

## 1. LEGEMIDLETS NAVN

Mirtazapin Orion 15 mg tabletter, filmdrasjerte  
Mirtazapin Orion 30 mg tabletter, filmdrasjerte  
Mirtazapin Orion 45 mg tabletter, filmdrasjerte

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver Mirtazapin Orion 15 mg tablett, filmdrasjert inneholder 15 mg mirtazapin.  
Hver Mirtazapin Orion 30 mg tablett, filmdrasjert inneholder 30 mg mirtazapin.  
Hver Mirtazapin Orion 45 mg tablett, filmdrasjert inneholder 45 mg mirtazapin.

### Hjelpestoff med kjent effekt:

Hver Mirtazapin Orion 15 mg tablett, filmdrasjert inneholder 102 mg laktosemonohydrat.  
Hver Mirtazapin Orion 30 mg tablett, filmdrasjert inneholder 204 mg laktosemonohydrat.  
Hver Mirtazapin Orion 45 mg tablett, filmdrasjert inneholder 306 mg laktosemonohydrat.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

## 3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert (tablett).

15 mg filmdrasjert tablett: Gule, bikonvekse, kapselformede, filmdrasjerte tabletter, preget med en delestrek mellom "1" og "5" på en side og "MI" preget på den andre siden. Størrelsen på tablett er 9,1 mm x 4,6 mm.

30 mg filmdrasjert tablett: Rødbrune bikonvekse, kapselformede, filmdrasjerte tabletter, preget med en delestrek mellom "3" og "0" på en side og "MI" preget på den andre siden. Størrelsen på tablett er 14,1 mm x 6,1 mm.

45 mg filmdrasjert tablett: Hvite, bikonvekse, kapselformede, filmdrasjerte tabletter med "45" preget på en side og "MI" preget på den andre siden. Størrelsen på tablett er 14,1 mm x 7,1 mm.

15 mg og 30 mg tablettene kan deles i like doser.

## 4. KLINISKE OPPLYSNINGER

### 4.1 Indikasjon

Mirtazapin Orion 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 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.

Pasienter med depresjon bør behandles for 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 redusert hos pasienter med moderat til alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance < 40 ml/min). Dette bør tas med i vurderingen når mirtazapin forskrives til disse pasientene (se pkt. 4.4).

#### *Nedsatt leverfunksjon*

Clearance av mirtazapin kan være redusert hos pasienter med nedsatt leverfunksjon. Dette må tas med i vurderingen når mirtazapin forskrives til disse pasientene, spesielt ved alvorlig nedsatt leverfunksjon, da pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon ikke er undersøkt (se pkt. 4.4).

#### *Pediatrik populasjon*

Mirtazapin bør ikke brukes hos barn eller 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).

#### Administrasjonsmåte

Mirtazapin Orion kan tas én gang daglig da mirtazapin har en eliminasjonshalveringstid på 20-40 timer. Den bør fortrinnsvis tas som en enkeltdose rett før leggetid.

Mirtazapin Orion kan også gis som to separate doser (én dose om morgenen og én dose før sengetid), den høyeste dosen bør tas om kvelden).

Tablettene 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 monoaminoksidase (MAO)-hemmere (se pkt. 4.5).

### **4.4 Advarsler og forsiktighetsregler**

#### Pediatrik 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 fra klinisk behov, likevel tas en beslutning om å behandle, bør pasienten overvåkes nøye for selvmordssymptomer. I tillegg mangler langtidsdata for sikkerhet hos barn og ungdom vedrørende vekst, modning og kognitiv og atferdsmessig utvikling.

#### 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 selvmordsrelaterte hendelser i anamnesen, 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 med antidepressiva bør ledsages av nøye oppfølging av pasientene, særlig de med høy risiko, spesielt tidlig i behandlingen og ved doseendringer. Pasienter (og pårørende) bør oppfordres til å være oppmerksomme på klinisk forverring, selvmordsrelatert adferd eller selvmordstanker, og 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, bør kun færrest mulig antall Mirtazapin Orion tablett utleveres til pasienten, sammen med god oppfølging, for å redusere risikoen for overdosering.

#### Benmargshemming

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, for det meste 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 eller andre tegn på infeksjon. Når slike symptomer opptrer, må behandlingen seponeres og telling av blodceller foretas.

