

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Mirtazapin Hexal 15 mg tabletti, kalvopäällysteinen
Mirtazapin Hexal 30 mg tabletti, kalvopäällysteinen
Mirtazapin Hexal 45 mg tabletti, kalvopäällysteinen

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 15 mg mirtatsapiinia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 94,05 mg laktoosia (monohydraattina) ja 0,021 mg paraoranssia (E110).

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 30 mg mirtatsapiinia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 188,1 mg laktoosia (monohydraattina).

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 45 mg mirtatsapiinia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan:

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 282,15 mg laktoosia (monohydraattina).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen.

15 mg kalvopäällysteinen tabletti:

Keltainen, kalvopäällysteinen, pyöreä, kaksoiskupera tabletti, jossa on toisella puolella jakoura.

Tabletin voi jakaa yhtä suuriin annoksiin.

30 mg kalvopäällysteinen tabletti:

Beigen värinen, kalvopäällysteinen, pyöreä, kaksoiskupera tabletti, jossa on toisella puolella jakoura.

Tabletin voi jakaa yhtä suuriin annoksiin.

45 mg kalvopäällysteinen tabletti:

Valkoinen, kalvopäällysteinen, pyöreä, kaksoiskupera tabletti.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Mirtazapin Hexal on tarkoitettu aikuispotilaiden vaikeiden masennustilojen hoitoon.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Aikuiset

Tehokas vuorokausiannos on yleensä 15-45 mg; aloitusannos on 15 mg tai 30 mg.

Mirtatsapiinin vaikutus alkaa yleensä 1-2 hoitoviikon kuluttua. Asianmukaisella annoksella positiivinen vaste saavutetaan yleensä 2-4 viikossa. Ellei tyydyttävää vastetta saada, annos voidaan nostaa maksimiin. Ellei seuraavien 2-4 viikonkaan jälkeen saada vastetta, hoito tulee lopettaa.

Masennusta sairastavia potilaita tulee hoitaa riittävän kauan, vähintään 6 kuukauden ajan, potilaiden oireettomuuden varmistamiseksi.

Mirtatsapiinin käyttö suositellaan lopetettavaksi asteittain lääkehoidon lopettamisesta johtuvien oireiden välttämiseksi (ks. kohta 4.4).

Iäkkäät

Suositusannos on kuin muilla aikuisilla. Iäkkäitä tulee annosta suurennettaessa seurata tarkoin, jotta vaste olisi tyydyttävä ja turvallinen.

Munuaisten vajaatoiminta

Keskivaikeaa tai vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa (kreatiniinipuhdistuma <40 ml/min) sairastavien potilaiden mirtatsapiinin puhdistuma voi alentua. Tämä tulee ottaa huomioon määrättäessä Mirtazapin Hexalia näille potilaille (ks. kohta 4.4).

Maksan vajaatoiminta

Maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden mirtatsapiinin puhdistuma voi alentua. Tämä tulee ottaa huomioon määrättäessä Mirtazapin Hexalia näille potilaille, erityisesti vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastaville, koska vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla ei ole suoritettu tutkimuksia (ks. kohta 4.4).

Pediatriset potilaat

Mirtazapin Hexal -valmistetta ei tule käyttää lasten ja alle 18-vuotiaiden nuorten hoitoon, koska tehoa ei osoitettu kahdessa lyhytkestoisessa kliinisessä tutkimuksessa (ks. kohta 5.1) ja turvallisuuteen liittyvien seikkojen vuoksi (ks. kohdat 4.4, 4.8 ja 5.1).

Antotapa

Mirtatsapiinin puoliintumisaika on 20-40 tuntia ja siksi Mirtazapin Hexal voidaan ottaa kerran vuorokaudessa. Lääke otetaan mieluiten kerta-annoksena juuri ennen nukkumaanmenoa.

Vuorokausiannos voidaan ottaa myös kahtena annoksena (aamulla ja illalla). Suurempi annos otetaan illalla.

Tabletit tulee ottaa suun kautta, veden kanssa, ja ne niellään pureskelematta.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Mirtatsapiinin samanaikainen käyttö monoamiinioksidaasin estäjien (MAO-estäjien) kanssa (ks. kohta 4.5).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Pediatriset potilaat

Mirtazapin Hexal -valmistetta ei tule käyttää lasten ja alle 18-vuotiaiden nuorten hoitoon.

Suisidaalista käyttäytymistä (itsemurhayrityksiä ja itsemurha-ajatuksia) sekä vihamielisyyttä (pääasiassa aggressiota, vastustavaa käyttäytymistä ja vihaa) havaittiin kliinisissä tutkimuksissa useammin masennuslääkkeitä saaneilla lapsilla ja nuorilla kuin lumelääkettä saaneilla lapsilla ja nuorilla. Jos hoitopäätös kliinisen tarpeen perusteella silti tehdään, pitäisi potilasta seurata tarkasti suisidaalisten oireiden ilmaantumisen varalta. Lisäksi pitkän aikavälin turvallisuutta koskevat tiedot lasten ja nuorten kasvamisesta, kypsymisestä sekä kognitiivisesta kehityksestä ja käyttäytymisen kehityksestä ovat puutteelliset.

Vaikeat ihoon kohdistuvat haittavaikutukset

Mirtazapin Hexal hoidon yhteydessä on ilmoitettu vaikeita ihoon kohdistuvia haittavaikutuksia mukaan lukien Stevens-Johnsonin oireyhtymää (SJS), toksista epidermaalista nekrolyysiä (TEN), yleisoireista eosinofiilistä oireyhtymää (DRESS), rakkulaista ihotulehdusta ja erythema multiformea, jotka voivat olla hengenvaarallisia tai kuolemaan johtavia.

Jos näihin reaktioihin viittaavia oireita ja löydöksiä ilmenee, Mirtazapin Hexal käyttö on lopetettava välittömästi.

Jos potilaalle on tullut jokin näistä reaktioista Mirtazapin Hexal hoidon yhteydessä, Mirtazapin Hexal hoitoa ei saa aloittaa kyseisellä potilaalla enää uudelleen missään vaiheessa.

Itsemurha/itsemurha-ajatukset tai masennuksen paheneminen

Masennukseen liittyy lisääntynyt alttius itsemurha-ajatuksiin, itsensä vahingoittamiseen ja itsemurhiin (itsemurhaan liittyvät tapahtumat). Tämä alttius säilyy kunnes itse taudissa tapahtuu merkittävää paranemista. Koska paranemista ei ehkä tapahdu ensimmäisten viikkojen aikana hoidon aloituksesta, tulee potilaita seurata tarkoin siihen saakka, että paranemista tapahtuu. Kliinisen kokemuksen perusteella tiedetään, että itsemurha-alttius kasvaa taudin paranemisen alkuvaiheessa.

Potilaat, joilla on aiemmin ollut itsemurha-ajatuksia tai -käyttäytymistä, tai joilla on merkittävässä määrin itsemurhaan liittyviä ajatuksia ennen hoidon aloitusta, ovat alttiimpia itsemurha-ajatuksille ja –yrityksille, ja heitä tulee tarkkailla erityisesti hoidon aikana. Meta-analyysi lumekontrolloiduilla psykiatrisilla aikuispotilailla tehdyistä masennuslääketutkimuksista osoitti, että alle 25-vuotiailla potilailla alttius itsemurhakäyttäytymiseen lisääntyi masennuslääkettä saaneilla verrattuna lumelääkettä saaneisiin.

Lääkehoidossa olevia potilaita ja erityisesti korkean riskin potilaita on seurattava tarkasti varsinkin hoitoa aloitettaessa ja annosta muutettaessa. Lääkehoidossa olevia potilaita ja erityisesti korkean riskin potilaita on seurattava tarkasti varsinkin hoitoa aloitettaessa ja annosta muutettaessa. Potilaita (ja heidän huoltajiaan) tulee neuvoa seuraamaan ja olemaan tarkkaavaisia kliinisen tilan huononemisen, suisidaalisen käyttäytymisen tai itsemurha-ajatusten ja muiden epätavallisten muutosten suhteen käyttäytymisessä ja kehottaa hakeutumaan välittömästi lääkäriin, jos kyseisiä oireita esiintyy. Varsinkin hoidon alkuvaiheessa, itsemurhan mahdollisuutta ajatellen, potilaalle tulee antaa vain hyvin pieni määrä Mirtazapin Hexal tabletteja hyvän hoitokäytännön mukaisesti yliannoksen riskin pienentämiseksi.

