

1. LEGEMIDLETS NAVN

Mirtazapin Bluefish 15 mg smeltetabletter
Mirtazapin Bluefish 30 mg smeltetabletter
Mirtazapin Bluefish 45 mg smeltetabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver smeltetablett inneholder 15 mg mirtazapin.
Hjelpestoff med kjent effekt: 3 mg aspartam

Hver smeltetablett inneholder 30 mg mirtazapin.
Hjelpestoff med kjent effekt: 6 mg aspartam

Hver smeltetablett inneholder 45 mg mirtazapin.
Hjelpestoff med kjent effekt: 9 mg aspartam

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Smeltetablett.

UMirtazapin Bluefish 15 mg smeltetabletter:

Hvite, runde smeltetabletter merket med "36" på den ene siden og "A" på den andre siden og en riflet kant som går rundt hele tablett.

UMirtazapin Bluefish 30 mg smeltetabletter:

Hvite, runde smeltetabletter merket med "37" på den ene siden og "A" på den andre siden og en riflet kant som går rundt hele tablett.

UMirtazapin Bluefish 45 mg smeltetabletter:

Hvite, runde smeltetabletter merket med "38" på den ene siden og "A" på den andre siden og en riflet kant som går rundt hele tablett.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon

Behandling av depressive episoder.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

UDosering

UVoksneU

Den effektive daglige dosen ligger vanligvis mellom 15 og 45 mg. Startdosen er 15 mg eller 30 mg. Den antidepressive effekten av mirtazapin oppnås vanligvis innen 1–2 uker. Behandling med en adekvat dose bør resultere i positiv respons innen 2–4 uker. Hvis responsen er utilstrekkelig, kan dosen økes til den maksimale dosen. Hvis det ikke oppnås respons innen ytterligere 2–4 uker, bør behandlingen avsluttes.

UEldreU

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

UPediatrisk populasjon

Mirtazapin bør ikke brukes til barn og ungdom under 18 år da effekt ikke ble bekreftet i to kliniske korttidsstudier (se pkt. 5.1) og av sikkerhetshensyn (se pkt. 4.4, 4.8 og 5.1).

UNedsatt nyrefunksjon

Clearance av mirtazapin kan være nedsatt hos pasienter med moderat til sterkt nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance < 40 ml/minutt). Dette må tas med i vurderingen når Mirtazapin Bluefish forskrives til disse pasientene (se også pkt. 4.4).

UNedsatt leverfunksjon

Clearance av mirtazapin kan være redusert hos pasienter med nedsatt leverfunksjon. Dette må vurderes dersom Mirtazapin Bluefish foreskrives til disse pasientene, spesielt ved sterkt nedsatt leverfunksjon, da pasienter med sterkt nedsatt leverfunksjon ikke er undersøkt (se pkt. 4.4).

UAdministrasjonsmåte

Mirtazapin Bluefish kan tas én gang daglig, da eliminasjonshalveringstiden er 20–40 timer. Legemidlet bør fortrinnsvis tas som en enkeltdose rett før sengetid. Den daglige dosen kan også gis i to separate doser (én dose om morgenen og én dose før sengetid, den høyeste dosen bør tas om kvelden).

Tablettene skal tas oralt. Tabletten vil raskt løses opp og kan svelges uten vann.

Pasienter med depresjon bør behandles tilstrekkelig lenge, minst 6 måneder, for å sikre symptomfrihet.

Gradvis seponering av dosen er nødvendig for å unngå seponeringssymptomer (se pkt. 4.4).