#### Gulsott

Behandling bør seponeres ved gulsott.

#### Tilstander 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 mirtazapin, slik som andre antidepressiva, introduseres med forsiktighet hos pasienter med tidligere anfall. Behandlingen bør seponeres hos enhver pasient som får anfall, eller hvis det oppstår en økning i anfallsfrekvensen.
- nedsatt leverfunksjon: Etter en peroral enkeltdose på 15 mg mirtazapin ble 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 økte ca. 55 %.
- nedsatt nyrefunksjon: Etter en peroral enkeltdose på 15 mg mirtazapin ble clearance av mirtazapin redusert med ca. 30 % og 50 % hos pasienter med henholdsvis moderat (kreatininclearance < 40 ml/minutt) og alvorlig (kreatininclearance ≤ 10 ml/minutt) nedsatt nyrefunksjon, sammenlignet med personer med normal nyrefunksjon. Gjennomsnittlig plasmakonsentrasjon av mirtazapin økte henholdsvis med 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 administrering av samtidige legemidler
- lavt blodtrykk
- diabetes mellitus: Antidepressiva kan endre glykemisk kontroll hos pasienter med diabetes. Det kan være behov for justering av dosering av insulin og/eller perorale antidiabetika, 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 bli forsterket.

- når den depressive fasen av en bipolar sykdom behandles, kan pasienten gå over i manisk fase. Pasienter med tidligere mani/hypomani bør overvåkes nøye. Mirtazapin bør seponeres hos enhver pasient som går over i manisk fase.
- selv om mirtazapin ikke skaper avhengighet, viser erfaring 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 anbefalt i pkt. 4.2, anbefales det å seponere behandlingen med mirtazapin gradvis.
- det bør utvises forsiktighet hos pasienter med vannlatingsforstyrrelser, som prostatahypertrofi, 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).
- akatisi/psykomotorisk rastløshet: Bruken av antidepressiva kan knyttes til utviklingen av akatisi, 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 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 av 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

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.

#### Serotonergt 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 hypertermi, stivhet, myokloni, autonom ustabilitet med potensielt raske svingninger i vitale tegn, endringer i mental status som omfatter forvirring, irritabilitet og ekstrem uro som utvikles til delirium og koma. Det bør 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).

## Eldre

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

## Hjelpestoffer

Dette legemidlet 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 i de to påfølgende ukene etter avsluttet behandling med MAO-hemmere. Omvendt 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, buprenorfin, linezolid, metylenblått, SSRI, venlafaksin, litium og johannesurt — *Hypericum perforatum*) medføre forekomst av serotoninrelaterte effekter (serotonergt syndrom: se pkt. 4.4). Det bør utvises forsiktighet, og tettere oppfølging er påkrevd, når disse virkestoffene kombineres med mirtazapin.
- Mirtazapin kan forsterke den sedative effekten av benzodiazepiner og andre beroligende midler (særlig de fleste antipsykotika, antihistamin H<sub>1</sub>-antagonister, opioider). Det bør 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, CYP3A4-indusere, 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 avsluttes, 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 være nødvendig å redusere dosen, når mirtazapin gis samtidig med sterke CYP3A4-hemmere, HIV-proteasehemmere, azol-antimykotika, erytromycin, cimetidin eller nefazodon.
- Interaksjonsstudier indikerte ikke relevant farmakokinetisk påvirkning ved samtidig behandling med mirtazapin og paroksetin, amitriptylin, risperidon eller litium.

### Pediatrik 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 teratogene effekter av klinisk betydning, men det er sett utviklingstoksisitet (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 den mulige økte risikoen ikke utelukkes med tanke på den beslektede virkningsmekanismen (økning av serotoninkonsentrasjonen).

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

### Amming

Dyrestudier og begrensede humane data viser at mirtazapin kun utskilles i morsmelk i svært små mengder. Det bør tas en beslutning om å fortsette/avbryte amming eller fortsette/avbryte behandling med mirtazapin, hvor det tas hensyn til nytten av amming for barnet og nytten av behandling med mirtazapin for kvinnen.