Luuydinsuppressio

Luuydinsuppressiota, joka yleensä ilmenee granulositypeniana tai agranulosytoosina, on raportoitu mirtatsapiinin käyttäjillä. Korjaantuvaa agranulosytoosia on myös raportoitu harvoissa tapauksissa mirtatsapiinin kliinisissä tutkimuksissa. Mirtatsapiinin markkinoille tulon jälkeisenä aikana on raportoitu hyvin harvinaisina tapauksina agranulosytoosia, jotka ovat olleet enimmäkseen palautuvia, mutta joissakin tapauksissa kuolemaan johtaneita. Kuolemaan johtaneet tapaukset liittyivät useimmiten yli 65-vuotiaisiin potilaisiin. Hoitavan lääkärin tulee olla valppaana kuumeilun, kurkkukivun, stomatiitin tai muiden infekioon viittavien oireiden suhteen. Mikäli niitä esiintyy, hoito tulee lopettaa ja ottaa täydellinen verenkuva.

Ikterus

Hoito tulee lopettaa, mikäli keltaisuutta ilmaantuu.

Valvontaa vaativat tilat

Varovainen annostelu sekä säännöllinen ja huolellinen seuranta on välttämätöntä seuraavien potilaiden kohdalla:

- epilepsia tai orgaaninen aivosyndrooma: Vaikkakin kliininen kokemus osoittaa, että epileptiset kohtaukset ovat harvinaisia mirtatsapiinihoidon aikana, kuten muidenkin masennuslääkitysten aikana, Mirtazapin Hexalin käyttö tulee aloittaa varovaisesti niillä potilailla, jolla tiedetään olleen aiemmin kouristuskohtauksia. Hoito tulee lopettaa kaikilla potilailla, joille ilmaantuu kouristuskohtaus tai kouristuskohtausten esiintymistiheys kasvaa.
- maksan vajaatoiminta: oraalisen mirtatsapiini 15 mg kerta-annoksen jälkeen mirtatsapiinin puhdistuma oli laskenut noin 35 % lievää tai keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla verrattuna normaaliin maksan toimintaan. Keskimääräinen plasman mirtatsapiinipitoisuus oli noussut noin 55 %.

- munuaisten vajaatoiminta: oraalisen mirtatsapiini 15 mg kerta-annoksen jälkeen mirtatsapiinin puhdistuma oli laskenut noin 30 % keskivaiketta munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla (kreatiniinipuhdistuma <40 ml/min) ja noin 50 % vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla (kreatiniinipuhdistuma ≤10 ml/min) verrattuna normaaliin munuaisten toimintaan. Keskimääräinen plasman mirtatsapiinipitoisuus oli noussut noin 55 % keskivaiketta munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla ja 115 % vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla. Merkittävää eroa ei löytynyt lievää munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden (kreatiniinipuhdistuma <80 ml/min) ja kontrolliryhmän välillä.
- sydänsairaudet, kuten johtumishäiriöt, angina pectoris ja tuore sydäninfarkti, jotka edellyttävät tavanomaisia varotoimia ja varovaisuutta annettaessa samanaikaisesti muita lääkkeitä.
- alhainen verenpaine.
- diabetes mellitus: Diabeetikoilla masennuslääkitys voi muuttaa glykeemistä hoitotasapainoa. Insuliini- ja/tai oraalisen diabeteslääkityksen annosta voidaan joutua muuttamaan ja huolellista seuranta suositellaan.

Kuten muidenkin masennuslääkkeiden tapauksessa, seuraavat asiat tulee ottaa huomioon:

- Psykoosioireet saattavat paheta hoidettaessa skitsofreenikkoja tai muita psykoottisia potilaita antidepressiiveillä. Paranoidiset ajatukset saattavat voimistua.
- Hoidettaessa maanis-depressiivisen psykoosin depressiivistä vaihetta, tila saattaa muuttua maaniseksi. Potilaita, joilla on aiemmin ollut maniaa/hypomaniaa, tulee seurata huolellisesti. Mirtatsapiinihoito tulee lopettaa kaikilla niillä potilailla, joiden tila muuttuu maaniseksi.
- Vaikka Mirtazapin Hexal ei aiheuta riippuvuutta, markkinoille tulon jälkeen saatu kokemus valmisteen käytöstä osoittaa, että pitkäaikaisen hoidon äkillinen lopettaminen saattaa joskus aiheuttaa lääkehoidon lopettamiseen liittyviä oireita. Lopettamiseen liittyvistä reaktioista suurin osa on lieviä ja ne menevät ohi itsestään. Erilaisista lopettamisoireista yleisimmin raportoituja ovat huimaus, levottomuus, ahdistuneisuus, päänsärky ja pahoinvointi. Vaikka näitä on ilmoitettu lääkehoidon lopettamisesta johtuvina oireina, on huomioitava, että ne voivat liittyä taustalla olevaan sairauteen. Kohdan 4.2 mukaisesti mirtatsapiinihoidon lopettaminen suositellaan tehtäväksi vähitellen.
- Varovaisuutta tulee noudattaa potilaiden kohdalla, joilla on virtsaamishäiriöitä kuten prostatahypertrofiaa, tai akuutti sulkukulmaglaukooma tai kohonnut silmänpaine (vaikka ongelmien todennäköisyys on pieni Mirtazapin Hexalin hyvin heikon antikolienergisen aktiivisuuden vuoksi).
- Akatisia/psikomotorinen levottomuus: Masennuslääkkeiden käyttö on yhdistetty akatisian kehittymiseen, jolle on luonteenomaista subjektiivinen epämiellyttävä tai tuskallinen levottomuus ja tarve liikkua, yhdistyneenä usein kyvyttömyyteen istua tai seisoa paikoillaan. Tätä esiintyy todennäköisimmin muutaman ensimmäisen hoitoviikon aikana. Annoksen nostaminen potilaille, joille kehittyy tämä oireyhtymä, voi olla haitallista.
- QT-ajan pitenemistä, kääntyvien kärkien takykardiaa, kammiotakyardiaa ja äkkikuolemia on raportoitu mirtatsapiinin markkinoille tulon jälkeen. Suurin osa raportoiduista tapauksista esiintyi yliannoksen yhteydessä tai potilailla, joilla oli muita QT-ajan pitenemisen riskitekijöitä, kuten QTc-aikaa pidentävien lääkevalmisteiden samanaikainen käyttö (ks. kohta 4.5 ja kohta 4.9). Varovaisuutta on noudatettava, jos Mirtazapin Hexalia määrätään potilaille, joilla tiedetään olevan sydän- tai verisuonisairaus tai sukuanamneesissa QT-ajan piteneminen tai jotka käyttävät samanaikaisesti muita valmisteita, joiden arvellaan pidentävän QTc-aikaa.

Hyponatremia

Mirtatsapiinin käytön yhteydessä on raportoitu erittäin harvoin hyponatremiaa, joka todennäköisesti johtuu antidiureettisen hormonin epäasianmukaisesta erityksestä (SIADH). Varovaisuutta tulee noudattaa riskiryhmään kuuluvilla potilailla, kuten vanhuksilla ja potilailla, jotka saavat samanaikaisesti hyponatremiaa aiheuttavia lääkevalmisteita.

Serotoniinioireyhtymä

Interaktio serotonergisesti vaikuttavien lääkkeiden kanssa: serotoniinioireyhtymää voi esiintyä, kun selektiivisiä serotoniinin takaisinoton estäjiä (SSRI:t) käytetään yhtäaikaan muiden serotonergisten lääkkeiden kanssa (ks. kohta 4.5). Serotoniinioireyhtymän oireita voivat olla kuume, jäykkyys, myoklonus, autonominen epävakaisuus, johon mahdollisesti liittyy nopeita vaihteluita

elintoiminnoissa, mielentilan muutokset, kuten sekavuus, ärtyvyys ja äärimmäinen agitaatio, joka voi kehittyä houretilaksi ja johtaa koomaan. Varovaisuutta tulee noudattaa ja tarkkaa kliinistä seuranta vaaditaan kun näitä lääkkeitä käytetään samanaikaisesti mirtatsapiinin kanssa. Jos näitä oireita ilmenee, mirtatsapiinihoito on keskeytettävä ja potilaalle on annettava oireiden mukaista elintoimintoja tukevaa hoitoa. Markkinoille tulon jälkeisen kokemuksen perusteella serotoniinioireyhtymää esiintyy hyvin harvoin potilailla, joita on hoidettu ainoastaan mirtatsapiinilla. (ks. kohta 4.8).

Läkkäät

Läkkäät potilaat ovat usein herkempiä erityisesti masennuslääkkeiden haittavaikutuksille. Mirtatsapiinilla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa haittavaikutuksia ei ole raportoitu enempää iäkkäillä potilailla kuin muissa ikäryhmissä.

Mirtazapin Hexal sisältää laktoosia

Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

Mirtazapin Hexal 15 mg tabletit sisältävät paraoranssia (E110)

Väriaine paraoranssi (E110) voi aiheuttaa allergisia reaktioita.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Farmakodynaamiset yhteisvaikutukset

Mirtatsapiinia ei tule käyttää samanaikaisesti monoamiinioksidaasin estäjien (MAO:n estäjien) kanssa eikä kahteen viikkoon niiden lopettamisesta. Vastaavasti mirtatsapiinihoidon jälkeen tulee pitää kahden viikon tauko ennen MAO-estäjien aloittamista (ks. kohta 4.3).

