

PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Mirtazapin Orion 15 mg smeltetabletter
Mirtazapin Orion 30 mg smeltetabletter
Mirtazapin Orion 45 mg smeltetabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver Mirtazapin Orion 15 mg smeltetablett inneholder 15 mg mirtazapin.
Hver Mirtazapin Orion 30 mg smeltetablett inneholder 30 mg mirtazapin.
Hver Mirtazapin Orion 45 mg smeltetablett inneholder 45 mg mirtazapin.

Hjelpestoff med kjent effekt

Hver Mirtazapin Orion 15 mg smeltetablett inneholder 3 mg aspartam (E 951).
Hver Mirtazapin Orion 30 mg smeltetablett inneholder 6 mg aspartam (E 951).
Hver Mirtazapin Orion 45 mg smeltetablett inneholder 9 mg aspartam (E 951).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Smeltetablett.

15 mg smeltetablett: Hvit, rund og merket med "36" på den ene siden og "A" på den andre siden.
30 mg smeltetablett: Hvit, rund og merket med "37" på den ene siden og "A" på den andre siden.
45 mg smeltetablett: Hvit, rund og merket med "38" på den ene siden og "A" på den andre siden.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon

Mirtazapin Orion er indisert hos 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 gi 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.

Pasienter med depresjon bør behandles i en tilstrekkelig periode på minst 6 måneder for å sikre at de er fri for symptomer.

Det anbefales å avslutte behandling 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 Orion forskrives til denne pasientgruppen (se pkt. 4.4).

Nedsatt leverfunksjon

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

Pediatrisk populasjon

Mirtazapin Orion bør ikke brukes hos barn og ungdom under 18 år da effekt ikke ble vist i to kliniske studier over kort tid (se pkt. 5.1) og på grunn av bekymring for bivirkninger (se pkt. 4.4, 4.8 og 5.1).

Administrasjonsmåte

Mirtazapin har en eliminasjonshalveringstid på 20-40 timer og Mirtazapin Orion egner seg derfor for dosering én gang pr. dag. Den bør fortrinnsvis tas som en enkeltdose om kvelden før sengetid. Mirtazapin Orion 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 oralt. Tabletten vil raskt løses opp og kan svelges uten vann.

4.3 Kontraindikasjoner

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

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Pediatrisk populasjon

Mirtazapin skal ikke brukes til behandling av barn og ungdom under 18 år. Selvmordsrelatert adferd (selvmordsforsøk og selvmordstanker), og fiendtlighet (hovedsakelig aggresjon, opposisjonell adferd 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 selvmordssymptomer. I tillegg mangler langtids sikkerhetsdata hos barn og ungdom med hensyn på vekst og modning, samt kognitiv- og atferdsutvikling.

Selvmod/selvmodstanker 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 metaanalyse av placebokontrollerte kliniske forsøk av antidepressiva hos voksne pasienter med psykiatiske 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 tanke på risikoen for selvmord, spesielt i begynnelsen av behandlingen, bør bare færrest mulig antall Mirtazapin Orion smeltetabletter utleveres til pasienten, sammen med god oppfølging, for å redusere risikoen for overdosering.

Beinmargsdepresjon

Beinmargsdepresjon, 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 oppstår, bør behandlingen stoppes og telling av blodceller foretas.

Gulsott

Behandlingen må avbrytes hvis gulsott oppstår.

Tilstander som krever oppfølging

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

- Epilepsi og organisk psykisk lidelse: Skjønt klinisk erfaring tyder på at epileptiske anfall sjelden inntreffer under behandling med mirtazapin, som med andre antidepressiva, bør mirtazapinbehandling 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 oral dose med 15 mg mirtazapin var clearance av mirtazapin redusert med ca. 35 % hos pasienter med lett til moderat nedsatt leverfunksjon sammenlignet med personer med normal leverfunksjon. Gjennomsnittlig plasmakonsentrasjon av mirtazapin var økt med ca. 55 %.
- Nedsatt nyrefunksjon: Etter en enkelt oral dose med 15 mg mirtazapin 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 %, sammenlignet med friske personer. Gjennomsnittlig plasmakonsentrasjon av mirtazapin var økt med henholdsvis ca. 55 % og 115 %. Ingen signifikante forskjeller ble funnet hos pasienter med lett nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance < 80 ml/minutt) sammenlignet med kontrollgruppen.
- Hjertelidelser som ledningsforstyrrelser, angina pectoris og nylig gjennomgått hjerteinfarkt, der vanlige forholdsregler bør tas, og samtidig administrering av andre legemidler gjøres 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 ikke er vanedannende, viser erfaring etter markedsføring at brå seponering av behandlingen etter langtidsbruk 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 man

