

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Mirtazapin Orion 15 mg kalvopäällysteiset tabletit  
Mirtazapin Orion 30 mg kalvopäällysteiset tabletit  
Mirtazapin Orion 45 mg kalvopäällysteiset tabletit

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi Mirtazapin Orion 15 mg kalvopäällysteinen tabletti sisältää 15 mg mirtatsapiinia.  
Yksi Mirtazapin Orion 30 mg kalvopäällysteinen tabletti sisältää 30 mg mirtatsapiinia.  
Yksi Mirtazapin Orion 45 mg kalvopäällysteinen tabletti sisältää 45 mg mirtatsapiinia.

#### Apuaine(et), joiden vaikutus tunnetaan

Yksi Mirtazapin Orion 15 mg kalvopäällysteinen tabletti sisältää 102 mg laktoosimonohydraattia.  
Yksi Mirtazapin Orion 30 mg kalvopäällysteinen tabletti sisältää 204 mg laktoosimonohydraattia.  
Yksi Mirtazapin Orion 45 mg kalvopäällysteinen tabletti sisältää 306 mg laktoosimonohydraattia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

### 3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen (tabletti).

15 mg kalvopäällysteinen tabletti: keltainen, kaksoiskupera, kapselinmuotoinen, kalvopäällysteinen tabletti, jonka toisella puolella jakouurre painettujen ”1” ja ”5” välillä, toisella puolella painettuna ”MI”. Tabletin koko 9,1 x 4,6 mm.

30 mg kalvopäällysteinen tabletti: punaruskea, kaksoiskupera, kapselinmuotoinen, kalvopäällysteinen tabletti, jonka toisella puolella jakouurre painettujen ”3” ja ”0” välillä, toisella puolella painettuna ”MI”. Tabletin koko 14,1 x 6,1 mm.

45 mg kalvopäällysteinen tabletti: valkoinen, kaksoiskupera, kapselinmuotoinen, kalvopäällysteinen tabletti, jonka toisella puolella painettuna ”45” ja toisella puolella painettuna ”MI”. Tabletin koko 14,1 x 7,1 mm.

15 mg ja 30 mg tabletit voidaan jakaa yhtä suuriin annoksiin.

### 4. KLIINISET TIEDOT

#### 4.1 Käyttöaiheet

Mirtazapin Orion on tarkoitettu aikuisten masennusjaksojen 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 pitää lopettaa.

Masennuspotilaiden hoitoa on jatkettava riittävän pitkään, vähintään 6 kuukautta oireettomuuden varmistamiseksi.

Mirtatsapiinihoito pitäisi lopettaa asteittain vieroitusoireiden välttämiseksi (ks. kohta 4.4).

#### *Iäkkäät*

Suositusannos on sama kuin aikuisille. Iäkkäiden vointia pitää 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 on otettava huomioon määrättäessä mirtatsapiinia näille potilaille (ks. kohta 4.4).

#### *Maksan vajaatoiminta*

Maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden mirtatsapiinipuhdistuma voi alentua. Tämä on otettava huomioon määrättäessä mirtatsapiinia näille potilaille, erityisesti vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastaville, koska vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla ei ole suoritettu tutkimuksia (ks. kohta 4.4).

#### *Pediatriset potilaat*

Mirtatsapiinia ei saa antaa alle 18-vuotiaille lapsille ja nuorille, koska sen tehoa ei osoitettu kahdessa lyhytkestoisessa kliinisessä tutkimuksessa (ks. kohta 5.1) ja hoidon turvallisuuteen liittyvien seikkojen vuoksi (ks. kohdat 4.4, 4.8 ja 5.1).

### Antotapa

Mirtatsapiinin eliminoitumisen puoliintumisaika on 20–40 tuntia, ja siksi Mirtazapin Orion soveltuu kerran vuorokaudessa tapahtuvaan annosteluun. Lääke otetaan mieluiten yhtenä iltana-annoksena juuri ennen nukkumaanmenoa. Mirtazapin Orion voidaan ottaa myös kahtena osa-annoksena (yksi annos aamulla ja yksi annos illalla, suurempi annos otetaan illalla).

Tabletit otetaan 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:n estäjien) kanssa (ks. kohta 4.5).