Lisäksi serotoniinin takaisinoton estäjien käyttö samanaikaisesti muiden serotonergisten lääkkeiden kanssa (L-tryptofaani, triptaanit, tramadoli, linetsolidi, metyleenisini, SSRI:t, venlafaksiini, litium ja mäkikuisma-valmisteet) voi johtaa serotoniiniin liittyvien vaikutusten esiintymiseen (serotoniinioireyhtymä: katso kohta 4.4). Varovaisuutta tulee noudattaa ja kliininen valvonta on välttämätöntä, kun näitä lääkkeitä käytetään samanaikaisesti mirtatsapiinin kanssa.

Mirtatsapiini saattaa voimistaa bentsodiatsepiinien ja muiden sedatiivien vaikutusta (etenkin useimmat antipsykootit, antihistamiini H₁ antagonistit, opioidit). Varovaisuutta tulee noudattaa määrättäessä näitä lääkkeitä samanaikaisesti mirtatsapiiniin kanssa.

Mirtatsapiini saattaa voimistaa alkoholin keskushermostoa lamaavaa vaikutusta. Potilaita tulisikin neuvoa välttämään alkoholin käyttöä mirtatsapiini-hoidon aikana.

Mirtatsapiini annoksella 30 mg kerran päivässä aiheutti pienen, mutta tilastollisesti merkitsevän nousun INR:ssä varfariinihoitoa saavilla potilailla. Suuremmalla mirtatsapiiniannoksella vielä voimakkaamman vaikutuksen mahdollisuus ei ole poissuljettu. Jos varfariinia käytetään mirtatsapiinin kanssa samanaikaisesti, on suositeltavaa kontrolloida INR-arvoja.

QTc-aikaa pidentävien lääkevalmisteiden (esim. joidenkin psykoosilääkkeiden ja antibioottien) samanaikainen käyttö saattaa lisätä QT-ajan pitenemisen ja/tai kammioperäisten rytmihäiriöiden (esim. kääntyvien kärkien takykardian) riskiä.

Farmakokineettiset yhteisvaikutukset

Karbamatsepiini ja fenytoiini, jotka indusoivat CYP3A4-entsyymiä, lisäsivät mirtatsapiinin puhdistuman noin kaksinkertaiseksi, minkä seurauksena mirtatsapiinin pitoisuus plasmassa aleni karbamatsepiinin vaikutuksesta 60 % ja fenytoiinin vaikutuksesta 45 %. Käytettäessä karbamatsepiinia tai muita maksametabolioita indusioivia lääkkeitä (kuten rifampisiini) yhdessä mirtatsapiinin kanssa, voi olla tarpeellista suurentaa mirtatsapiiniannosta. Kun näiden aineiden käyttö lopetetaan, voi olla tarpeen alentaa mirtatsapiiniannosta vastaavasti.

Voimakkaan CYP3A4-estäjän, ketokonatsolin, antaminen samanaikaisesti lisäsi mirtatsapiinin huippupitoisuutta plasmassa noin 40 % ja AUC-arvoa noin 50 %.

Kun simetidiiniä (heikko CYP1A2-, CYP2D6- ja CYP3A4-estäjä) annostellaan mirtatsapiinin kanssa, voi keskimääräinen plasman mirtatsapiinipitoisuus nousta yli 50 %. Varovaisuutta tulee noudattaa ja annosta tulee mahdollisesti laskea käytettäessä voimakkaita CYP3A4-estäjiä, HIV-proteaasin estäjiä, atsolisienilääkkeitä, erytromysiiniä, simetidiiniä tai nefatsodonia samanaikaisesti mirtatsapiinin kanssa.

Yhteisvaikutustutkimuksissa ei ole osoitettu merkityksellisiä farmakokineettisiä vaikutuksia mirtatsapiinin samanaikaisessa käytössä paroksetiin, amitriptyliin, risperidonin tai litiumin kanssa.

Pediatriset potilaat

Yhteisvaikutuksia on tutkittu vain aikuisille tehdyissä tutkimuksissa.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Rajalliset tiedot mirtatsapiinin käytöstä raskaana oleville naisille eivät osoita lisääntyneitä riskiä synnyntäisiin epämuodostumiin. Eläinkokeet eivät osoita kliinisesti merkityksellisiä teratogeenisiä vaikutuksia, vaikkakin kehitystoksisuutta on havaittu (ks. kohta 5.3).

Epidemiologiset tutkimukset viittaavat siihen, että SSRI käyttöön, erityisesti raskauden loppuaikana, saattaa liittyä kohonnut keuhkoverenkierron vastus vastasyntyneillä (PPHN). Vaikka yksikään tutkimus ei suoraan osoita yhteyttä PPHN:n ja mirtatsapiinin käytön välillä, niin mahdollista riskiä ei voida sulkea pois, ottaen huomioon sen vaikutusmekanismien (lisääntynyt serotonerginen neurotransmissio).

Varovaisuutta on noudatettava määrättäessä valmistetta raskaana oleville naisille. Jos Mirtazapin Hexalia käytetään lapsen syntymään asti tai juuri ennen syntymää, suositellaan vastasyntyneen syntymänjälkeistä valvontaa lääkkeen lopettamiseen mahdollisesti liittyvien oireiden vuoksi.

Imetys

Eläinkokeet ja rajalliset tiedot ihmisillä osoittavat, että mirtatsapiinia erittyy rintamaitoon ainoastaan hyvin pieniä määriä. Tehtäessä päätöstä siitä, jatketaanko/lopetetaanko rintaruokinta tai jatketaanko/lopetetaanko Mirtazapin Hexal -hoito, tulee huolellisesti arvioida rintaruokinnan hyöty lapselle ja Mirtazapin Hexal -hoidon hyöty äidille.

Hedelmällisyys

Lisääntymistoksisuustutkimuksissa ei ole todettu koe-eläinten hedelmällisyyteen kohdistuvia vaikutuksia.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Mirtazapin Hexalilla on vähäinen tai kohtalainen vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Mirtazapin Hexal saattaa heikentää keskittymiskykyä ja tarkkaavaisuutta (varsinkin hoidon alkuvaiheessa). Hoidon aikana potilaiden tulee välttää riskialttiita tehtäviä, joissa vaaditaan tarkkaavaisuutta ja hyvää keskittymiskykyä, kuten moottoriajoneuvolla ajoa tai koneiden käyttöä.

4.8 Haittavaikutukset

Depressiopotilailla on useita itse sairauteen liittyviä oireita. Siksi on toisinaan vaikea arvioida, mitkä oireet johtuvat sairaudesta ja mitkä Mirtazapin Hexal-lääkityksestä.

Yleisimmin raportoidut haittavaikutukset, joita esiintyi yli 5 % mirtatsapiinilla hoidettavista potilaista, satunnaistetuissa lumekontrolloiduissa tutkimuksissa (ks. alla), olivat uneliaisuus, sedaatio, suun kuivuminen, painon nousu, ruokahalun lisääntyminen, heitehuimaus ja väsymys.

Mirtazapin Hexal hoidon yhteydessä on ilmoitettu vaikeita ihoon kohdistuvia haittavaikutuksia mukaan lukien Stevens-Johnsonin oireyhtymää (SJS), toksista epidermaalista nekrolyysiä (TEN), yleisoireista eosinofiilistä oireyhtymää (DRESS), rakkulaista ihotulehdusta ja erythema multiformea (ks. kohta 4.4).

Kaikki satunnaistetut lumekontrolloidut tutkimukset potilailla (mukaan lukien muut indikaatiot kuin masennustilat) on arvioitu mirtatsapiinista aiheutuvien haittavaikutusten suhteen. Meta-analyysi käsitti 20 tutkimusta, joissa suunniteltu hoidon kesto oli enintään 12 viikkoa, ja joissa enintään 60 mg mirtatsapiinia saaneita potilaita oli 1501 (134 henkilövuotta) ja lumelääkettä saaneita potilaita 850 (79 henkilövuotta). Näiden tutkimusten jatkotutkimukset on jätetty analyysistä pois vertailukelpoisuuden säilyttämiseksi lumekontrolloituun hoitoon nähden.

Taulukko 1 esittää esiintyvyyden mukaan luokiteltuna kliinisissä tutkimuksissa esiintulleet haittavaikutukset, jotka ilmaantuivat tilastollisesti merkitsevästi useammin mirtatsapiinihoidon aikana kuin lumelääkityksen aikana ja niihin on lisätty spontaaniraportoinnin tuloksena ilmenneet haittavaikutukset. Spontaanisti raportoitujen haittavaikutusten frekvenssit perustuvat vastaavien tapauksien raportointitiheyteen kliinisissä tutkimuksissa. Spontaaniraportoinnissa haittavaikutusten frekvenssit tapauksissa, joissa haittavaikutusta ei ole esiintynyt mirtatsapiinilla satunnaistetuissa lumekontrolloiduissa tutkimuksissa, on luokiteltu käyttämällä luokkaa ”tuntematon”.