### 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 konsentrasjonsevne og årvåkenhet (spesielt i begynnelsen av behandlingen). Dersom de er påvirket skal pasienter unngå å utføre potensielt farlige oppgaver som krever årvåkenhet 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 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 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 på opptil 60 mg, og 850 pasienter (79 personår) som fikk placebo. Forlengelsesfaser av disse studiene er utelatt for å kunne sammenligne med placebobehandling.

Tabell 1 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».

**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)
<b>Sykdommer i blod og lymfatiske organer</b>					Benmargshemming (granulocytopeni, agranulocytose, aplastisk anemi, trombocytopeni), eosinofili
<b>Endokrine sykdommer</b>					Uhensiktsmessig antidiuretisk hormonsekresjon, Hyperprolaktinemi (og relaterte symptomer galaktore og gynekomasti)
<b>Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer</b>	Vektøkning <sup>1</sup> , økt appetitt <sup>1</sup>				Hyponatremi
<b>Psykiatriske lidelser</b>		Unormale drømmer, forvirring, angst <sup>2, 5</sup> , insomni <sup>3, 5</sup>	Mareritt <sup>2</sup> , mani, agitasjon <sup>2</sup> , hallusinasjoner, psykomotorisk rastløshet (inkl. akatisi, hyperkinesi)	Aggresjon	Selv mordstanker <sup>6</sup> , selvmordsrelatert atferd <sup>6</sup> , somnambulisme
<b>Nevrologiske sykdommer</b>	Somnolens <sup>1,4</sup> , sedasjon <sup>1,4</sup> , hodepine <sup>2</sup>	Letargi <sup>1</sup> , svimmelhet, tremor, amnesi <sup>7</sup>	Parestesi <sup>2</sup> , urolige ben, synkope	Myokloni	Kramper (anfall), serotonergt syndrom, oral parestesi, dysartri
<b>Karsykdommer</b>		Ortostatisk hypotensjon	Hypotensjon <sup>2</sup>		
<b>Gastrointestinale sykdommer</b>	Munntørrhet	Kvalme <sup>3</sup> , diaré <sup>2</sup> , oppkast <sup>2</sup> , forstoppelse <sup>1</sup>	Oral hypoestesi	Pankreatitt	Munnødem, økt spyttproduksjon
<b>Sykdommer i lever og galleveier</b>				Økning i serumtransaminase-aktivitet	
<b>Hud- og underhudssykdommer</b>		Eksantem <sup>2</sup>			Stevens-Johnson syndrom, bulløs dermatitt, erythema multiforme, toksisk epidermal nekrolyse, legemiddelindusert

					utslett med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS)
<b>Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett</b>		Artralgi, myalgi, ryggmerter <sup>1</sup>			Rabdomyolyse
<b>Sykdommer i nyre og urinveier</b>					Urinretensjon
<b>Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer</b>					Priapisme
<b>Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet</b>		Perifert ødem <sup>1</sup> , fatigue			Generalisert ødem, lokalisert ødem
<b>Undersøkelser</b>					Økt kreatinkinase

<sup>1</sup>) I kliniske studier forekom disse bivirkningene statistisk signifikant hyppigere ved behandling med mirtazapin enn med placebo.

<sup>2</sup>) I kliniske studier forekom disse bivirkningene hyppigere ved behandling med placebo enn med mirtazapin, men økningen var ikke statistisk signifikant.

<sup>3</sup>) I kliniske studier forekom disse bivirkningene statistisk signifikant hyppigere ved behandling med placebo enn med mirtazapin.

<sup>4</sup>) NB! Dosereduksjon medfører vanligvis ikke mindre somnolens/sedasjon, men kan redusere den antidepressive virkningen.

<sup>5</sup>) Ved behandling med antidepressiva kan angst og insomni (som kan være symptomer på depresjon) utvikle seg eller forverres. Under behandling med mirtazapin har utvikling eller forverring av angst og insomni blitt rapportert.

<sup>6</sup>) Tilfeller av selvmordstanker og selvmordsrelatert atferd har vært rapportert i forbindelse med mirtazapinbehandling eller like etter seponering av behandling (se pkt. 4.4).

<sup>7</sup>) 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).

#### Pediatrik populasjon

Følgende bivirkninger var vanlige i kliniske studier med barn: vektøkning, urticaria 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](http://www.legemiddelverket.no/meldeskjema).