4.3 Kontraindikasjoner

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

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

UPediatrisk populasjon

Mirtazapin bør ikke brukes til behandling av barn og ungdom under 18 år. Selvmordsrelatert atferd (selvmordsforsøk og selvmordstanker) og fiendtlighet (hovedsakelig aggresjon, opposisjonell atferd og sinne) ble hyppigere observert i kliniske studier blant barn og ungdom behandlet med antidepressiva sammenlignet med de behandlet med placebo. Hvis det, ut i fra klinisk behov, likevel tas en beslutning om å behandle, bør pasienten overvåkes nøye for selvmordssymptomer. Dessuten mangler langtidsdata for sikkerhet hos barn og ungdom vedrørende vekst, modning og kognitiv og atferdsmessig utvikling.

USelv 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 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.

På grunn av den økte faren for selvmord, spesielt i begynnelsen av behandlingen, skal det kun gis minste antall Mirtazapin Bluefish smeltetabletter til pasienten, i samsvar med god pasienthåndtering for å redusere risikoen for overdosering.

UBenmargshemming

Benmargshemming, vanligvis i form av granulocytopeni eller agranulocytose, er rapportert ved behandling med mirtazapin. Reversibel agranulocytose er også rapportert i sjeldne tilfeller i kliniske studier med mirtazapin. Etter markedsføring av mirtazapin har det blitt rapportert om svært sjeldne tilfeller av agranulocytose, overveiende reversible, men i noen tilfeller fatale. De fatale tilfellene gjaldt stort sett pasienter over 65 år. Legen må være oppmerksom på symptomer som feber, sår hals, stomatitt og andre tegn på infeksjon. Hvis slike symptomer opptrer, må behandlingen stoppes og telling av blodceller foretas.

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 behandling.

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

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

UGulsott

Behandling bør seponeres ved gulsott.

UTilstander som krever tilsyn

Forsiktig dosering og regelmessig og tett oppfølging er nødvendig hos pasienter med:

- epilepsi og organisk hjernesyndrom: Selv om klinisk erfaring tyder på at epileptiske anfall er sjeldne ved mirtazapinbehandling bør det, som for andre antidepressiva, utvises forsiktighet hos pasienter med tidligere anfall. Behandlingen bør seponeres hos pasienter som får anfall, eller hvis det oppstår en økning i anfallsfrekvensen.
- nedsatt leverfunksjon: Etter en oral enkeltdose på 15 mg mirtazapin ble clearance av mirtazapin redusert ca. 35 % hos pasienter med lett til moderat nedsatt leverfunksjon, sammenlignet med personer med normal leverfunksjon. Gjennomsnittlig plasmakonsentrasjon av mirtazapin økte ca. 55 %.
- nedsatt nyrefunksjon: Etter en oral enkeltdose på 15 mg mirtazapin ble clearance av mirtazapin redusert ca. 30 % og 50 % hos pasienter med henholdsvis moderat (kreatininclearance < 40 ml/minutt) og sterkt (kreatininclearance ≤ 10 ml/minutt) nedsatt nyrefunksjon, sammenlignet med personer med normal nyrefunksjon. Gjennomsnittlig plasmakonsentrasjon av mirtazapin økte henholdsvis ca. 55 % og 115 %. Det ble ikke funnet signifikante forskjeller mellom pasienter med lett nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance < 80 ml/minutt) og kontrollgruppen.

- hjertelidelser slik som ledningsforstyrrelser, angina pectoris eller nylig gjennomgått hjerteinfarkt som krever vanlige forholdsregler og forsiktighet ved kombinasjonsterapi med andre legemidler
- lavt blodtrykk
- diabetes mellitus: Antidepressiva kan endre glykemisk kontroll hos pasienter med diabetes. Det kan være behov for justering av dosene med insulin og/eller oral hypoglykemisk dosering og tett oppfølging anbefales.