Taulukko 1. Mirtazapin Hexalin haittavaikutukset

Elinjärjestelmä	Hyvin yleinen (≥ 1/10)	Yleinen (≥ 1/100, < 1/10)	Melko harvinainen (≥ 1/1 000, < 1/100)	Harvinainen (≥ 1/10 000, < 1/1 000)	Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)
Veri ja imukudos					Luuydindepressio (granulosytopenia, agranulosytoosi, aplastinen anemia, trombositopenia), eosinofilia
Umpieritys					Antidiureettisen hormonin epäasianmukainen erittyminen, hyperprolaktinemia (ja siihen liittyvät oireet kuten galaktorrea ja gynekomastia)
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Painon nousu ¹ , ruokahalun lisääntyminen ¹				Hyponatremia
Psykkiset häiriöt		Epänormaalit unet, sekavuus, ahdistuneisuus ^{2, 5} , unettomuus ^{3, 5}	Painajaiset ² , mania, agitaatio ² , hallusinaatiot, psykomotorinen levottomuus (mukaan lukien akatisia, hyperkinesia)	Aggressiivisuus	Itsetuhoajatukset ⁶ , itsemurhakäyttäytyminen ⁶ , somnambulismi
Hermosto	Uneliaisuus ^{1, 4} , sedaatio ^{1, 4} , päänsärky ²	Horros ¹ , heitehuimaus, vapina,	Parestesiat ² , levottomat jalat, synkopee	Myoklonus	Kouristukset (kohtaukset), serotoniinioireyht

Elinjärjestelmä	Hyvin yleinen (≥ 1/10)	Yleinen (≥ 1/100, < 1/10)	Melko harvinainen (≥ 1/1 000, < 1/100)	Harvinainen (≥ 1/10 000, < 1/1 000)	Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)
		amnesia ⁷			ymä, suun harhautumus, dysartria
Verisuonisto		Ortostaattinen hypotensio	Hypotensio ²		
Ruoansulatus elimistö	Suun kuivuminen	Pahoinvointi ³ , ripuli ² , oksentelu ² , ummetus ¹	Suun heikentynyt tunto	Pankreatiitti	Suun turvotus, lisääntynyt syljen erityys
Maksa ja sappi				Seerumin transaminaasiaktiivisuuksien nousu	
Iho ja ihonalainen kudos		Eksanteema ²			Stevens-Johnsonin oireyhtymä, rakkulaihottuma, eryteema multiforme, toksinen epidermaalinen nekrolyysi, yleisoireinen eosinofilinen oireyhtymä (DRESS)
Luusto, lihakset ja sidekudos		Nivelkipu, lihaskipu, selkäkipu ¹			Rabdomyolyyysi
Munuaiset ja virtsatiet					Virtsaumpi
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat		Perifeerinen turvotus ¹ , väsymys			Yleistynyt turvotus, paikallinen turvotus
Tutkimukset					Kreatiniinikinaasitason nousu

¹ Kliinisissä tutkimuksissa tätä tapahtumaa esiintyi tilastollisesti merkitsevästi useammin mirtatsapiinihoidon aikana kuin lumelääkkeen aikana.

² Kliinisissä tutkimuksissa tätä tapahtumaa esiintyi useammin lumelääkehoidon aikana kuin mirtatsapiinihoidon aikana, mutta ei tilastollisesti merkitsevästi useammin.

³ Kliinisissä tutkimuksissa tätä tapahtumaa esiintyi tilastollisesti merkitsevästi useammin lumelääkehoidon aikana kuin mirtatsapiinihoidon aikana.

⁴ Huom. Annoksen alentaminen ei tavallisesti johda uneliaisuuden/sedaation vähenemiseen, mutta voi vaarantaa antidepressiivisen tehon.

⁵ Depressiolääkityksen aikana voi yleisesti ottaen ilmetä ahdistuneisuutta ja unettomuutta (jotka voivat olla depression oireita) tai ne voivat pahentua. Mirtatsapiinihoidon aikaista ahdistuneisuuden tai unettomuuden kehittymistä tai niiden pahentumista on raportoitu.

⁶ Itsetuhoajatustapauksia ja itsemurhayrityksiä on raportoitu mirtatsapiinihoidon aikana tai pian hoidon lopettamisen jälkeen (ks. kohta 4.4).

⁷ Useimmissa tapauksissa tämä haittavaikutus hävisi, kun potilaat lopettivat lääkkeen käytön.

Kliinisten tutkimusten laboratoriokeissa havaittiin ohimeneviä transaminaasi- ja gammaglutamyyli-transferaasiarvojen kohoamista (kuitenkaan näitä haittavaikutuksia ei ole raportoitu tilastollisesti merkitsevästi useammin mirtatsapiinilääkityksen aikana kuin lumelääkityksen aikana).

Pediatriset potilaat

Kliinisissä tutkimuksissa lapsilla on havaittu yleisesti seuraavia haittavaikutuksia: painonnousu, urtikaria ja hypertriglyseridemia (ks. myös kohta 5.1).

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Tämänhetkisen kokemuksen perusteella yliannostustapauksissa, joissa on otettu yksinomaan Mirtazapin Hexalia, oireet ovat tavallisesti lieviä. Keskushermostolamaa, johon on liittynyt disorientaatiota ja pitkittynyttä sedaatiota, on raportoitu yhdessä sydämen tiheälyöntisyyden ja lievän hyper- tai hypotension kanssa. Myös vakavampien (mukaan lukien kuolemaan johtavien) seurausten mahdollisuus on kuitenkin olemassa käytettäessä merkittävästi terapeutista annosta suurempia annoksia, erityisesti, jos samanaikaisesti otetaan yliannostus muita lääkevalmisteita. Näissä tapauksissa on raportoitu myös QT-ajan pitenemistä ja kääntyvien kärkien takykardiaa.

Yliannostustapaukset tulee hoitaa asiaankuuluvilla, oireenmukaisilla ja vitaalielintoimintoja tukevilla hoidoilla. Sydänsähkökäyrää on seurattava. Lääkehiilen antamista tai mahahuuhtelua tulee myös harkita.

Pediatriset potilaat

Lapsia on hoidettava yliannostustapauksissa samojen periaatteiden mukaan kuin aikuispotilaita.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: depressiolääkkeet, ATC-koodi: N06AX11

Vaikutusmekanismi / farmakodynaamiset vaikutukset

Mirtatsapiini on sentraalisesti aktiivinen presynaptinen alfa₂-antagonisti, joka lisää sentraalista noradrenergistä ja serotonergistä neurotransmissiota. Serotonergisen neurotransmission lisäys välittyy spesifisesti 5HT₁-reseptorien kautta, koska mirtatsapiini salpaa sekä 5HT₂- että 5HT₃-reseptoreita. Mirtatsapiinin kummannikin enantiomeerin oletetaan myötävaikuttavan antidepressanttiaktiivisuuteen siten, että S(+)-enantiomeeri salpaa alfa₂- ja 5-HT₂-reseptoreja ja R(-)-enantiomeeri 5-HT₃-reseptoreja.

Kliininen teho ja turvallisuus

Mirtatsapiinin histamiini H₁-antagonistiaktiivisuus liittyy mirtatsapiinin sedatiivisiin ominaisuuksiin. Mirtatsapiinilla ei käytännöllisesti katsoen ole antikolinergistä aktiivisuutta, ja terapeuttisina annoksina sillä on vain vähäisiä vaikutuksia (esim. ortostaattinen hypotensio) kardiovaskulaarijärjestelmään.

Pediatriset potilaat

Kahdessa satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, lumelääkkeellä kontrolloidussa tutkimuksessa, joissa tutkittiin 7-18-vuotiaita lapsia (n=259), joilla oli depressiivinen sairaus, annettiin ensimmäisen neljän viikon ajan vaihtelevaa annosta (15-45 milligrammaa mirtatsapiinia) ja seuraavien neljän viikon ajan kiinteää annosta (15, 30 tai 45 mg mirtatsapiinia). Tutkimuksissa ei pystytty osoittamaan merkitsevää eroa mirtatsapiinin ja lumelääkkeen välillä primaari- tai missään sekundaaripäätetapahtumassa. Merkittävää painon nousua ($\geq 7\%$) havaittiin 48,8 %:lla mirtatsapiinilla hoidetuista koehenkilöistä ja 5,7 %:lla lumelääkettä saaneista. Myös urtikariaa (11,8 % vs 6,8 %) ja hypertriglyseridemiaa (2,9 % vs 0 %) havaittiin yleisesti.

5.2 Farmakokineetiikka

Imeytyminen

Oraalisen annon jälkeen Mirtazapin Hexalin vaikuttava aine, mirtatsapiini, imeytyy nopeasti ja hyvin (hyötyosuus noin 50 %), huippupitoisuus plasmassa saavutetaan noin 2 tunnin kuluttua. Ruoan nauttimisella ei ole vaikutusta mirtatsapiinin farmakokineetiikkaan.

