

1. LEGEMIDLETS NAVN

Remeron-S 15 mg smeltetabletter
Remeron-S 30 mg smeltetabletter
Remeron-S 45 mg smeltetabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver Remeron-S 15 mg smeltetablett inneholder 15 mg mirtazapin.
Hver Remeron-S 30 mg smeltetablett inneholder 30 mg mirtazapin.
Hver Remeron-S 45 mg smeltetablett inneholder 45 mg mirtazapin.

Hjelpestoffer med kjent effekt

Hver Remeron-S 15 mg smeltetablett inneholder 4,65 mg aspartam og 28 mg sukrose.
Hver Remeron-S 30 mg smeltetablett inneholder 9,30 mg aspartam og 56 mg sukrose.
Hver Remeron-S 45 mg smeltetablett inneholder 13,95 mg aspartam og 84 mg sukrose.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Smeltetablett.

15 mg smeltetablett:

Rund, hvit, med standardslepet konisk kant merket med koden 'TZ 1' på den ene siden.

30 mg smeltetablett:

Runde, hvite, med standardslepet konisk kant merket med koden 'TZ 2' på den ene siden.

45 mg smeltetablett:

Runde, hvite, med standardslepet konisk kant merket med koden 'TZ 4' på den ene siden.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon

Remeron-S er indisert til voksne for behandling av depressive episoder.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Voksne

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

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

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

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

Eldre

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

Nedsatt nyrefunksjon

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

Nedsatt leverfunksjon

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

Pediatrisk populasjon

Remeron-S skal ikke brukes hos barn og ungdom under 18 år fordi effekt ikke ble vist i to korttids kliniske studier (se pkt. 5.1) og på grunn av sikkerhetshensyn (se pkt. 4.4, 4.8 og 5.1).

Administrasjonsmåte

Mirtazapin har en halveringstid på 20-40 timer og Remeron-S egner seg derfor for dosering en gang pr. dag. Remeron-S bør fortrinnsvis tas som en enkeltdose om kvelden før sengetid. Remeron-S 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 mirtazapin med MAO-hemmere (se pkt. 4.5).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Pediatrisk populasjon

Remeron-S bør ikke brukes til behandling av barn og ungdom under 18 år.

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

Suicid/suicidale tanker eller klinisk forverring

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

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

Tett tilsyn med pasienter, særlig de med høy risiko, bør ledsage behandling med antidepressiva, særlig i behandlingens tidlige fase og etter doseendringer. Pasienter (og pasientenes pårørende) bør varsles

om nødvendigheten av å overvåke for enhver klinisk forverring, suicidal atferd eller suicidale tanker og uvanlige endringer i oppførsel, og å søke medisinsk råd umiddelbart dersom disse symptomene viser seg.

Med hensyn til muligheten for suicid og til det beste for pasienten, spesielt i begynnelsen av behandlingen, bør bare færrest mulig antall Remeron-S smeltetabletter utleveres til pasienten for å redusere risikoen for overdose.

Benmargssuppresjon

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

Gulsott

Behandlingen bør avbrytes hvis gulsott oppstår.

Tilstander der det er nødvendig med oppfølging

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

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

Som for andre antidepressiva bør det tas hensyn til følgende:

