

1. LEGEMIDLETS NAVN

Mianserin Viatris 10 mg filmdrasjerte tabletter
Mianserin Viatris 30 mg filmdrasjerte tabletter
Mianserin Viatris 60 mg filmdrasjerte tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

10 mg filmdrasjerte tabletter

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 10 mg mianserin (som hydroklorid).

30 mg filmdrasjerte tabletter

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 30 mg mianserin (som hydroklorid).

60 mg filmdrasjerte tabletter

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 60 mg mianserin (som hydroklorid).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert.

Tablettene på 60 mg har delestrek.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Endogene depresjoner av uni- og bipolar type. Forsøksvis ved reaktive, nevrotiske og symptomatiske depresjoner som ikke har reagert tilfredsstillende på annen behandling.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Barn og ungdom under 18 år

Sikkerhet og effekt av mianserin til behandling av barn og ungdom under 18 år med depresjon er ikke fastslått i placebokontrollerte studier og kan ikke ekstrapoleres fra data hos voksne. Mianserin Viatris bør derfor ikke brukes av barn og ungdom under 18 år (se pkt. 4.4).

Voksne

Doseringen er individuell. Initialt anbefales 30 mg daglig. Dosen kan økes gradvis med noen få dagers mellomrom til optimal klinisk respons er oppnådd. Effektiv dose ligger normalt mellom 30 mg og 90 mg. Doser opptil 150 mg daglig kan forsøkes.

Eldre

Doseringen er individuell. Den initiale dose bør ikke overskride 30 mg. Dosen kan økes gradvis med noen få dagers mellomrom. En lavere vedlikeholdsdose enn for yngre voksne kan være tilstrekkelig for å oppnå tilfredsstillende klinisk respons.

Administrasjonsmåte

Døgndosen anbefales gitt som én enkelt dose ved sengetid med tanke på effekten på søvnen, men kan om nødvendig deles opp i flere daglige doser.

Mianserin har vond smak, tablettene bør derfor svelges hele med litt vann. Tablettene på 60 mg har delestrek og kan derfor deles, men bør ikke tygges.

Behandling med adekvat dosering bør føre til positiv respons innen 2-4 uker. Dosen bør økes dersom responsen er utilstrekkelig. Dersom det ikke er respons etter ytterligere 2-4 uker bør behandlingen seponeres.

Det anbefales å opprettholde den antidepressive behandlingen i 4-6 måneder etter at klinisk bedring er oppnådd.

4.3 Kontraindikasjoner

- Manier.
- Alvorlig leversykdom
- Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt 6.1.
- Samtidig bruk av mianserin med monoaminoksidase (MAO)-hemmere (se pkt. 4.5).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

- **Bruk hos barn og ungdom under 18 år**

Mianserin Viatris bør ikke brukes til behandling av barn og ungdom under 18 år.

Selvmondsrelatert oppførsel (selvmordsforsøk og selvmordstanker), og fiendtlighet (særlig aggresjon, opposisjonell adferd og sinne) er sett oftere 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 foreligger det ikke langtids sikkerhetsdata hos barn og unge med hensyn til vekst, modning samt kognitiv- og adferdsutvikling.

- **Selv mord/selv mordstanker eller klinisk forverring**

Depresjon er assosiert med en økt risiko for selvmordstanker, selvskading og selvmord (selvmordsrelaterte hendelser). Denne risikoen vedvarer til det oppnås signifikant bedring. Siden bedring ikke alltid oppstår i løpet av de første ukene av behandlingen, bør pasienter følges opp nøye inntil bedring inntreffer. Generell klinisk erfaring viser at risikoen for selvmord kan øke i de første fasene av bedringen.

Det er kjent at pasienter med en historie med selvmordsrelaterte hendelser eller som har betydelig grad av selvmordstanker før oppstart av behandlingen, har en større risiko for selvmordstanker og selvmordsforsøk. Disse pasientene bør derfor følges nøye under behandlingen. En meta-analyse av placebokontrollerte kliniske forsøk på voksne pasienter med psykiatriske lidelser, viste en økt risiko for suicidal adferd ved behandling med antidepressiva sammenlignet med placebo for pasienter yngre enn 25 år. Behandlingen av pasienter, særlig de med høy risiko, bør ledsages av nøye oppfølging, spesielt tidlig i behandlingen og ved doseendringer. Pasienter (og pårørende) bør oppfordres til å være oppmerksomme på klinisk forverring, selvmordsrelatert adferd eller selvmordstanker, samt uvanlige endringer i oppførsel, og til å kontakte medisinsk hjelp omgående dersom disse symptomene oppstår.

Med hensyn til risikoen for selvmord, spesielt ved starten av behandlingen, bør kun et begrenset antall Mianserin Viatris-tabletter gis til pasienten.

- Benmargsdepresjon, vanligvis i form av granulocytopeni eller agranulocytose er rapportert under behandling med mianserin. Slike tilstander har vanligvis opptrådt etter 4-6 ukers behandling og har som regel vært reversible ved seponering. Dette har vært observert i alle aldersgrupper, men synes

å være mest vanlig hos eldre. Hvis en pasient får feber, sår hals, stomatitt eller andre tegn på infeksjon, skal behandlingen avbrytes og telling av alle typer blodceller foretas.