Jakautuminen

Mirtatsapiini sitoutuu plasman proteiineihin noin 85 %:sesti.

Biotransformaatio

Pääasialliset biotransformaatioreitit ovat demetylaatio ja oksidaatio, jonka jälkeen seuraa konjugaatio. Ihmisen maksan mikrosomeilla saatu in vitro -tieto osoittaa, että sytokromi P450 entsyymit CYP2D6 ja CYP1A2 osallistuvat 8-hydroksi-metaboliitin muodostumiseen mirtatsapiinista, kun taas CYP3A4 entsyymien katsotaan olevan vastuussa N-demetyyli- ja N-oksidimetaboliittien muodostumisesta. Demetyylimetaboliitti on farmakologisesti aktiivinen ja sillä näyttää olevan sama farmakokineettinen profiili kuin kanta-aineella.

Eliminaatio

Mirtatsapiini metaboloituu suuressa määrin ja eliminoituu virtsan ja ulosteen välityksellä muutamassa päivässä. Keskimääräinen eliminaation puoliintumisaika on 20-40 tuntia. Satunnaisesti on todettu pitempiä puoliintumisaikoja aina 65 tuntiin asti, ja lyhyempiä puoliintumisaikoja on havaittu nuorilla miehillä.

Eliminaation puoliintumisaika on riittävä kerran päivässä tapahtuvan lääkkeen annosteluun. Vakaan tilan pitoisuus saavutetaan 3-4 vuorokaudessa, minkä jälkeen ei enää tapahdu kumuloidumista.

Lineaarisuus/ei-lineaarisuus

Suosittelujen annosten rajoissa mirtatsapiinin farmakokineetiikka on lineaarinen.

Erityisryhmät

Munuaisten tai maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden mirtatsapiinin puhdistuma voi olla alentunut.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, geenitoksisuutta, karsinogeenisuutta sekä lisääntymis- ja kehitystoksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

Rotilla ja kaneilla suorituissa lisääntymistoksisuustutkimuksissa ei havaittu teratogeenisiä vaikutuksia. Suurimpaan ihmisillä käytettyyn hoitoannokseen verrattuna kaksinkertaisella systeemillä annoksella rotilla havaittiin lisääntymisen jälkeisissä kuolemissa, poikasten syntymäpainon alenemista ja poikasten eloonjäämislukujen alenemista kolmena ensimmäisenä imetyspäivänä.

Mirtatsapiini ei osoittautunut genotoksiseksi testisarjassa, jossa tutkittiin geenimutaatioita ja kromosomaalisia- ja DNA-vaurioita. Rotilla suorituissa karsinogeenisuustutkimuksissa havaittujen kilpirauhasen kasvaimien ja hiirillä suorituissa karsinogeenisuustutkimuksissa havaittujen

hepatosellulaaristen neoplastojen oletetaan olevan lajispesifisiä, ei-genotoksisia vasteita, liittyen pitkäaikaiseen hoitoon suurilla annoksilla maksaentsyymi-induktoreja.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

15 mg, 30 mg, 45 mg kalvopäällysteiset tabletit:

Ydin:

Laktoosimonohydraatti

Maissitärkkelys

Hydroksiipropyylise lluloosa

Kolloidinen piidioksidi

Magnesiumstearaatti

15 mg kalvopäällysteiset tabletit:

Päällys:

Hypromelloosi

Makrogoli 8000

Titaanidioksidi (E171)

Keltainen rautaoksidi (E172)

Kinoliinike ltainen (E104)

Paraoranssi (E110)

30 mg kalvopäällysteiset tabletit:

Päällys:

Hypromelloosi

Makrogoli 8000

Titaanidioksidi (E171)

Keltainen rautaoksidi (E172)

Punainen rautaoksidi (E172)

Musta rautaoksidi (E172)

45 mg kalvopäällysteiset tabletit:

Päällys:

Hypromelloosi

Makrogoli 8000

Titaanidioksidi (E171)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

42 kuukautta.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koot

Kalvopäällysteiset tabletit on pakattu läpinäkymättömiin/valkoisiin PVC/PVDC/alumiini-läpipainopakkauksiin pahvikotelossa.

Pakkauskoot:

6, 10, 14, 18, 20, 28, 30, 48, 50, 56, 60, 70, 90, 96, 100, 30x1, 50x1, 100x1 kalvopäällysteistä tablettia

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Hexal A/S
Edvard Thomsens Vej 14
2300 Kööpenhamina S
Tanska

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

Mirtazapin Hexal 15 mg: tabletti, kalvopäällysteinen: 17546
Mirtazapin Hexal 30 mg: tabletti, kalvopäällysteinen: 17547
Mirtazapin Hexal 45 mg: tabletti, kalvopäällysteinen: 17548

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 06.11.2003
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 06.11.2008

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

16.04.2021

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Mirtazapin Hexal 15 mg filmdragerad tablett
Mirtazapin Hexal 30 mg filmdragerad tablett
Mirtazapin Hexal 45 mg filmdragerad tablett

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje filmdragerad tablett innehåller 15 mg mirtazapin.

Hjälpämne med känd effekt

Varje filmdragerad tablett innehåller 94,05 mg laktos (som monohydrat) och 0,021 mg para-orange (E110).

Varje filmdragerad tablett innehåller 30 mg mirtazapin.

Hjälpämne med känd effekt

Varje filmdragerad tablett innehåller 188,1 mg laktos (som monohydrat).

Varje filmdragerad tablett innehåller 45 mg mirtazapin.

Hjälpämne med känd effekt

Varje filmdragerad tablett innehåller 282,15 mg laktos (som monohydrat).

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett.

15 mg filmdragerade tabletter:

Gul, filmdragerad, rund, bikonvex tablett med en brytskåra på andra sidan.
Tabletten kan delas i två lika stora doser.

30 mg filmdragerade tabletter:

Beige, filmdragerad, rund, bikonvex tablett med en brytskåra på ena sidan.
Tabletten kan delas i två lika stora doser.

45 mg filmdragerade tabletter:

Vit, filmdragerad, rund, bikonvex tablett.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Mirtazapin Hexal är avsett för vuxna för behandling av episoder av egentlig depression.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering Vuxna

Den effektiva dygnsdosen ligger vanligtvis mellan 15 och 45 mg; startdosen är 15 eller 30 mg. Effekten av mirtazapin kommer vanligtvis efter 1-2 veckors behandling. Behandlingen bör ge ett positivt resultat inom 2-4 veckors terapi med adekvat dos. Om svaret inte är tillräckligt kan dosen

höjas upp till maximal dos. Om man inte har klinisk effekt inom ytterligare 2-4 veckor ska behandlingen avbrytas.

Patienter med depression ska behandlas under en tillräcklig period på minst 6 månader för att säkerställa att de är symtomfria.

Behandling med mirtazapin bör sättas ut successivt för att undvika utsättningsymtom (se avsnitt 4.4).

Äldre

Den rekommenderade dosen är densamma som till vuxna. Hos äldre ska dosen höjas under noggrann övervakning för att säkerställa ett tillfredsställande och säkert terapeutiskt svar.

Nedsatt njurfunktion

Clearance för mirtazapin kan vara minskat hos patienter med måttlig till kraftigt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance < 40 ml/min). Detta bör man beakta när Mirtazapin Hexal förskrivs till denna patientkategori (se avsnitt 4.4).

Nedsatt leverfunktion

Clearance för mirtazapin kan vara minskat hos patienter med nedsatt leverfunktion. Detta bör man beakta när Mirtazapin Hexal förskrivs till denna patientkategori, speciellt med kraftigt nedsatt leverfunktion då patienter med kraftigt nedsatt leverfunktion inte studerats (se avsnitt 4.4).

Pediatrik population

Mirtazapin Hexal ska inte användas hos barn och ungdomar under 18 års ålder eftersom effekt inte har påvisats i två kliniska korttidsstudier (se avsnitt 5.1) och på grund av säkerhetsskäl (se avsnitt 4.4, 4.8 och 5.1).

Administreringsätt

Mirtazapin har en halveringstid på 20-40 timmar och därför är Mirtazapin Hexal lämpligt att använda en gång per dag. Det är att föredra att ta som en engångsdos till natten innan man lägger sig. Man kan också ge Mirtazapin Hexal i två uppdelade doser (en på morgonen och en till natten, den högre dosen bör tas till natten).

Tabletterna ska tas oralt, tillsammans med vätska och sväljas utan att tuggas.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1. Samtidig behandling med monoaminoxidashämmare (MAO) (se avsnitt 4.5).

4.4 Varningar och försiktighet

Pediatrik population

Mirtazapin Hexal ska inte användas vid behandling av barn och ungdomar under 18 år.