- Forverring av psykotiske symptomer kan opptre når antidepressiva gis til pasienter med schizofreni eller andre psykotiske forstyrrelser. Paranoide tanker kan bli forsterket.
- Når den depressive fase i bipolar lidelse behandles, kan den omdannes til den maniske fasen. Pasienter med mani/hypomani i anamnesen bør overvåkes nøye. Mirtazapin bør seponeres hos enhver pasient som går inn i en manisk fase.
- Selv om Remeron-S ikke er vanedannende, viser erfaring etter markedsføring at brå seponering av behandlingen etter lang tids administrering noen ganger kan gi seponeringssymptomer. De fleste seponeringsreaksjonene er milde og går over av seg selv. Blant de ulike seponeringssymptomene som har vært rapportert, har svimmelhet, agitasjon, angst, hodepine og kvalme vært de hyppigste. Selv om de har blitt rapportert som seponeringssymptomer, bør det anskueliggjøres at disse symptomene kan ha sammenheng med underliggende sykdom. Som det tilrådes i 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 er lite sannsynlig fordi Remeron-S har svært liten antikolinerg effekt).
- Akatysi/psykomotorisk uro: Bruken av antidepressiva er blitt forbundet med utviklingen av akatysi, som kjennetegnes ved en subjektiv ubehagelig eller forstyrrende uro og behov for bevegelse, ofte fulgt av en manglende evne til å sitte eller stå stille. Dette vil mest sannsynlig forekomme i løpet av de første behandlingsukene. Hos pasienter som utvikler disse symptomene kan doseøkning være skadelig.
- Tilfeller med QT-forlengelse, torsades de pointes, ventrikulær takykardi og plutselig død er blitt rapportert ved bruk av Remeron-S etter markedsføring. Majoriteten av rapportene var assosiert med overdose eller med andre risikofaktorer for QT-forlengelse hos pasienten, inkludert samtidig bruk av legemidler som gir QTc-forlengelse (se pkt. 4.5 og pkt. 4.9). Forsiktighet bør utvises når Remeron-S 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 Remeron-S-behandling.

Hvis tegn og symptomer på disse reaksjonene oppstår, skal Remeron-S seponeres umiddelbart.

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

Hyponatremi

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

Serotonergt syndrom

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

Eldre

Eldre er ofte mer følsomme, spesielt med hensyn til bivirkninger av antidepressiva.

I kliniske studier med Remeron-S har ikke bivirkninger vært rapportert hyppigere hos eldre pasienter enn i andre aldersgrupper.

Sukrose

Remeron-S inneholder sukkersfærer som inneholder sukrose. Pasienter med sjeldne arvelige problemer med fruktoseintoleranse, glukose-galaktosemalabsorpsjon eller sukrase-isomaltasemangel bør ikke ta dette legemidlet.

Aspartam

Dette legemidlet inneholder aspartam, en fenylalaninkilde. Hver 15 mg smeltetablett inneholder 4,65 mg aspartam. Hver 30 mg smeltetablett inneholder 9,3 mg aspartam. Hver 45 mg smeltetablett inneholder 13,95 mg aspartam. Det kan være skadelig for pasienter med fenylketonuri.

Natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver smeltetablett, og er så godt som “natriumfritt”.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Farmakodynamiske interaksjoner

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

Farmakokinetiske interaksjoner

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

Pediatrisk populasjon

Interaksjonsstudier har kun blitt utført hos voksne.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Begrensede data på bruk av mirtazapin hos gravide kvinner indikerer ikke en økt risiko for misdannelser. Dyrestudier har ikke vist noen teratogene effekter av klinisk relevans, imidlertid har utviklingsmessig toksisitet vært observert (se pkt. 5.3). Epidemiologiske data kan tyde på at bruk av SSRI-preparater under graviditet, spesielt sent i graviditeten, kan øke risikoen for vedvarende pulmonal hypertensjon hos nyfødte (PPHN). Selv om ingen studier har undersøkt sammenhengen

mellom PPHN og mirtazapinbehandling, kan en mulig økt risiko ikke utelukkes ved behandling med mirtazapin med tanke på den beslektede virkningsmekanismen (økning av serotoninkonsentrasjonen). Forsiktighet må utvises ved forskrivning til gravide kvinner. Dersom Remeron-S brukes opptil 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 bare skilles ut i brystmelken i svært små mengder. En avgjørelse om hvorvidt man skal fortsette/avbryte amming eller fortsette/avbryte behandling med Remeron-S bør tas på bakgrunn av nytten barnet har av å få brystmelk og nytten kvinnen har av behandlingen med Remeron-S.

Fertilitet

Prekliniske reproduktive toksisitetstudier hos dyr viste ingen virkning på fertilitet.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Remeron-S har liten eller moderat påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Remeron-S 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 deprimerte pasienter opptrer en rekke symptomer som kan assosieres med selve sykdommen. Det er derfor av og til vanskelig å skille mellom hvilke symptomer som skyldes sykdommen og hvilke som er et resultat av Remeron-S-behandlingen.