- være oppmerksom på at disse symptomene kan ha sammenheng med underliggende sykdom. Som det framgår i pkt. 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 med mirtazapin er lite sannsynlig pga. svært liten antikolinerg effekt).
 - Akatysi/psikomotorisk uro: Bruken av antidepressiva er forbundet med utvikling av akatysi, som kjennetegnes ved en subjektiv ubehagelig eller forstyrrende uro og behov for bevegelse, ofte fulgt av 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 av QT-forlengelse, «torsades de pointes», ventrikulær takykardi og plutselig død, har blitt rapportert ved bruk av mirtazapin etter markedsføring. De fleste rapportene var assosiert med overdose eller med andre risikofaktorer for QT-forlengelse hos pasienten, inkludert samtidig bruk av QTc-forlengende legemidler (se pkt. 4.5 og pkt. 4.9). Forsiktighet bør utvises når mirtazapin forskrives til pasienter med kjent kardiovaskulær sykdom eller en familiehistorie med QT-forlengelse, og ved samtidig bruk med andre legemidler som man tror forlenger QTc-intervallet.

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 mirtazapinbehandling.

Hvis tegn og symptomer på disse reaksjonene oppstår, skal mirtazapin seponeres umiddelbart.

Hvis pasienten har utviklet en av disse reaksjonene ved bruk av mirtazapin, skal ikke behandling med mirtazapin restartes hos denne pasienten på noe tidspunkt.

Hyponatremi

Hyponatremi som sannsynligvis skyldes forstyrret antidiuretisk hormonsekresjon (SIADH) er 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 (SSRIer) brukes samtidig 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 tett klinisk overvåkning er nødvendig når disse legemidlene kombineres med mirtazapin. Dersom slike hendelser inntreffer skal behandling med mirtazapin avsluttes og støttende symptomatisk behandling startes. Erfaring etter markedsføring viser at serotonergt syndrom forekommer svært sjelden hos pasienter som behandles med mirtazapin alene (se pkt. 4.8).

Eldre

Eldre 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.

Aspartam

Dette legemidlet inneholder aspartam, en kilde til fenylalanin. Hver 15 mg smeltetablett inneholder 3 mg aspartam. Hver 30 mg smeltetablett inneholder 6 mg aspartam. Hver 45 mg smeltetablett inneholder 9 mg aspartam. Det kan være skadelig for pasienter med fenylketonuri.

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 ca. to uker før pasienter behandlet med mirtazapin kan behandles med MAO-hemmere (se pkt. 4.3).
I tillegg kan, som med SSRIer, samtidig administrering med andre serotonerge virkestoffer (L-tryptofan, triptaner, tramadol, buprenorfin, linezolid, metylenblått, SSRIer, venlafaksin, litium og preparater med Johannesurt – *Hypericum perforatum*) føre til en forekomst av effekter forbundet med serotonin (serotonergt syndrom: se pkt. 4.4). Forsiktighet bør utvises og en tettere klinisk overvåking er nødvendig når disse virkestoffene kombineres med mirtazapin.
- Mirtazapin kan øke den sederende effekten av benzodiazepiner og andre sedativa (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 drikker 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 med legemidler som forlenger QTc-intervallet (f.eks. enkelte antipsykotika og antibiotika).

Farmakokinetiske interaksjoner

- Karbamazepin og fenytoin, CYP3A4-indusere, økte clearance av mirtazapin til det dobbelte, noe som resulterte i en nedgang i gjennomsnittlig plasmakonsentrasjon av mirtazapin med henholdsvis 60 % og 45 %. Når karbamazepin eller en annen substans som induserer levermetabolismen (slik som rifampicin) blir gitt samtidig med mirtazapin, kan det være nødvendig å øke mirtazapindosen. Hvis behandling med et slikt legemiddel blir avsluttet, 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 azoltypen, erytromycin, cimetidin eller nefazodon administreres samtidig med mirtazapin.
- Interaksjonsstudier indikerer ingen relevante farmakokinetiske effekter 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 ingen økt risiko for medfødte misdannelser. Dyrestudier har ikke vist noen teratogene effekter av klinisk relevans, imidlertid har reproduksjonstoksisitet 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 denne mulige risikoen ikke utelukkes når man tar i betraktning den beslektede virkningsmekanismen (økning av serotoninkonsentrasjoner).