I kliniska studier förekom självmordsrelaterat beteende (självmordsförsök och självmordstankar) och fientlighet (främst aggression, trots och ilska) mer frekvent hos barn och ungdomar som behandlades med antidepressiva läkemedel än hos dem som behandlades med placebo. Om man på grundval av kliniska behov ändå beslutar att behandla en patient under 18 år, ska patienten noggrant övervakas med avseende på eventuella självmordssymtom. Dessutom saknas uppgifter om säkerhet på lång sikt hos barn och ungdomar beträffande tillväxt och mognad samt kognitiv och beteendemässig utveckling.

Allvarliga hudbiverkningar

Allvarliga hudbiverkningar (SCAR) som Stevens-Johnsons-syndrom (SJS), toxisk epidermal nekrolys (TEN), läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS), bullös dermatit och erythema multiforme, vilka kan vara livshotande eller dödliga, har rapporterats i samband med Mirtazapin Hexal behandling.

Om tecken och symtom som tyder på dessa reaktioner uppstår ska Mirtazapin Hexal omedelbart sättas ut.

Om patienten har fått någon av dessa reaktioner vid användning av Mirtazapin Hexal får patienten därefter aldrig behandlas med Mirtazapin Hexal.

Suicid/suicidtankar eller klinisk försämring

Depression är associerat med en ökad risk för suicidtankar, självsador och suicid. Denna risk kvarstår tills signifikant förbättring inträtt. Eftersom förbättring kan utebli under de första behandlingsveckorna, eller uppträder ännu senare, bör patienten följas noggrant till dess förbättring sker. Det är en generell klinisk erfarenhet att suicidrisken kan öka under de tidiga förbättringsfaserna.

Det är känt att patienter som tidigare uppvisat suicidalitet eller patienter med påtagliga suicidtankar innan behandlingen påbörjas har en ökad risk för suicidtankar eller suicidförsök och bör observeras noga under behandlingen. En meta-analys baserad på placebo-kontrollerade kliniska studier av antidepressiva hos vuxna patienter med psykiatriska sjukdomar påvisade en ökad risk för suicidalt beteende under behandling med antidepressiva jämfört med placebo hos patienter yngre än 25 år.

Patienter som behandlas med antidepressiva, och speciellt de som har en hög risk för suicidalt beteende, ska följas noga i de tidiga faserna av behandlingen och vid dosförändringar. Patienter (och vårdgivare) bör uppmanas att vara observanta på tecken till klinisk försämring, suicidalt beteende/suicidtankar eller andra beteendeförändringar och att omgående kontakta läkare om sådana tecken uppkommer.

Med hänsyn till suicidrisk, framför allt i början av behandlingen, bör man bara skriva ut minsta möjliga mängd Mirtazapin Hexal filmdragerade tabletter, i enlighet med god patienthantering, för att minska risken för överdos.

Benmärgsdepression

Benmärgsdepression, vanligtvis som granulocytopeni eller agranulocytos, har rapporterats vid behandling med mirtazapin. Reversibel agranulocytos har rapporterats i enstaka fall i samband med de kliniska studierna med mirtazapin. I biverkningsövervakningen med mirtazapin har agranulocytos rapporterats i mycket sällsynta fall, de flesta reversibla men i några fall dödliga. De fatala fallen har framför allt rört patienter över 65 år. Läkaren ska därför vara uppmärksam på symtom som feber, halsont, stomatit eller andra tecken på infektion; om sådana symtom uppträder ska behandlingen avbrytas och blodstatus undersökas.

Ikterus

Behandlingen ska avbrytas om ikterus uppträder.

Tillstånd som kräver övervakning

Noggrann dosering och regelbundna och täta kontroller är nödvändigt hos patienter med:

- epilepsi och organiskt hjärnsyndrom: Även om den kliniska erfarenheten indikerar att epileptiska kramper är sällsynta vid behandling med mirtazapin, ska Mirtazapin Hexal precis som andra antidepressiva sättas in med försiktighet till patienter med kramper i anamnesen. Behandlingen ska avbrytas om en patient får kramper eller vid en ökning i frekvensen av kramper.
- leverinsufficiens: Efter en oral engångsdos på 15 mg mirtazapin minskade clearance för mirtazapin med ca 35 % hos patienter med mild till måttligt nedsatt leverfunktion jämfört med patienter med normal leverfunktion. Medelkoncentrationen av mirtazapin i plasma var förhöjd med ca 55 %.
- njurinsufficiens: Efter en oral engångsdos på 15 mg mirtazapin till patienter med måttligt (kreatininclearance < 40 ml/min) eller kraftigt (kreatininclearance ≤ 10 ml/min) nedsatt njurfunktion var clearance för mirtazapin 30 % respektive 50 % lägre jämfört med friska individer. Medelkoncentrationen av mirtazapin i plasma var ca 55 % respektive 115 % högre. Man fann ingen signifikant skillnad hos patienter med svagt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance < 80 ml/min) jämfört med kontrollgruppen.
- hjärtsjukdom såsom överledningsrubbningar, angina pectoris och nyligen genomgången infarkt, då man ska vidta sedvanliga försiktighetsåtgärder och vara noggrann vid samtidig medicinering.
- lågt blodtryck

- diabetes mellitus: Hos patienter med diabetes kan antidepressiva påverka den glykemiska kontrollen. Dosen av insulin och/eller orala diabetesmedel kan behöva justeras och noggrann övervakning rekommenderas.

Som för andra antidepressiva läkemedel ska man beakta följande:

- Försämring av psykotiska symtom kan uppträda när man ger antidepressiva till patienter med schizofreni eller andra psykotiska störningar; paranoidea tankar kan intensifieras.
- När man behandlar den depressiva fasen av bipolär sjukdom kan patienten överföras i manisk fas. Patienter med mani/hypomani i anamnesen ska övervakas noggrant. Mirtazapin ska sättas ut om en patient överförs i manisk fas.
- Även om Mirtazapin Hexal inte är beroendeframkallande visar biverkningsuppföljning att ett abrupt utsättande efter långtidsbehandling ibland kan ge utsättningsproblem. Majoriteten av utsättningsymtomen är milda och övergående. Bland de utsättningsymtom som har rapporterats är yrsel, agitation, ångest, huvudvärk och illamående de som rapporterats mest frekvent. Även om de har rapporterats som utsättningsymtom ska man vara medveten om att dessa symtom kan vara relaterade till grundsjukdomen. Som det framgår av avsnitt 4.2 rekommenderas att man sätter ut mirtazapin gradvis.
- Man ska iaktta försiktighet till patienter med miktionsproblem såsom prostatahypertrofi och till patienter med akut glaukom med trång kammavinkel och ökat intraokulärt tryck (även om det är liten risk att det ska uppstå problem med Mirtazapin Hexal eftersom den antikolinerga aktiviteten är låg).
- Akatysi/psykomotorisk oro: Användning av antidepressiva har associerats med utveckling av akatysi, som kännetecknas av en obehaglig eller störande rastlöshet och behov av att röra på sig ofta tillsammans med svårigheter att sitta eller stå stilla. Det uppträder oftast under de första behandlingsveckorna. Hos patienter som utvecklar dessa symtom kan en höjning av dosen vara skadlig.
- Fall av QT-förlängning, torsade de pointes, ventrikulär takykardi, och plötslig död, har rapporterats efter godkännandet för försäljning av mirtazapin. Majoriteten av rapporterna förekom i samband med överdosering eller hos patienter med andra riskfaktorer för QT-förlängning, inklusive samtidig användning av QTc-förlängande läkemedel (se avsnitt 4.5 och avsnitt 4.9). Försiktighet bör iaktas när Mirtazapin Hexal förskrivs till patienter med känd kardiovaskulär sjukdom eller hereditet för QT-förlängning, och vid samtidig användning av andra läkemedel som anses förlänga QT-intervallet.

Hyponatremi

Hyponatremi, troligtvis på grund av felaktig sekretion av antidiuretiskt hormon (SIADH), har rapporterats i mycket sällsynta fall vid användning av mirtazapin. Man ska därför vara försiktig med patienter med ökad risk, som äldre patienter eller patienter som samtidigt behandlas med läkemedel som är kända för att kunna ge hyponatremi.

Serotoninsyndrom

Interaktioner med serotonerga medel: serotoninsyndrom kan uppträda när man ger en selektiv serotoninåterupptagshämmare (SSRI) i kombination med andra serotonerga läkemedel (se avsnitt 4.5). Symtom på serotonergt syndrom kan vara hypertermi, rigiditet, myoklonus, autonoma störningar med möjliga snabba förändringar av vitala symtom, förändringar i mental status såsom förvirring, irritabilitet och extrem agitation som kan gå över i delirium och koma. Försiktighet bör iaktas och en noggrann klinisk uppföljning krävs när dessa aktiva substanser kombineras med mirtazapin. Behandling med mirtazapin ska avbrytas och stödjande symptomatisk behandling sättas in ifall dessa symtom uppkommer. Biverkningsuppföljningen visar att serotoninsyndrom är sällsynt hos patienter som enbart behandlats med mirtazapin (se avsnitt 4.8).

