlertid er det en mulighet for mer alvorlige utfall (inkludert fatale tilfeller) ved doser som er mye høyere enn den terapeutiske dosen,

spesielt ved blandede overdoser. I disse tilfellene har også QT-forlengelse og Torsade de Pointes blitt rapportert.

Tilfeller av overdose bør få nødvendig symptomatisk og støttende behandling for vitale funksjoner. EKG-monitorering skal også foretas. Aktivt kull eller mageskylling bør også overveies.

Pediatrisk populasjon

De hensiktsmessige tiltakene som er beskrevet for voksne skal også settes i gang ved overdose hos barn.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1. Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Andre antidepressiva, ATC-kode: N06AX11

Virkningsmekanisme/farmakodynamiske effekter

Mirtazapin er en sentralt aktiv presynaptisk α_2 -antagonist, som øker sentral noradrenerg og serotonerg neurotransmisjon. Den økte serotonerge neurotransmisjonen er spesifikt mediert via 5-HT₁ reseptorer ettersom 5-HT₂ og 5-HT₃ reseptorene blokkeres av mirtazapin. Begge enantiomerene av mirtazapin antas å bidra til den antidepressive effekten, S(+) enantiomeren ved å blokkere α_2 og 5-HT₂ reseptorer og R(-) enantiomeren ved å blokkere 5-HT₃ reseptorer.

Klinisk effekt og sikkerhet

Den histamin H₁-antagonistiske effekten til mirtazapin assosieres med preparatets sederende egenskaper. Det har praktisk talt ingen antikolinerg aktivitet og, ved terapeutiske doser har det kun begrenset effekt på det kardiovaskulære systemet (f.eks. ortostatisk hypotensjon).

Pediatrisk populasjon

To randomiserte, dobbeltblinde, placebokontrollerte studier på barn i alderen 7-18 år med alvorlig depresjon (MDD) (n=259) som brukte en fleksibel dosering de første 4 ukene (15–45 mg) og deretter en fast dose (15, 30, 45 mg) i 4 uker viste ingen signifikant forskjell mellom mirtazapin og placebo på det primære og alle sekundære endepunkter. Signifikant vektøkning ($\geq 7\%$) ble sett hos 48,8 % av de mirtazapinbehandlede pasientene sammenlignet med 5,7 % i placeboarmen. Urtikaria (11,8 % vs. 6,8 %) og hypertriglyseridemi (2,9 % vs. 0 %) ble også sett ofte.

5.2. Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Etter peroral administrering av mirtazapin absorberes virkestoffet mirtazapin raskt og godt (biotilgjengelighet $\approx 50\%$) og når maksimal plasmakonsentrasjon etter ca. 2 timer. Matinntak har ingen påvirkning på mirtazapins farmakokinetikk.

Distribusjon

Proteinbindingsgraden er ca. 85 %.

Biotransformasjon

Biotransformasjon skjer hovedsakelig ved demetylering og oksidasjon, fulgt av konjugering. In vitro-data fra humane levermikrosomer indikerer at cytokrom P450 enzymene CYP2D6 og CYP1A2 er involvert i dannelsen av 8-hydroksymetabolitten til mirtazapin, mens CYP3A4 er antatt å være ansvarlig for dannelsen av N-demetyl- og N-oksidadmetabolittene. Demetylmetabolitten er farmakologisk aktiv og ser ut til å ha den samme farmakokinetiske profilen som modersubstansen.

Eliminasjon

Mirtazapin metaboliseres i høy grad og elimineres via urin og feces i løpet av få dager. Den gjennomsnittlige halveringstiden er 20-40 timer, lengre halveringstider, opp til 65 timer, har av og til vært observert. Kortere halveringstid er sett hos unge menn.

Halveringstiden for eliminering er tilstrekkelig til å rettferdiggjøre dosering én gang daglig. "Steady state" nås etter 3-4 dager, etter dette er det ingen ytterligere akkumulering.

Linearitet/ikke-linearitet

Mirtazapin har lineær farmakokinetikk ved anbefalt dosering.

Spesielle populasjoner

Clearance av mirtazapin kan være redusert ved nedsatt nyre- eller leverfunksjon.

5.3. Prekliniske sikkerhetsdata

Ikke kliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, toksisitetstester ved gjentatt dosering eller gentoksisitet karsinogen potensial eller reproduksjons- og utviklingstoksitet.

I reproduksjonstoksitetsstudier på rotter og kaniner ble ingen teratogene effekter observert. Ved dobbelt systemisk eksponering sammenlignet med maksimal terapeutisk eksponering hos mennesker, var det en økning i postimplantasjonstap, nedgang i fødselsvekt for ungene, og reduksjon i ungenes overlevelse i løpet av de første tre dagene med diegiving hos rotter.

Mirtazapin var ikke gentoksisisk i en serie tester på genmutasjon og kromosom og DNA-skade. Svulster i tyroidea som ble funnet i en karsinogenitetsstudie på rotter, og neoplasmer i leverceller som ble funnet i en karsinogenitetsstudie på mus, antas å være artsspesifikke, ikke gentoksiske responser som assosieres med langtidsbehandling med høye doser av leverenzyminduserende substanser.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1. Hjelpetoffer

Mirtazapin Hexal 30 mg, 45 mg filmdrasjerte tabletter:

Kjerne:

Laktosemonohydrat

Maisstivelse

Hydroksypropylcellulose

Kolloidal vannfri silika

Magnesiumstearat

30 mg filmdrasjerte tabletter:

Drasjering:

Hypromellose

Makrogol 8000

Titandioksid (E171)

Gul jernoksid (E172)

Rød jernoksid (E172)

Svart jernoksid (E172)

45 mg filmdrasjerte tabletter:

Drasjering:

Hypromellose

Makrogol 8000

Titandioksid (E171)

6.2. Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3. Holdbarhet

42 måneder.

6.4. Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5. Emballasje (type og innhold)

Filmdrasjerte tabletter er pakket i ugjennomsiktig/hvit PVC/PVDC/aluminium blisterpakning og lagt i en eske.

Pakningsstørrelser: 6, 10, 14, 18, 20, 28, 30, 48, 50, 56, 60, 70, 90, 96, 100, 30x1, 50x1, 100x1 filmdrasjerte tabletter

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6. Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

HEXAL A/S
Edvard Thomsens Vej 14,
2300 København S
Danmark

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

30 mg: 04-2593

45 mg: 04-2594

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 27.08.2004

Dato for siste fornyelse: 06.11.2008

10. OPPDATERINGSDATO

18.12.2020