Forsiktighet må utvises ved forskriving til gravide kvinner. Dersom mirtazapin brukes fram til eller kort tid før fødselen, anbefales postnatal overvåking av den nyfødte for å gjøre rede for mulige effekter av avsluttet behandling.

Amming

Dyrestudier og begrensede humandata viser at mirtazapin kun skilles ut i brystmelk i svært små mengder. En avgjørelse om hvorvidt amming skal fortsette/avbrytes eller behandling med mirtazapin skal fortsette/avbrytes bør tas på bakgrunn av fordelene barnet har av amming og fordelene kvinnen har av behandling med mirtazapin.

Fertilitet

Prekliniske reproduksjonstoksisitetsstudier hos dyr viste ingen effekt på fertilitet.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Mirtazapin har liten eller moderat påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Mirtazapin kan svekke konsentrasjon og oppmerksomhet (særlig i den innledende fasen 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 pasienter med depresjon 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 behandling med mirtazapin.

Oppsummering av sikkerhetsprofilen

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

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 mirtazapinbehandling (se pkt. 4.4).

Bivirkningstabell

Alle randomiserte placebokontrollerte studier hos pasienter (inkludert andre indikasjoner enn depressiv sykdom), er evaluert med hensyn på bivirkninger av mirtazapin. Meta-analysen dreide seg om 20 studier med en planlagt behandlingsvarighet opptil 12 uker, med 1501 pasienter (134 menneskeår) som fikk mirtazapindoser opptil 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 insidensen av ulike kategorier av bivirkninger som forekom statistisk signifikant hyppigere under behandling med mirtazapin enn med placebo i kliniske studier, og i tillegg bivirkninger fra spontanrapportering. 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, er klassifisert som ”ikke kjent”.

Tabell 1. Bivirkninger av mirtazapin

Organklasse-system	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 ut ifra tilgjengelige data).
Sykdommer i blod og					Beinmargsdepresjon (granulocytopeni,

Organklasse-system	Svært vanlige ($\geq 1/10$)	Vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)	Mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$)	Sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$)	Ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data).
lymfatiske organer					agranulocytose, aplastisk anemi trombocytopeni), eosinofili
Endokrine sykdommer					Forstyrret sekresjon av antidiuretisk hormon, hyperprolaktinemi (og relaterte symptomer galaktorè og gynekomasti)
Stoffskifte- og ernærings-betingede sykdommer	Vekt-økning ¹ , økt appetitt 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	Selv mordstanker ⁶ , selvmordsrelatert adferd 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
Kar-sykdommer		Ortostatisk hypotensjon	Hypotensjon ²		
Gastro-intestinale sykdommer	Munn-tørrehet	Kvalme ³ , diaré ² , oppkast ² , forstoppelse ¹	Oral hypestesi	Pankreatitt	Ødem i munnen, økt spyttsekresjon
Sykdommer i lever og galleveier				Forhøyet serum transaminase-aktivitet	
Hud- og underhuds-sykdommer		Eksantem ²			Stevens-Johnson syndrom, bulløs dermatitt, 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					Urinretensjon

Organklasse-system	Svært vanlige ($\geq 1/10$)	Vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)	Mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$)	Sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$)	Ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data).
nyre og urinveier					
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer					Priapisme
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjons-stedet		Perifert ødem ¹ , fatigue			Generalisert ødem, lokalisert ødem
Undersøkelser					Økt kreatininkinase

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

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

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

⁴) NB: 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 selvmordstanker og selvmordsrelatert adferd har vært rapportert i forbindelse med mirtazapinbehandling eller like etter behandlingsstopp (se pkt 4.4)

⁷) Bedring i de fleste tilfeller ved seponering av legemidlet.

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

Pediatrik populasjon

Følgende bivirkninger ble observert hyppig i kliniske studier hos 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

Erfaring med overdosering av mirtazapin 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. Det er imidlertid 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 «torsades de pointes» blitt rapportert. Ved overdosering bør nødvendig symptomatisk og støttende behandling for vitale funksjoner gis. EKG-overvåking bør foretas. Aktivt kull eller mageskylling bør også overveies.