- Som andre antidepressiva kan mianserin fremskynde hypomani hos disponerte personer med bipolar sykdom. I slike tilfeller skal behandling med mianserin avbrytes.
- Under behandling av pasienter med diabetes eller hjertesykdom, nedsatt lever- eller nyrefunksjon, bør vanlige forsiktighetsregler følges og dosering av annen samtidig behandling holdes under løpende vurdering.
- QT-forlengelse og ventrikulære arytmier (inkludert torsades de pointes) er rapportert etter markedsføring av mianserin (se pkt. 4.8). Mianserin skal brukes med forsiktighet hos pasienter med risikofaktorer for forlengelse av QT/torsades de pointes, inkludert medfødt lang QT-tid-syndrom, alder over 65 år, kvinnelig kjønn, strukturell hjertesykdom/venstre ventrikulær dysfunksjon, nyre- eller leversykdom, bruk av legemidler som hemmer metabolismen av mianserin og samtidig bruk av andre legemidler som gir QTc-forlengelse (se pkt. 4.5). Hypokalemi og hypomagnesemi skal korrigeres før behandling. Det bør vurderes å seponere mianserin eller redusere dosen dersom QTc-intervallet er >500 ms eller øker med >60 ms.
- Pasienter med trangvinkelglaukom eller symptomer på prostatahypertrofi bør også overvåkes, selv om antikolinerge bivirkninger ikke forventes under behandling med mianserin.
- Behandlingen seponeres ved forekomst av gulsott eller kramper.
- Epileptikere bør være under adekvat kontroll i løpet av behandlingen.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

- Mianserin kan potensielt øke alkoholens dempende effekt på sentralnervesystemet, og pasienter bør rådes til å unngå bruk av alkohol under behandlingen.
- Mianserin bør ikke gis samtidig med MAO-hemmere (som f.eks. moklobemid, tranylcypromin og linezolid) eller i løpet av 2 uker etter avsluttet behandling med MAO-hemmer. Likeledes bør det gå ca. 2 uker før pasienter som har blitt behandlet med mianserin bør behandles med MAO-hemmere (se pkt. 4.3). Mianserin interagerer ikke med klonidin, metyldopa eller propranolol (verken alene eller i kombinasjon med hydralazin). Det er likevel anbefalt at blodtrykket monitoreres hos pasienter som får samtidig behandling med antihypertensiva.
- Som andre antidepressiva, kan mianserin påvirke metabolismen til kumarinderivater som f.eks. warfarin, og gjøre det nødvendig med overvåkning.
- Samtidig behandling med antiepileptika som fenytoin, fenobarbital og karbamazepin gir lavere plasmanivåer av mianserin.
- Risikoen for QT-forlengelse og/eller ventrikulære arytmier (f. eks. torsades de pointes) øker ved samtidig bruk med andre legemidler som forlenger QTc-intervallet (som f. eks. noen antipsykotika og antibiotika). Les preparatomtalen for andre legemidler som administreres samtidig med Mianserin Viatrix for informasjon om deres effekt på QTc-intervallet.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Data på bruk hos et begrenset antall gravide kvinner indikerer ingen skadelige effekter av mianserin på svangerskapsforløpet eller på helsen til fosteret/det nyfødte barnet. Ingen andre relevante epidemiologiske data er tilgjengelige i dag. Dyrestudier indikerer ingen direkte eller indirekte skadelige effekter på svangerskapsforløpet, embryo-/fosterutvikling, fødsel og/eller postnatal utvikling (se pkt. 5.3).

Forsiktighet må utvises ved forskrivning til gravide kvinner. Tilsvarende som for trisykliske antidepressiva skal mianserin bare brukes på streng indikasjon i siste del av svangerskapet.

Amming

Mianserin går over i morsmelk. Det er mulig at barn som ammes kan påvirkes. Preparatet bør derfor ikke brukes under amming.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Legemidlet kan påvirke evnen til å kjøre bil og bruke maskiner, særlig de første dagene av behandlingen.

4.8 Bivirkninger

Deprimerte pasienter har en rekke symptomer som kan være forbundet med sykdommen i seg selv (munntørrehet, forstoppelse, akkommodasjonsforstyrrelser). Derfor er det av og til vanskelig å avgjøre hvilke symptomer som er en følge av sykdommen og hvilke som er en følge av behandlingen med Mianserin Viatrix.