Som for andre antidepressiva bør følgende tas i betraktning:

- Psykotiske symptomer kan forverres når pasienter med schizofreni eller andre psykoser behandles med antidepressiva. Paranoide tanker kan også bli forsterket.
- Når den depressive fasen av en bipolar sykdom behandles, kan pasienten gå over i manisk fase. Pasienter med tidligere mani/hypomani skal overvåkes nøye. Mirtazapin skal seponeres hvis pasienten går over i manisk fase.
- Selv om mirtazapin ikke skaper avhengighet, viser resultater etter markedsføring at brå seponering etter langtidsbehandling av og til kan gi seponeringssymptomer. De fleste seponeringssymptomene er milde og avgrensede. De mest vanlige seponeringssymptomene som er rapportert er svimmelhet, agitasjon, angst, hodepine og kvalme. Selv om disse har blitt rapportert som seponeringssymptomer, er det viktig å være klar over at disse symptomene kan være knyttet til underliggende sykdom. Som tilrådet i pkt. 4.2, anbefales det å seponere behandlingen med mirtazapin gradvis.
- Det bør utvises forsiktighet hos pasienter med vannlatingsforstyrrelser, som prostatahyperplasi, og hos pasienter med akutt trangvinklet glaukom og økt intraokulært trykk (selv om det er liten fare for problemer med mirtazapin på grunn av dets svært svake antikolinerge effekt).
- Akatysi/psikomotorisk rastløshet: Bruken av antidepressiva kan knyttes til utviklingen av akatysi, som kjennetegnes av en subjektivt ubehagelig eller plagsom rastløshet med behov for å bevege seg ofte ledsaget av manglende evne til å sitte eller stå stille. Det er mest sannsynlig at dette oppstår i de første behandlingssukene. Hos pasienter som utvikler slike symptomer, 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 4.9). Forsiktighet bør utvises når Mirtazapin Bluefish 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.

UHyponatremi

Svært sjeldne tilfeller av hyponatremi, sannsynligvis som følge av uhensiktsmessig antidiuretisk hormonsekresjon (SIADH), er rapportert ved bruk av mirtazapin. Det bør utvises forsiktighet hos risikopasienter, som eldre pasienter eller pasienter som samtidig behandles med legemidler som forårsaker hyponatremi.

USerotonergt syndrom

Interaksjoner med serotonerge virkestoffer: Serotonergt syndrom kan oppstå når selektive serotoninreopptakshemmere (SSRI) brukes samtidig med andre serotonerge virkestoffer (se pkt. 4.5). Symptomer på serotonergt syndrom kan være feber, stivhet, myokloni, autonom ustabilitet, eventuelt med raske svingninger i vitale tegn, endringer i mental status som omfatter forvirring, irritabilitet, ekstrem uro som utvikles til delirium og koma. UDet skal utvises forsiktighet og tett klinisk

oppfølging er nødvendig dersom disse virkestoffene kombineres med mirtazapin. Behandling med mirtazapin bør seponeres hvis det oppstår slike hendelser og støttende, symptomatisk behandling bør iverksettes. Erfaring etter markedsføring har vist at serotonergt syndrom forekommer svært sjelden hos pasienter som behandles med mirtazapin alene (se pkt. 4.8).

U Eldre pasienter

Eldre pasienter er ofte mer følsomme, spesielt for bivirkninger av antidepressiva. Kliniske studier med mirtazapin har ikke vist hyppigere forekomster av bivirkninger hos eldre enn hos pasienter i andre aldersgrupper.

U Mirtazapin Bluefish inneholder aspartam

Mirtazapin Bluefish inneholder aspartam som er en kilde til fenylalanin. Hver tablett med 15 mg, 30 mg eller 45 mg mirtazapin tilsvarer henholdsvis 3 mg, 6 mg eller 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 skal ikke gis samtidig med MAO-hemmere eller i de to påfølgende ukene etter avsluttet behandling med MAO-hemmere. Motsatt vei bør det gå ca. to uker før pasienter behandlet med mirtazapin behandles med MAO-hemmere (se pkt. 4.3).