Pediatrik populasjon

Hensiktsmessige tiltak, som beskrevet for voksne, bør tas i tilfelle overdose hos pediatrik populasjon.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Psykoanaleptika, andre antidepressiva, ATC-kode N06A X11

Virkningsmekanisme/farmakodynamiske effekter

Mirtazapin er en sentralt virkende presynaptisk alfa₂-antagonist, som øker sentral noradrenerg og serotonerg nevrotransmisjon. Den økte serotonerge nevrotransmisjonen 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(+)-enantiomerer ved å blokkere alfa₂- og 5-HT₂-reseptorer og R(-)-enantiomerer ved å blokkere 5-HT₃-reseptorer.

Klinisk effekt og sikkerhet

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

I en randomisert placebo- og moksifloksacinkontrollert klinisk studie som omfattet 54 friske frivillige ble effekten av mirtazapin på QTc-intervall studert ved bruk av en vanlig dose på 45 mg og en supratherapeutisk dose på 75 mg. Lineær modellering av e-maks antydte at forlengelse av QTc-intervaller forble under terskelen for klinisk betydningsfull forlengelse (se pkt. 4.4).

Pediatrisk populasjon

To randomiserte, dobbeltblinde, placebokontrollerte studier hos barn mellom 7 og 18 år med alvorlig depressiv sykdom (n=259) hvor det ble gitt en fleksibel dose de første 4 ukene (15-45 mg mirtazapin) etterfulgt av en fast dose (15, 30 eller 45 mg mirtazapin) i ytterligere 4 uker kunne ikke vise signifikante forskjeller mellom mirtazapin og placebo på det primære eller noen av de sekundære endepunktene. Signifikant vektøkning ($\geq 7\%$) ble observert hos 48,8 % av pasientene behandlet med mirtazapin sammenlignet med 5,7 % i placeboarmen. Urtikaria (11,8 % vs. 6,8 %) og hypertriglyseridemi (2,9 % vs. 0 %) ble også hyppig observert.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

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

Distribusjon

Proteinbindingsgraden for mirtazapin til plasmaproteiner er ca. 85 %.

Biotransformasjon

Biotransformasjon skjer hovedsakelig via demetylering og oksidasjon, etterfulgt av konjugering. *In vitro* data fra humane levermikrosomer indikerer at cytokrom P450-enzymene CYP2D6 og CYP1A2 er involvert i dannelsen av mirtazapins 8-hydroksymetabolitt, mens CYP3A4 anses å være ansvarlig for dannelsen av N-demetyl- og N-oksidmetabolittene. Demetylmetabolitten er farmakologisk aktiv og ser ut til å ha samme farmakokinetisk profil som modersubstansen.

Eliminasjon

Mirtazapin blir i stor grad metabolisert og skilt ut i urin og avføring i løpet av noen få dager. Gjennomsnittlig eliminasjonshalveringstid er 20-40 timer, lengre halveringstider, opptil 65 timer, har av og til vært observert. Kortere halveringstider er sett hos unge menn. Eliminasjonshalveringstiden 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

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

I reproduksjonstoksitetsstudier i rotte og kanin 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 rotte.

Mirtazapin var ikke gentoksisk i en serie tester på genmutasjon og kromosom- og DNA-skade.

Svulster i thyroidea som ble funnet i en karsinogenitetsstudie i rotte, og neoplasmer i leverceller som ble funnet i en karsinogenitetsstudie i mus, antas å være artsspesifikke, ikke-gentoksiske responser som assosieres med langtidsbehandling med høye doser av leverenzyminduserende substanser.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

Krysspovidon (type B)

Mannitol (E 421)

Cellulose, mikrokrySTALLinsk

Aspartam (E 951)

Jordbær-guaranasmak

Peppermyntesmak

Silika, kolloidal vannfri

Magnesiumstearat

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

PVC/polyamid/aluminium/polyesterblister.

30 (5 x 6) og 90 (15 x 6) tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

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

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Orion Corporation
Orionintie 1
FI-02200 Espoo
Finland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

Mirtazapin Orion 15 mg:	06-4175
Mirtazapin Orion 30 mg:	06-4176
Mirtazapin Orion 45 mg:	06-4177

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

30. oktober 2006 / 24. februar 2011

10. OPPDATERINGSDATO

07.10.2021