Oppsummering av sikkerhetsprofilen

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

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

Bivirkningstabell

Alle randomiserte placebokontrollerte studier på pasienter (inkludert andre indikasjoner enn depressiv sykdom), er blitt evaluert med hensyn på bivirkninger av Remeron-S. Meta-analysen dreide seg om 20 studier med en planlagt behandlingsvarighet opp til 12 uker, med 1501 pasienter (134 menneskeår) som fikk mirtazapin-doser opp til 60 mg og 850 pasienter (79 menneskeår) som fikk placebo. Forlengelsesfaser av disse studiene har blitt utelukket for å bevare sammenlignbarheten med placebobehandling. Tabell 1 viser den kategoriserte insidensen av bivirkninger som forekom statistisk signifikant hyppigere under behandling med Remeron-S enn med placebo i kliniske studier, med tillegg av bivirkninger som er rapportert spontant. Frekvensen av bivirkninger fra spontanrapportering er basert på rapporteringsraten av disse hendelsene i de kliniske studiene. Frekvensen av bivirkninger fra spontanrapportering, der tilsvarende hendelser ikke ble observert med mirtazapin i de randomiserte placebokontrollerte studiene på pasienter, er klassifisert som ”ukjent”.

Tabell 1. Bivirkninger av Remeron-S

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)	Ukjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data)
Sykdommer i blod og lymfatiske organer					▪ Benmargs- suppresjon (granulocytopeni,

Organklasser	Svært vanlige (≥ 1/10)	Vanlige (≥ 1/100 til < 1/10)	Mindre vanlige (≥ 1/1000 til < 1/100)	Sjeldne (≥ 1/10 000 til < 1/1000)	Ukjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data)
					agranulocytose, aplastisk anemi trombocytopeni) ▪ Eosinofili
Endokrine sykdommer					▪ Unormal sekresjon av antidiuretisk hormon ▪ Hyperprolaktinemi (og relaterte symptomer galaktoré og gynecomasti)
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	▪ Økt appetitt¹ ▪ Vektøkning¹				▪ Hyponatremi
Psykiatriske lidelser		▪ Unormale drømmer ▪ Forvirring ▪ Angst^{2, 5} ▪ Søvnløshet^{3, 5}	▪ Mareritt² ▪ Mani ▪ Agitasjon² ▪ Hallusinasjoner ▪ Psykomotorisk uro (inkl. akatisi, hyperkinesi)	▪ Aggresjon	▪ Suicidale tanker⁶ ▪ Suicidal oppførsel⁶ ▪ Somnambulisme
Nevrologiske sykdommer	▪ Søvnighet^{1, 4} ▪ Sedasjon^{1, 4} ▪ Hodepine²	▪ Letargi¹ ▪ Svimmelhet ▪ Tremor ▪ Amnesi⁷	▪ Parestesier² ▪ “Restless legs” ▪ Synkope	▪ Myoklonus	▪ Kramper (insulter) ▪ Serotonergt syndrom ▪ Oral parestesi ▪ Dysartri
Karsykdommer		▪ Ortostatisk hypotensjon	▪ Hypotensjon²		
Gastrointestinale sykdommer	▪ Tørr munn	▪ Kvalme³ ▪ Diaré² ▪ Oppkast² ▪ Forstoppelse	▪ Oral hypoestesi	▪ Pankreatitt	▪ Ødem i munnen ▪ Økt spyttproduksjon
Sykdommer i lever og galleveier				▪ Forhøyet serum transaminase-aktivitet	
Hud- og underhuds-sykdommer		▪ Eksantem²			▪ Stevens-Johnsons syndrom ▪ Bulløs dermatitt (Dermatitis bullous) ▪ Erythema multiforme ▪ Toksisk epidermal nekrolyse ▪ Legemiddel-indusert utslett med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS)
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett		▪ Artralgi ▪ Myalgi ▪ Ryggsmarter¹			▪ Rabdomyolyse
Sykdommer i nyre og urinveier					▪ Urinretensjon
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer					▪ Priapisme
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjons-stedet		▪ Perifert ødem¹ ▪ Utmattelse			▪ Generalisert ødem ▪ Lokalt ødem
Undersøkelser					▪ Økt nivå av kreatinkinase

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

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

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

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

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

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

⁷ I de fleste tilfeller ble pasientene bedre etter seponering av legemidlet.