I tillegg kan, som med SSRI, samtidig bruk av andre serotonerge virkestoffer (L-tryptofan, triptaner, tramadol, linezolid, metylenblått, SSRI, venlafaksin, litium og johannesurt — *Hypericum perforatum*) medføre forekomst av serotoninrelaterte effekter (serotonergt syndrom: se pkt. 4.4). Det skal utvises forsiktighet og tett oppfølging er påkrevd når slike virkestoffer kombineres med mirtazapin.

- Mirtazapin kan forsterke den sedative effekten av benzodiazepiner og andre beroligende midler (særlig de fleste antipsykotika, antihistamin H₁-antagonister, opioider). Det må utvises forsiktighet når disse legemidlene skrives ut sammen med mirtazapin. Mirtazapin kan forsterke den dempende effekten som alkohol har på sentralnervesystemet. Pasientene bør derfor rådes til å unngå alkohol når de bruker mirtazapin.
- Mirtazapin, gitt i doser på 30 mg én gang daglig førte til en liten, men statistisk signifikant økning i INR (International Normalised Ratio) hos pasienter som ble behandlet med warfarin. Da en mer uttalt effekt ikke kan utelukkes ved høyere doser av mirtazapin, anbefales det kontroll av INR når warfarin og mirtazapin gis samtidig.
- 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. enkelte antipsykotika og antibiotika).

Farmakokinetiske interaksjoner

- Karbamazepin og fenytoin, som virker induserende på CYP3A4, økte mirtazapin-clearance til omtrent det dobbelte, noe som resulterte i en gjennomsnittlig reduksjon i plasmakonsentrasjonen på henholdsvis 45 % og 60 %. Når karbamazepin eller en annen induser av levermetabolismen (f.eks. rifampicin) gis sammen med mirtazapin, er det mulig at mirtazapindosen må økes. Dersom behandling med slike legemidler opphører, kan det bli nødvendig å redusere mirtazapindosen.
- Samtidig bruk av den sterke CYP3A4-hemmeren ketokonazol økte maksimalt plasmanivå og AUC for mirtazapin med henholdsvis ca. 40 % og 50 %.
- Samtidig bruk av cimetidin (svak CYP1A2-, CYP2D6- og CYP3A4-hemmer) og mirtazapin kan øke gjennomsnittlig plasmakonsentrasjon av mirtazapin mer enn 50 %. Det bør utvises forsiktighet, og det kan hende at dosen må reduseres når mirtazapin gis samtidig med sterke

CYP3A4-hemmere, hiv-proteasehemmere, antimykotika av azoltypen, erytromycin, cimetidin eller nefazodon.

- Interaksjonsstudier indikerte ikke relevant farmakokinetisk påvirkning ved samtidig behandling med mirtazapin og paroksetin, amitriptylin, risperidon eller litium.

Pediatrisk populasjon

Interaksjonsstudier har kun blitt utført hos voksne.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

UGraviditet

Begrensede data på bruk av mirtazapin hos gravide kvinner indikerer ingen økt risiko for medfødte misdannelser. Dyrestudier har ikke vist teratogene effekter av klinisk betydning, men det er sett utviklingstoksitet (se punkt 5.3).

Det bør utvises forsiktighet ved forskrivning til gravide kvinner. Hvis mirtazapin brukes frem til eller kort tid før fødsel, anbefales postnatal overvåking av det nyfødte barnet for å påvise mulige abstinensreaksjoner.

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 med tanke på den beslektede virkningsmekanismen (økning av serotoninkonsentrasjonen).

UAmming

Dyrestudier og begrensede humandata viser at mirtazapin kun utskilles i morsmelk i små mengder. Tatt i betraktning fordelene av amming for barnet og fordelene av behandling for moren, må det tas en beslutning om å ammingen skal fortsette/opphøre eller behandlingen med mirtazapin skal avsluttes/avstås fra.