## 4.9 Overdosering

Nåværende erfaring i forbindelse med overdosering av mirtazapin alene indikerer at symptomene vanligvis er milde. Depresjon 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 bør få hensiktsmessig symptomatisk behandling og støttebehandling av vitale funksjoner. EKG-overvåking bør foretas. Medisinsk kull eller mageskylling bør også vurderes.



### 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: N06AX11

#### Virkningsmekanisme/farmakodynamiske effekter

Mirtazapin er en sentralt aktiv presynaptisk  $\alpha_2$ -antagonist som øker sentral noradrenerg og serotonerg neurotransmisjon. Den økte serotonerge neurotransmisjonen er spesifikt mediert av 5-HT<sub>1</sub>-reseptorer, ettersom mirtazapin blokkerer både 5-HT<sub>2</sub>- og 5-HT<sub>3</sub>-reseptorene. Det antas at begge enantiomerene av mirtazapin bidrar til antidepressiv aktivitet: S(+)-enantiomerer ved å blokkere  $\alpha_2$ - og 5-HT<sub>2</sub>-reseptorer, og R(-)-enantiomerer ved å blokkere 5-HT<sub>3</sub>-reseptorer.

#### Klinisk effekt og sikkerhet

Den antagonistiske effekten på histamin H<sub>1</sub> er assosiert med de sedative egenskapene til mirtazapin. Mirtazapin har praktisk talt ingen antikolinerg aktivitet og har, ved terapeutiske doser, kun begrenset effekt (f.eks. ortostatisk hypotensjon) på det kardiovaskulære systemet.

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).

#### Pediatrik 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 signifikant forskjell 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 % vs. 6,8 %) og hypertriglyseridemi (2,9 % vs. 0 %) var også vanlig.

### **5.2 Farmakokinetiske egenskaper**

#### Absorpsjon

Etter peroral administrasjon absorberes mirtazapin raskt og godt (biotilgjengelighet på ca. 50 %), maksimal plasmakonsentrasjon oppnås etter ca. 2 timer. Matinntak har ingen påvirkning på mirtazapins farmakokinetikk.

#### Distribusjon

Ca. 85 % av mirtazapin bindes til plasmaproteiner.

#### 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. Demetylmetylmetabolitten 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 halveringstid, opptil 65 timer, har

av og til blitt observert. Kortere halveringstid er sett hos unge menn. Halveringstiden for eliminasjon er tilstrekkelig til å rettferdiggjøre dosering 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 være redusert som følge av 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 utviklingstoksisitet.

I reproduksjonstoksisitetsstudier på rotter og kaniner ble ingen teratogene effekter sett. Ved dobbel systemisk eksponering sammenlignet med maksimal terapeutisk eksponering hos mennesker, var det en økning i postimplantasjonstap, reduksjon i avkommets fødselsvekt og reduksjon i avkommets overlevelse i løpet av de tre første laktasjonsdagene hos rotter.

Mirtazapin var ikke gentoksisk i en serie av tester på genmutasjon, kromosom- og DNA-skader. 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**

#### Tablettkjerne:

Laktosemonohydrat  
Maisstivelse  
Hydroksypropylcellulose  
Lavsubstituert hydroksypropylcellulose  
Magnesiumstearat  
Silika, kolloidal vannfri

#### Filmdrasjering:

Hypromellose  
Hydroksypropylcellulose  
Titandioksid (E171)

#### 15 mg tablettens drasjering inneholder også:

Gult jernoksid (E172)

#### 30 mg tablettens drasjering inneholder også:

Gult jernoksid (E172)  
Rødt jernoksid (E172)  
Svart jernoksid (E172)

### **6.2 Uforlikeligheter**

Ikke relevant.

### **6.3 Holdbarhet**

Blisterpakning: 4 år.  
HDPE-plastboks: 3 år.

### **6.4 Oppbevaringsbetingelser**

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

### **6.5 Emballasje (type og innhold)**

Blisterpakning i PVC/PVdC-Aluminium: 28, 30, 98 eller 100 tabletter.

Hvit ugjennomsiktig runde HDPE-plastboks: 100 eller 250 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)**

15 mg: 13-9618  
30 mg: 13-9619  
45 mg: 13-9620

## **9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE**

Dato for første markedsføringstillatelse: 11.04.2014  
Dato for siste fornyelse: 03.03.2019

## **10. OPPDATERINGSDATO**

20.05.2022