Organklassesystem	Beregnet bivirkningsfrekvens
	Ukjent frekvens (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data)
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Bloddyskrasier, vanligvis i form av granulocytopeni eller agranulocytose (se også pkt. 4.4)
Stoffskifte og ernæringsbetingede sykdommer	Vektøkning
Psykiatriske lidelser	Hypomanier Tendenser til selvmord og selvmordsrelatert adferd*
Nevrologiske sykdommer	Sedasjon som opptrer ved innledende behandling og avtar ved fortsatt behandling (NB! dosereduksjon fører vanligvis ikke til mindre sedasjon men kan skade den antidepressive effekten) Kramper Hyperkinesi ("restless legs") Malignt nevroleptikasyndrom
Hjertesykdommer	Bradykardi etter innledende dose QT- forlengelse i EKG Torsades de pointes
Karsykdommer	Hypotensjon
Sykdommer i lever og galleveier	Forhøyede leverenzymverdier Gulsott Hepatitt Unormal leverfunksjon
Hud- og underhudssykdommer	Eksantem
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Artralgi
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer	Gynekomasti
Generelle lidelser	Ødemer

*Tilfeller av selvmordstanker og selvmordsrelatert adferd har vært rapportert i forbindelse med mianserinbehandling eller like etter behandlingsstopp (se pkt. 4.4).

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 Direktoratet for medisinske produkter: www.dmp.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Det vanligste symptomet på akutt overdosering er forlenget sedasjon. Hjerterytmier, kramper, alvorlig blodtrykksfall og respirasjonshemming forekommer sjelden. QT-forlengelse i EKG og torsades de pointes er også rapportert. EKG-overvåking bør foretas. Det er ingen spesifikk antidot. Behandlingen består i tømming av mageinnholdet og nødvendig symptomatisk behandling.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antidepressiva
ATC-kode: N06A X03

Mianserin, virkestoffet i Mianserin Viatris, tilhører gruppen av stoffer kalt piperazinazepiner som ikke er kjemisk beslektet med trisykliske antidepressiva (TCA). Dets struktur mangler den basale sidekjeden som antas å være ansvarlig for den antikolinerge aktiviteten til TCA. Mianserin øker den noradrenerge neurotransmisjonen ved α_2 -autoreseptorblokkade og ved å hemme reopptak av noradrenalin. I tillegg er det funnet interaksjoner med serotoninreseptorer i sentralnervesystemet. Farmaka-EEG-studier på mennesker har bekreftet den antidepressive profilen til mianserin. Den antidepressive effekten av mianserin er demonstrert i placebokontrollerte studier og har vist seg å være lik andre aktuelle antidepressiva. Videre har det angstdempende og søvnforbedrende egenskaper som er verdifulle i behandling av pasienter med angst og søvnforstyrrelser som forbindes med depresjon. Mianserins histamin H_1 - og α_1 -antagonistiske aktivitet antas å være ansvarlig for dens sedative egenskaper.

Mianserin tolereres bra, også av eldre og av pasienter med kardiovaskulær sykdom. Ved terapeutisk effektive doser har mianserin praktisk talt ingen antikolinerg aktivitet og i praksis ingen effekt på det kardiovaskulære systemet. Sammenlignet med TCA forårsaker mianserin mindre kardiotoxiske effekter ved overdosering. Mianserin motvirker ikke effekten av sympatomimetika og antihypertensiva som interagerer med adrenerge reseptorer (f.eks. betanidin) eller α_2 -reseptorer (f.eks. klonidin, metyldopa).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Etter peroral administrering absorberes virkestoffet mianserin raskt og godt og når maksimal plasmakonsentrasjon innen 3 timer. Biotilgjengeligheten er ca. 20 %, proteinbindingsgraden ca. 95 %. Halveringstiden (21-61 timer) er tilstrekkelig til å rettferdiggjøre dosering én gang daglig. Steady-state nås innen 6 dager. Mianserin metaboliseres i stor utstrekning og elimineres via urin og fæces innen 7-9 dager. Biotransformasjon skjer hovedsakelig ved demetylering og oksidasjon fulgt av konjugering.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, toksisitetstester ved gjentatt dosering, gentoksisitet, karsinogenitet eller reproduksjonstoksisitet.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

Tablettkjerne:

Maisstivelse, pregelatinisert
Silika, kolloidal vannfri
Cellulose, mikrokrySTALLinsk
Kalsiumhydrogenfosfatdihydrat
Magnesiumstearat

Drasjélag:

Hypromellose
Makrogol 400
Titandioksid (E 171)
Talkum
Renset vann

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

10 mg tabletter: 2 år
30 og 60 mg tabletter: 3 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 25 °C.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Boks: Low/high density polyetylen (HDPE/LDPE) med “snap-on” lukkesystem.
Blister: Al/PVC.

Pakninger: 10 mg: 90 og 90 x 1 stk. i blister, 250 stk. i plastboks
30 mg: 30, 30 x 1, 100 og 100 x 1 stk. i blister, 250 stk. i plastboks
60 mg: 30, 30 x 1, 100 og 100 x 1 stk. i blister

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forhåndsregler for destruksjon og annen håndtering

Ingen spesielle forholdsregler.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

ViatriS Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
Dublin
Irland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

10 mg: 8031
30 mg: 8032
60 mg: 8033

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 19. september 1994
Dato for siste fornyelse: 19. september 2004

10. OPPDATERINGSDATO

07.02.2024