Fertilitet

Prekliniske studier av reproduksjonstoksitet hos dyr viste ingen virkning 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 konsentrasjonsevne og årvåkenhet (spesielt i begynnelsen av behandlingen). Dersom de er påvirket skal pasienter unngå å utføre potensielt farlige oppgaver som krever våkenhet og god konsentrasjon, for eksempel å kjøre bil eller bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Hos depressive pasienter opptrer en rekke symptomer assosiert 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 mirtazapinbehandlingen.

Oppsummering av sikkerhetsprofilen

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

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 behandling (se pkt. 4.4).

Bivirkningstabell

Alle randomiserte, placebokontrollerte studier med pasienter (inkludert andre indikasjoner enn depressiv lidelse), er vurdert med hensyn til bivirkninger av mirtazapin. Meta-analysen omfattet 20 studier, med planlagt behandlingsvarighet på inntil 12 uker og 1501 pasienter (134 personår) som fikk mirtazapindoser inntil 60 mg og 850 pasienter (79 personår) som fikk placebo. Forlengelsesfaser av disse studiene er utelatt for å kunne sammenligne med placebobehandling.

Følgende tabell viser gruppert forekomst av bivirkninger, som i de kliniske studiene forekom statistisk signifikant hyppigere ved behandling med mirtazapin enn med placebo, samt spontanrapporterte bivirkninger. Frekvens av spontanrapporterte bivirkninger er basert på rapporteringsfrekvens for disse bivirkningene i kliniske studier. Frekvens av spontanrapporterte bivirkninger som ikke er sett i de randomiserte, placebokontrollerte pasientstudiene med mirtazapin, er klassifisert som "ikke kjent".

Organklassesystem	Svært vanlige (≥ 1/10)	Vanlige (≥ 1/100 til < 1/10)	Mindre vanlige (≥ 1/1000 til < 1/100)	Sjeldne (≥ 1/10 000 til < 1/1000)	Frekvens ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data)
Sykdommer i blod og lymfatiske organer					• Benmargs- hemming (granulo- cytopeni, agranulo- cytose, aplastisk anemi og trombo- cytopeni) • Eosinofili
Endokrine sykdommer					• Uhensikts- messig antidiuretisk hormon- sekresjon • Hyperprola- ktinemi (og relaterte symptomer galaktorié og gynecomasti)
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	• Vektøkning P¹ • Økt appetittP¹P				• Hypo- natremi
Psykiatriske lidelser		• Unormale drømmer • Forvirring • AngstP^{2,5} • SøvnløshetP^{3,5}	• MarerittP² • Mani • UroP² • Hallusinas- joner • Psyko- motorisk rastløshet (inkl. akatisi, hyperkinesi)	• Aggresjo n	• Selvmords- tankerP⁶ • Selvmords- relatert atferdP⁶ • Somnambul i
Nevrologiske sykdommer	• SøvnighetP^{1,4} • SedasjonP^{1,4} • HodepineP²	• LetargiP¹ • Svimmelhet • Skjelving • Amnesi*	• ParestesiP² • Urolige ben • Synkope	• Myokloni	• Kramper (anfall) • Sero- toninergt syndrom • Oral parestesi • Dysartri
Karsykdommer		Ortostatisk hypotensjon	• Hypotensj onP²		

Gastrointestinale sykdommer	• Munntørrhet	• KvalmeP³ • DiaréP² • OppkastP² • Forstoppelse P¹	• Oral hypestesi	• Pankreatitt	• Munnødem • Økt spyttproduksjon
Sykdommer i lever og galleveier				• Økning i serumtransaminaseaktivitet	
Hud- og underhudssykdommer		• EksantemP²			• Stevens-Johnsons syndrom • Bulløs dermatitt • Erythema multiforme • Toksisk epidermal nekrolyse • Legemiddel induert utslett med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS)
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett		• Artralgi • Myalgi • Rygg smerter P¹			• Rabdomyolyse
Sykdommer i nyre og urinveier					• Urinretensjon
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer					• Priapisme
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet		• Perifert ødemP¹ • Utmattelse			• Generalisert ødem • Lokalt ødem
Undersøkelser					• Økt kreatinkinase

P¹P I kliniske studier forekom disse bivirkningene statistisk signifikant hyppigere ved behandling med mirtazapin enn med placebo.