## 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

### Pediatriset potilaat

Mirtatsapiinia ei ole tarkoitettu 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, on potilasta seurattava tarkasti suisidaalisten oireiden ilmaantumisen varalta. Lisäksi pitkän aikavälin turvallisuutta koskevat tiedot lasten ja nuorten kasvamisesta, kypsymisestä sekä kognitiivisesta ja käyttäytymisen kehityksestä ovat puutteelliset.

#### Itsemurha/itsemurha-ajatukset tai kliinisen tilan huononeminen

Masennukseen on yhdistetty lisääntynyt itsemurha-ajatusten, itsensä vahingoittamisen ja itsemurhan riski (itsemurhaan viittaava toiminta). Tämä riski on olemassa kunnes merkittävää sairauden lievittymistä on tapahtunut. Koska terveydentilan koheneminen ei ehkä tapahdu parin ensimmäisen, tai useammankaan hoitoviikon aikana, täytyy potilaita seurata huolella kunnes paranemista on tapahtunut. Yleinen kliininen kokemus on osoittanut, että potilaan itsemurhariski voi lisääntyä toipumisen varhaisvaiheissa.

Potilailla, joilla on todettu olleen aikaisemmin itsemurhaan viittaavaa toimintaa, tai joilla on ollut itsetuhoisia ajatuksia ennen hoidon aloittamista, tiedetään olevan suurentunut itsemurha-ajatusten ja itsemurhayritysten riski. Näitä potilaita on seurattava huolella hoidon kuluessa. Meta-analyysi lumekontrolloiduista kliinisistä tutkimuksista, joissa masennuslääkkeitä käytettiin psykiatrisissa häiriöissä aikuisilla potilailla, osoitti itsemurhien riskin lisääntymistä alle 25-vuotiailla masennuslääkettä saaneilla potilailla verrattuna lumelääkettä saaneisiin potilaisiin.

Lääkehoidossa olevia potilaita ja erityisesti korkean riskin potilaita on seurattava tarkasti varsinkin hoitoa aloitettaessa ja annosta muutettaessa. Potilaita (ja heidän huoltajiaan) neuvotaan 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 alkuvaiheeseen liittyvän itsemurhavaaran vuoksi potilaalle tulee antaa vain hyvin pieni määrä Mirtazapin Orion tabletteja hyvän hoitokäytännön mukaisesti yliannoksen riskin pienentämiseksi.

#### Luuydindepressio

Luuydindepressiota, joka yleensä ilmenee granulosytopeniana tai agranulosytoosina, on raportoitu mirtatsapiinihoidon yhteydessä. Palautuvaa agranulosytoosia on raportoitu harvinaisina tapauksina mirtatsapiinilla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa. Mirtatsapiinin markkinoille tulon jälkeisenä aikana on raportoitu hyvin harvinaisina tapauksina agranulosytoosia, joka on useimmissa tapauksissa ollut palautuva, mutta joissakin tapauksissa johtanut kuolemaan. Kuolemaan johtaneet tapaukset liittyivät useimmiten yli 65-vuotiaisiin potilaisiin. Hoitavan lääkärin pitää olla valppaana kuumeilun, kurkkukivun, stomatiitin tai muiden infekioon viittaavien löydösten suhteen. Mikäli niitä esiintyy, hoito on lopetettava ja otettava täydellinen verenkuvaa.

#### Ikterus

Hoito pitää lopettaa, mikäli keltaisuutta ilmaantuu.

#### Valvontaa vaativat tilat

Varovainen annostelu sekä säännöllinen ja huolellinen seuranta on välttämätöntä, jos potilaalla on:

- epilepsia tai orgaaninen aivosyndrooma: Vaikka kliininen kokemus osoittaa, että epileptiset kohtaukset ovat harvinaisia mirtatsapiinihoidon aikana, kuten muidenkin masennuslääkitysten aikana, mirtatsapiinin käyttö on aloitettava varovaisesti niillä potilailla, jolla tiedetään olleen aiemmin kouristuskohtauksia. Hoito on lopetettava kaikilta potilailta, joille ilmaantuu kouristuskohtaus tai kouristuskohtausten esiintymistiheys kasvaa.
- maksan vajaatoiminta: oraalisen mirtatsapiinin 15 mg kerta-annoksen jälkeen mirtatsapiinin puhdistuma laski noin 35 % lievää tai keskivaiketta maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla verrattuna potilaisiin, joilla oli normaali maksan toiminta. Keskimääräinen plasman mirtatsapiinipitoisuus nousi noin 55 %.