Äldre

Äldre är ofta mer mottagliga, speciellt med avseende på biverkningar av antidepressiva läkemedel. Under de kliniska studierna med mirtazapin har biverkningar inte rapporterats oftare hos äldre än i andra åldersgrupper.

Mirtazapin Hexal innehåller laktos

Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

Mirtazapin Hexal 15 mg tabletter innehåller para-orange (E110)

Färgämnet para-orange (E110) kan orsaka allergiska reaktioner.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Farmakodynamiska interaktioner

Mirtazapin ska inte ges samtidigt som MAO-hämmare eller inom två veckor efter avslutad behandling med MAO-hämmare. Motsatt ska ca två veckor passera innan patienter som har behandlats med mirtazapin kan behandlas med MAO-hämmare (se avsnitt 4.3).

I likhet med SSRI-preparat, kan samtidig administrering av andra serotonerga substanser (L-tryptofan, triptaner, tramadol, linezolid, meytlenblått, SSRI-preparat, venlafaxin, litium och preparat med johannesört – *Hypericum perforatum*) leda till serotonineffekter (serotoninsyndrom, se avsnitt 4.4). Försiktighet bör iaktas och en noggrann klinisk uppföljning krävs när dessa aktiva substanser kombineras med mirtazapin.

Mirtazapin kan potentiella de sederande egenskaperna hos bensodiazepiner och andra sedativa (de flesta antipsykosmedlen, antihistamin H₁-antagonister, opiater). Man ska därför iaktta försiktighet när dessa läkemedel förskrivs samtidigt med mirtazapin.

Mirtazapin kan potentiella den centralnervösa dämpande effekten av alkohol. Man ska därför avråda patienterna från att samtidigt använda alkoholhaltiga drycker.

Mirtazapin i doser om 30 mg dagligen gav en liten men statistiskt signifikant ökning av INR (international normalized ratio) hos patienter som behandlades med warfarin. Eftersom man inte kan utesluta en större effekt av mirtazapin vid högre doser är det lämpligt att monitorera INR vid samtidig behandling med warfarin och mirtazapin.

Risken för QT-förlängning och/eller kammararytmier (t.ex. Torsade de Pointes) kan öka vid samtidig användning av läkemedel som förlänger QTc-intervallet (t.ex. vissa antipsykotiska läkemedel och antibiotika).

Farmakokinetiska interaktioner

Karbamazepin och fenytoin, CYP3A4-inducerare, ökar clearance för mirtazapin tvåfaldigt, vilket resulterar i en minskning av medelkoncentrationen i plasma av mirtazapin med 60 % respektive 45 %. När karbamazepin eller en annan inducerare av levermetabolismen (t.ex. rifampicin) ges samtidigt med mirtazapin kan det bli nödvändigt att höja dosen mirtazapin. Om liknande behandling avslutas kan man behöva sänka mirtazapindosen.

Samtidig administrering av en potent CYP3A4-hämmare, ketokonazol, ökade peak plasmanivån och AUC för mirtazapin med ca 40 % respektive 50 %.

När cimetidin (en svag hämmare av CYP1A2, CYP2D6 och CYP3A4) ges samtidigt med mirtazapin kan medelplasmakoncentrationen av mirtazapin öka med mer än 50 %. Man ska iaktta försiktighet och dosen kan behöva minskas om mirtazapin ges samtidigt som en potent hämmare av CYP3A4, HIV-proteashämmare, azol-antimykotika, erytromycin, cimetidin eller nefazodon.

Interaktionsstudier har inte visat några relevanta farmakokinetiska effekter vid samtidig behandling med mirtazapin och paroxetin, amitriptylin, risperidon eller litium.

Pediatrik population

Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Begränsade data från behandling av gravida kvinnor med mirtazapin indikerar ingen ökad risk för medfödda missbildningar. Djurstudier har inte visat några teratogena effekter av klinisk relevans, däremot har reproduktionstoxicitet observerats (se avsnitt 5.3).

Epidemiologiska data tyder på att användning av SSRI vid graviditet, särskilt i slutet av graviditeten, kan öka risken för persistent pulmonell hypertension hos den nyfödde (PPHN). Trots att inga studier har undersökt sambandet mellan PPHN och mirtazapinbehandling kan inte den potentiella risken uteslutas då man tar hänsyn till verkningsmekanismen (ökning av serotoninkoncentrationen).

Försiktighet bör iaktas vid förskrivning till gravida kvinnor. Om Mirtazapin Hexal används fram till, eller i nära anslutning till förlossning, rekommenderas postnatal uppföljning av det nyfödda barnet för att bedöma eventuella utsättningsymtom.

Amning

Djurstudier och begränsade humandata har visat att mirtazapin utsöndras i modersmjölk i mycket små mängder. Beslutet att fortsätta eller sluta med amning respektive fortsätta eller sluta med behandlingen med Mirtazapin Hexal måste tas mot bakgrund av fördelarna med amning för barnet och fördelarna med behandling med Mirtazapin Hexal för kvinnan.

Fertilitet

Icke-kliniska reproduktionstoxikologiska studier på djur visade ingen effekt på fertilitet.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Mirtazapin Hexal har liten eller måttlig effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Mirtazapin Hexal kan försämra koncentrations- och reaktionsförmågan (framför allt i början av behandlingen). Patienter bör undvika farliga situationer som kräver god koncentration och reaktionsförmåga, som att framföra motorfordon eller använda maskiner, under den tid patienten är påverkad av effekten.

4.8 Biverkningar

Deprimerade patienter uppvisar ett antal symtom som kan förknippas med själva sjukdomen. Det kan därför vara svårt att säkerställa vilka symtom som beror på själva sjukdomen och vad som är ett resultat av behandlingen med Mirtazapin Hexal.

De vanligaste rapporterade biverkningarna i de randomiserade placebokontrollerade kliniska studierna (se nedan), som uppträdde hos mer än 5 % av patienterna som behandlades med mirtazapin är sömnhet, sedering, muntorrhet, viktökning, ökad aptit, yrsel och trötthet.

Allvarliga hudbiverkningar (SCAR), som Stevens-Johnson-syndrom (SJS), toxisk epidermal nekrolys (TEN), läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS) bullös dermatit och erythema multiforme har rapporterats i samband med Mirtazapin Hexal behandling (se avsnitt 4.4).

Alla randomiserade placebokontrollerade studier med patienter (inkluderande andra indikationer än egentlig depression), har använts för att utvärdera biverkningarna med mirtazapin. I metaanalysen ingår 20 studier med en planerad behandlingstid på upp till 12 veckor med 1501 patienter (134 patientår) som fått mirtazapindoser på upp till 60 mg och 850 patienter (79 patientår) som fått placebo. För att kunna bibehålla jämförelsen med placebo har uppföljningsstudier av dessa exkluderats.

Tabell 1 visar incidensen av olika kategorier av biverkningar som uppträdde statistiskt signifikant mer frekvent med mirtazapin än med placebo i de kliniska studierna, med biverkningar från spontanrapportering tillagda. Frekvensen av biverkningarna från spontanrapportering baseras på rapporteringen av dessa i de kliniska studierna. Frekvensen av biverkningar från spontanrapportering

där inga fall med mirtazapin finns rapporterade i de randomiserade placebokontrollerade studierna har klassificerats som ”inte känt”.

Tabell 1. Biverkningar med Mirtazapin Hexal

Organsystem	Mycket vanliga (≥1/10)	Vanliga (≥1/100, <1/10)	Mindre vanliga (≥1/1000, <1/100)	Sällsynta (≥1/10000, <1/1000)	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
Blodet och lymfsystemet					Benmärgsdepression (granulocytopeni, agranulocytos, aplastisk anemi trombocytopeni), eosinofili
Endokrina systemet					Felaktig sekretion av antidiuretiskt hormon, hyperprolaktinemi (och relaterade symtomen galaktorré och gynekomasti)
Metabolism och nutrition	Viktökning ¹ , ökad aptit ¹				Hyponatremi
Psykiska störningar		Onormala drömmar, förvirring, ångest ^{2,5} , insomni ^{3,5}	Mardrömmar ² , mani, agitation ² , hallucinationer, psykomotorisk oro (inkl. akatisi, hyperkinesi)	Aggression	Suicidtankar ⁶ , suicidalt beteende ⁶ , somnambulism
Centrala och perifera nervsystemet	Sömnighet ^{1,4} , sederig ^{1,4} , huvudvärk ²	Letargi ¹ , yrsel, tremor, amnesi ⁷	Paraesthesi ² , restless legs, synkope	Myoklonus	Kramper (anfall), serotonin-syndrom, oral parestesi, dysartri
Blodkärl		Ortostatisk hypotension	Hypotension ²		
Magtarmkanalen	Muntorrhet	Illamående ³ , diarré ² , kräkningar ² , förstoppning ¹	Oral hypoestesi	Pankreatit	Ödem i munnen, ökad salivutsöndring
Lever och gallvägar				Förhöjda transaminaser i serum	
Hud och subkutan vävnad		Exantem ²			Stevens-Johnsons syndrom, bullös dermatit, erythema multiforme, toxisk epidermal nekrolys, läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS)

Organsystem	Mycket vanliga (≥1/10)	Vanliga (≥1/100, <1/10)	Mindre vanliga (≥1/1000, <1/100)	Sällsynta (≥1/10000, <1/1000)	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
Muskulo-skeletala systemet och bindväv		Artralgi, myalgi, ryggont ¹			Rabdomyolys
Njurar och urinvägar					Urinretention
Allmänna symtom och/eller symtom vid administrationsstället		Perifera ödem ¹ , trötthet			Ödem, generella, ödem, lokala
Undersökningar					Förhöjt kreatininas

¹ I kliniska studier har dessa biverkningar förekommit statistiskt signifikant mer frekvent vid behandling med mirtazapin än med placebo.