P²P I kliniske studier forekom disse bivirkningene hyppigere ved behandling med placebo enn med mirtazapin, men ikke statistisk signifikant hyppigere.

P³PI kliniske studier forekom disse bivirkningene statistisk signifikant hyppigere ved behandling med placebo enn med mirtazapin.

P⁴P NB! Dosereduksjon medfører vanligvis ikke mindre søvnighet/sedasjon, men kan redusere den antidepressive virkningen.

P⁵P Ved behandling med antidepressiva kan angst og søvnløshet (som kan være symptomer på depresjon) utvikle seg og forverres. Under behandling med mirtazapin har utvikling eller forverring av angst og søvnløshet blitt rapportert.

P⁶PTilfeller av selvmordstanker og selvmordsrelatert atferd har vært rapportert i forbindelse med mirtazapinbehandling eller like etter behandlingsstopp (se pkt. 4.4).

*Bedring i de fleste tilfeller ved seponering av legemidlet.

Laboratorieundersøkelser i kliniske studier har vist forbigående økninger i transaminaser og gammaglutamyltransferase (men tilhørende bivirkninger er ikke rapportert statistisk signifikant hyppigere med mirtazapin enn med placebo).

UPediatrisk populasjon

Følgende bivirkninger var vanlige i kliniske studier med barn: vektøkning, urticaria og hypertriglyseridemi (se også pkt. 5.1).

UMelding 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: 18TUwww.legemiddelverket.no/meldeskjemaU18T.

4.9 Overdosering

Erfaring så langt i forbindelse med overdosering av mirtazapin alene indikerer at symptomene vanligvis er milde. Hemming av sentralnervesystemet med desorientering og forlenget sedasjon er rapportert, sammen med takykardi og mild hyper- eller hypotensjon. Det er imidlertid en mulighet for mer alvorlige utfall (inkludert dødsfall) ved doser som er mye høyere enn den terapeutiske dosen, spesielt ved overdose med flere legemidler samtidig. I disse tilfellene har også QT-forlengelse og "torsades de pointes" blitt rapportert.

Pasienter med overdose må få hensiktsmessig symptomatisk behandling og støttebehandling av vitale funksjoner. EKG-overvåking bør utføres. Medisinsk kull eller mageskylling bør også vurderes.

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 antidepressiver
ATC-kode: N06A X11

Virkningsmekanisme/farmakodynamiske effekter

Mirtazapin er en presynaptisk aktiv α_2 -antagonist som øker noradrenerg og serotonerg nevrotransmisjon i sentralnervesystemet. Den forsterkede serotonerge nevrotransmisjonen er et resultat av spesifikk virkning på 5-HT₁-reseptorer fordi mirtazapin blokkerer både 5-HT₂- og 5-HT₃-reseptorene. Det antas at begge enantiomerene av mirtazapin bidrar til antidepressiv aktivitet. S(+)-enantiomerer blokkerer α_2 - og 5-HT₂-reseptorer, mens R(-)-enantiomerer blokkerer 5-HT₃-reseptorer.

Klinisk effekt og sikkerhet

Den antagonistiske effekten på histamin H₁-reseptorer forbindes med de sedative egenskapene til mirtazapin. Mirtazapin har praktisk talt ingen antikolinerg aktivitet og har, ved terapeutiske doser, kun begrenset effekt på det kardiovaskulære systemet (f.eks. ortostatisk hypotensjon).

I en randomisert, placebo- og moksifloksacinkontrollert klinisk studie som omfattet 54 friske forsøkspersoner 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 grensen for klinisk relevant forlengelse (se pkt. 4.4).