I laboratorieprøver i kliniske utprøvinger har forbigående økning i transaminaser og gamma-glutamyltransferase vært observert (imidlertid har tilhørende bivirkninger ikke vært rapportert statistisk signifikant hyppigere med Remeron-S enn med placebo).

Pediatrisk populasjon

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

Melding av mistenkte bivirkninger

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

4.9 Overdosering

Nåværende erfaring med overdosering av Remeron-S alene indikerer at symptomene vanligvis er milde. Dempet aktivitet av sentralnervesystemet med desorientering og forlenget sedasjon har vært rapportert sammen med takykardi og mild hyper- eller hypotensjon. Imidlertid er det en mulighet for mer alvorlige utfall (inkludert fatale tilfeller) ved doser som er mye høyere enn den terapeutiske dosen, spesielt ved blandede overdoser. I disse tilfellene har også QT-forlengelse og torsades de pointes blitt rapportert.

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

Pediatrisk populasjon

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

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Andre antidepressiva, ATC-kode: N06AX11

Virkningsmekanisme/farmakodynamiske effekter

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

Klinisk effekt og sikkerhet

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

I en randomisert, placebo- og moksifloksacinkontrollert klinisk studie som omfattet 54 friske frivillige ble effekten av Remeron (mirtazapin) på QTc-intervall studert ved bruk av en vanlig dose på 45 mg og en supraterapeutisk 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 på barn i alderen 7-18 år med depresjon (MDD) (n=259), som brukte en fleksibel dosering de første 4 ukene (15-45 mg mirtazapin) og deretter en fast dose (15, 30, 45 mg mirtazapin) i 4 uker, kunne ikke vise signifikante forskjeller mellom mirtazapin og placebo på det primære og alle sekundære endepunkter. Signifikant vektøkning ($\geq 7\%$) ble sett hos 48,8 % av de Remeron-S-behandlede pasientene sammenlignet med 5,7 % i placeboarmen. Urtikaria (11,8 % vs. 6,8 %) og hypertriglyseridemi (2,9 % vs. 0 %) ble også sett ofte.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Etter oral administrering av Remeron-S absorberes virkestoffet mirtazapin raskt og godt (biotilgjengelighet $\approx 50\%$), og når maksimal plasmakonsentrasjon etter ca. 2 timer. Matinntak har ingen påvirkning på farmakokinetikken til mirtazapin.

Distribusjon

Proteinbindingsgraden er ca. 85 %.

Biotransformasjon

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

Eliminasjon

Mirtazapin metaboliseres i høy grad og elimineres via urin og fæces i løpet av få dager. Den gjennomsnittlige halveringstiden er 20-40 timer, lengre halveringstider, opptil 65 timer, har av og til vært observert. Kortere halveringstid er sett hos unge menn. Halveringstiden for eliminasjon 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, karsinogent potensiale eller reproduksjons- og utviklingstoksitet.

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

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

Sukkersfærer
Hypromellose
Povidon K30
Magnesiumstearat
Butylert metakrylatkopolymer, basisk
Aspartam (E951)
Sitronsyre, vannfri
Krysspovidon (type A)
Mannitol (E421)
Cellulose, mikrokrySTALLinsk
Naturlig og kunstig appelsinsmak (Nr. SN027512)
Natriumhydrogenkarbonat

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys og fuktighet.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Barnesikker, stiv, perforert endoseblister som åpnes ved å rives opp. Folien er framstilt av et laminat av aluminiumsfolie og plastfilm som er festet til et papirbasert laminat av aluminiumsfolie dekket med varmebestandig lakk.

Plastfilmen inneholder: PVC (polyvinylklorid), polyamid og polyester.

Hver blister inneholder 6 smeltetabletter. Følgende pakninger er tilgjengelig for hver styrke: 6 (1x6), 18 (3x6), 30 (5x6), 48 (8x6) og 90 (15x6) og 96 (16x6) og 180 (10x18 (3x6)) smeltetabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Ingen spesielle forholdsregler.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

N.V. Organon
Kloosterstraat 6
5349 AB Oss
Nederland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

15 mg: 01-815
30 mg: 01-816
45 mg: 01-817

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 20. mars 2002
Dato for siste fornyelse: 8. februar 2013

10. OPPDATERINGSDATO

01.09.2021