² I kliniska studier har dessa biverkningar förekommit mer frekvent vid behandling med placebo än med mirtazapin, däremot inte statistiskt signifikant mer frekvent.

³ I kliniska studier har dessa biverkningar förekommit statistiskt signifikant mer frekvent vid behandling med placebo än med mirtazapin.

⁴ Obs. Dosminskning leder i allmänhet inte till mindre trötthet/sedation men kan äventyra den antidepressiva effekten.

⁵ Vid behandling med antidepressiva medel kan ångest och sömnsvårigheter (som också kan vara symtom på depression) uppträda eller försämrade. Vid behandling med mirtazapin har utveckling av eller försämring av ångest och sömnsvårigheter rapporterats.

⁶ Fall med suicidtankar och suicidalt beteende har rapporterats under behandling med mirtazapin eller kort efter att behandlingen har avslutats (se avsnitt 4.4).

⁷ Patienten återhämtade sig i de flesta fall efter behandlingsutsättning.

I laboratorieutvärderingar i de kliniska studierna har man observerat övergående stegringar i transaminaser och gamma-glutamyltransferas (emellertid har associerade biverkningar inte rapporterats statistiskt signifikant mer frekvent med mirtazapin än med placebo).

Pediatrisk population

Följande vanliga biverkningar observerades i kliniska studier med barn: viktökning, urtikaria och hypertriglyceridemi (se även avsnitt 5.1).

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Nuvarande erfarenhet angående överdosering med enbart mirtazapin indikerar att symtomen vanligen är milda. Påverkan av centrala nervsystemet med förvirring och långvarig sedering har rapporterats tillsammans med takykardi och mild hyper- eller hypotension. Dock finns risk för allvarigare förlopp

(även fatala) med doser som är betydligt högre än de terapeutiska, speciellt vid kombinerad överdosering. I dessa fall har också QT-förlängning och Torsade de Pointes rapporterats.

Vid överdosering ska symtomatisk behandling och understöd av vitala funktioner ges. EKG-övervakning bör ske. Aktivt kol eller ventrikelsköljning ska också övervägas.

Pediatrik population

De lämpliga åtgärder som beskrivs för vuxna bör vidtas i händelse av överdosering hos pediatrika patienter.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antidepressiva medel, ATC-kod: N06AX11

Verkningsmekanism/farmakodynamisk effekt

Mirtazapin är en centralt verkande presynaptisk α_2 -antagonist, som ökar den centrala noradrenerga och serotonerga neurotransmissionen. Ökningen av den serotonerga neurotransmissionen medieras specifikt via 5-HT₁-receptorer på grund av att 5-HT₂- och 5-HT₃-receptorer blockeras av mirtazapin. Båda enantiomererna av mirtazapin antas bidra till den antidepressiva effekten. S(+) enantiomeren genom att blockera α_2 och 5-HT₂ receptorer och R(-) enantiomeren genom att blockera 5-HT₃ receptorer.

Klinisk effekt och säkerhet

Den histamin H₁-antagonistiska effekten av mirtazapin är kopplad till de sedativa egenskaperna. Mirtazapin saknar i praktiken antikolinerg aktivitet och har i terapeutiska doser endast begränsad effekt (t.ex. ortostatisk hypotension) på det kardiovaskulära systemet.

Pediatrik population

Två randomiserade, dubbelblinda, placebokontrollerade studier med barn mellan 7 och 18 år med egentlig depressiv störning (n=259) med en anpassad dos under de första 4 veckorna (15–45 mg mirtazapin) följt av en fast dos (15, 30 eller 45 mg mirtazapin) under ytterligare 4 veckor, kunde inte påvisa signifikanta skillnader mellan mirtazapin och placebo för det primära resultatmättet eller för något sekundärt resultatmätt. Signifikant viktökning (≥ 7 %) observerades hos 48,8 % av de mirtazapinbehandlade patienterna jämfört med 5,7 % i placebogruppen. Urtikaria (11,8 % vs. 6,8 %) och hypertriglyceridemi (2,9 % vs. 0 %) var också vanligt förekommande.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Efter oral administrering av mirtazapin, absorberas den aktiva substansen, mirtazapin, snabbt och väl (biotillgänglighet ≈ 50 %), och når maximal plasmakoncentration efter ca 2 timmar. Intag av föda påverkar inte farmakokinetiken för mirtazapin.

Distribution

Bindningen av mirtazapin till plasmaproteiner är ca 85 %.

Metabolism

De viktigaste vägarna för metabolismen är demetylering och oxidation, följt av konjugering. In vitro-data från humana levermikrosomer indikerar att cytokrom P450-enzymerna CYP2D6 och CYP1A2 är involverade i bildningen av 8-hydroxymetaboliten av mirtazapin, medan CYP3A anses vara ansvarig för bildandet av N-demetyl och N-oxidmetaboliterna. Demetylmotaboliten är farmakologiskt aktiv och verkar ha samma farmakokinetiska profil som modersubstansen.

Eliminering

Mirtazapin metaboliseras i hög grad och elimineras i urin och feces inom några dagar. Den genomsnittliga halveringstiden för eliminationen är 20-40 timmar. Längre halveringstider, upp till 65 timmar, har ibland observerats och kortare halveringstider har setts hos yngre män. Halveringstiden för eliminationen är tillräcklig för att rekommendera dosering en gång per dygn. Steady-state nivåer uppnås efter 3-4 dagar, och därefter sker ingen ytterligare ackumulering.

Linjäritet/icke-linjäritet

Mirtazapin har linjär farmakokinetik inom det rekommenderade dos intervall.

Särskilda populationer

Clearance av mirtazapin kan minska som ett resultat av nedsatt njur- eller leverfunktion.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gängse studier avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet, gentoxicitet, karcinogenicitet, reproduktionseffekter och effekter på utveckling visade inte några särskilda risker för människa. I reproduktionsstudier på råttor och kanin observerades inga teratogena effekter. Vid tvåfaldig systemisk exponering jämfört med maximal terapeutisk exponering hos människa observerades en ökad abortrisk, en minskning av födelsevikt och en reduktion i överlevnad under de tre första dagarna hos råttor.

Mirtazapin var inte genotoxiskt i en serie av studier med tester för genmutation, kromosom- och DNA-skador. Tyreoideatumörer hos råttor samt hepatocellulär neoplasma hos mus som sågs i karcinogenicitetsstudier anses vara artspecifika, icke-genotoxiska svar i samband med långtidsbehandling med höga doser med leverenzyminducerare.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

15 mg, 30 mg, 45 mg filmdragerade tabletter:

Tablettkärna:

Laktosmonohydrat

Majsstärkelse

Hydroxipropylcellulosa

Kolloidal kiseldioxid

Magnesiumstearat

15 mg filmdragerade tabletter:

Dragering:

Hypromellos

Makrogol 8000

Titandioxid (E171)

Gul järnoxid (E172)

Kinolingult (E104)

Para-orange (E110)

30 mg filmdragerade tabletter:

Dragering:

Hypromellos

Makrogol 8000

Titandioxid (E171)

Gul järnoxid (E172)

Röd järnoxid (E172)

Svart järnoxid (E172)

45 mg filmdragerade tabletter:

Dragering:
Hypromellos
Makrogol 8000
Titandioxid (E171)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

42 månader.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

De filmdragerade tabletterna är förpackade i ogenomskinliga/vita PVC/PVDC/aluminium blister och insatta i en kartong.

Förpackningsstorlekar:

6, 10, 14, 18, 20, 28, 30, 48, 50, 56, 60, 70, 90, 96, 100, 30x1, 50x1, 100x1 filmdragerade tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Hexal A/S
Edvard Thomsens Vej 14
2300 Köpenhamn S
Danmark

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Mirtazapin Hexal 15 mg filmdragerad tablett: 17546

Mirtazapin Hexal 30 mg filmdragerad tablett: 17547

Mirtazapin Hexal 45 mg filmdragerad tablett: 17548

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 06.11.2003

Datum för den senaste förnyelsen: 06.11.2008

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

16.04.2021