Pediatrisk populasjon

To randomiserte, dobbeltblinde, placebokontrollerte studier med barn i alderen 7 til 18 år med depressiv lidelse (n = 259), som fikk 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, viste ingen signifikante forskjeller mellom mirtazapin og placebo i det primære og alle sekundære endepunkter. Signifikant vektøkning ($\geq 7\%$) ble sett hos 48,8 % av de som ble behandlet med mirtazapin sammenlignet med 5,7 % i placebogruppen. Urticaria (11,8 % mot 6,8 %) og hypertriglyseridemi (2,9 % mot 0 %) var også vanlig.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Etter oral administrasjon av Mirtazapin Bluefish smeltetabletter absorberes virkestoffet mirtazapin raskt og godt (biotilgjengelighet på ca. 50 %). Maksimal plasmakonsentrasjon nås etter ca. 2 timer. Matinntak har ingen påvirkning på mirtazapins farmakokinetikk.

Distribusjon

Ca. 85 % av mirtazapin bindes til plasmaproteiner.

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 mirtazapins 8-hydroksymetabolitt, mens CYP3A4 antas å være ansvarlig for å danne N-demetyl- og N-oksidmetabolittene. Demetylmetylmetabolitten er farmakologisk aktiv og synes å ha samme farmakokinetiske profil som modersubstansen.

Eliminasjon

Mirtazapin blir effektivt metabolisert og skilles ut i urin og avføring i løpet av noen få dager. Gjennomsnittlig eliminasjonshalveringstid er 20-40 timer. Lengre halveringstid, opptil 65 timer, har av og til blitt observert. Kortere halveringstid er sett hos unge menn. Som følge av lengden på halveringstiden, kan mirtazapin administreres én gang daglig. Steady state oppnås etter 3-4 dager. Etter dette er det ingen videre akkumulering.

Linearitet/ikke-linearitet

Mirtazapin utviser lineær farmakokinetikk innenfor det anbefalte doseringsområde.

Spesielle populasjoner

Clearance av mirtazapin kan avta hos pasienter med 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 reproduksjonstoksiske studier ble det ikke observert noen teratogene effekter hos rotter og kaniner. Ved dobbel systemisk eksponering sammenlignet med maksimal human terapeutisk eksponering, oppsto det en økning i postimplantasjonstap, nedgang i avkommets fødselsvekt og nedgang i antall avkom som overlevde de første tre laktasjonsdagene hos rotter.

I en serie av tester på genmutasjon, kromosom- og DNA-skader, var mirtazapin ikke gentoksisk. Resultater fra en karsinogenisitetstudie, hvor det ble funnet tumorer i skjoldbruskkjertelen hos rotter

og hepatocellulære neoplasmer hos mus, anses for å være artsspesifikke, ikke-gentoksiske resultater assosiert med langtidsbehandling med høye doser av leverenzymindusere.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

Krysspovidon (type B)
Mannitol (E 421)
Cellulose, mikrokrySTALLinsk
Aspartam (E 951)
Vannfri kolloidal silika
Magnesiumstearat
Jordbær-guaranasmak [maltodekstrin, propylenglykol, kunstig aroma, eddiksyre (< 1 %)]
Peppermynthesmak [kunstig aroma, maisstivelse]

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)

Perforert endoseblister av polyamid/aluminium/PVC/papir/polyester/aluminium.

Pakningsstørrelser:

15 mg og 30 mg :
6, 18, 30, 48, 60, 90 og 96 tabletter

45 mg:
6, 18, 30, 48, 90 og 96 tabletter

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ingen spesielle forholdsregler.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Bluefish Pharmaceuticals AB
P.O. Box 49013
S-100 28 Stockholm
Sverige

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

15 mg: 07-5289
30 mg: 07-5290
45 mg: 07-5291

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 05.januar 2009

Dato for siste fornyelse: 26.februar 2013

10. OPPDATERINGSDATO

23.03.2023