- munuaisten vajaatoiminta: oraalisen mirtatsapiinin 15 mg kerta-annoksen jälkeen mirtatsapiinin puhdistuma oli laskenut noin 30 % keskivaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla (kreatiniinipuhdistuma < 40 ml/min) ja noin 50 % vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla (kreatiniinipuhdistuma ≤ 10 ml/min) verrattuna potilaisiin, joilla oli normaali munuaisten toiminta. Keskimääräinen plasman mirtatsapiinipitoisuus nousi noin 55 % keskivaikeaa 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
- matala verenpaine
- diabetes mellitus: Diabeetikoilla masennuslääkitys voi muuttaa glykeemistä hoitotasapainoa. Insuliini- ja/tai oraalisen diabeteslääkityksen annosta voidaan joutua muuttamaan ja huolellista seurantaa suositellaan.

Kuten muitakin masennuslääkkeitä käytettäessä, seuraavat asiat on otettava huomioon:

- Psykoottiset oireet saattavat pahentua, kun masennuslääkkeitä annetaan skitsofreniaa sairastaville tai muista psykoottisista häiriöistä kärsiville potilaille; paranoidiset ajatukset saattavat voimistua.
- Hoidettaessa kaksisuuntaisen mielialahäiriön depressiivistä vaihetta, tila saattaa muuttua maaniseksi. Potilaiden, joilla on aiemmin ollut maniaa/hypomaniaa, vointia on seurattava huolellisesti. Mirtatsapiinihoito pitää lopettaa potilailta, joiden tila muuttuu maaniseksi.
- Vaikka mirtatsapiini ei aiheuta riippuvuutta, markkinoille tulon jälkeen saatu kokemus valmisteen käytöstä osoittaa, että pitkäaikaisen hoidon äkillinen lopettaminen saattaa joskus aiheuttaa vieroitusoireita. Suurin osa vieroitusoireista on lieviä ja ne menevät ohi itsestään. Yleisimmän raportoituja vieroitusoireita ovat huimaus, levottomuus, ahdistuneisuus, päänsärky ja pahoinvointi. Vaikka näitä on ilmoitettu vieroitusoireina, on huomioitava, että ne voivat liittyä taustalla olevaan sairauteen. Kohdan 4.2 mukaisesti mirtatsapiinihoidon lopettaminen suositellaan tehtäväksi asteittain.
- Varovaisuutta on noudatettava potilaiden kohdalla, joilla on virtsaamishäiriöitä kuten prostatahypertrofiaa, tai akuutti sulkukulmaglaukooma tai kohonnut silmänpaine (vaikka ongelmien todennäköisyys on pieni mirtatsapiinin hyvin heikon antikolienergisen aktiivisuuden vuoksi).
- Akatisia/psikomotorinen levottomuus: Masennuslääkkeiden käyttö on yhdistetty akatisian kehittymiseen, jolle on luonteensa puolesta subjektiivinen epämiellyttävä tai ahdistava 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 lääkkeiden samanaikainen käyttö (ks. kohta 4.5 ja kohta 4.9). Varovaisuutta on noudatettava, jos mirtatsapiinia määrätään potilaille, joilla tiedetään olevan sydän- tai verisuonisairaus tai sukuanamneesissa QT-ajan piteneminen tai jotka käyttävät samanaikaisesti muita valmisteita, joiden arvellaan pidentävän QTc-aikaa.

#### Vaikeat ihoon kohdistuvat haittavaikutukset

Mirtatsapiinihoidon 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, mirtatsapiinin käyttö on lopetettava välittömästi.

Jos potilaalle on tullut jokin näistä reaktioista mirtatsapiinihoidon yhteydessä, mirtatsapiinihoitoa ei saa aloittaa kyseisellä potilaalla enää uudelleen missään vaiheessa.

### Hyponatremia

Mirtatsapiinin käytön yhteydessä on raportoitu hyvin harvoin hyponatremiaa, joka todennäköisesti johtuu antidiureettisen hormonin epäasianmukaisesta erityksestä (SIADH). Varovaisuutta on noudatettava hoidettaessa riskiryhmään kuuluvia potilaita, kuten iäkkäitä ja potilaita, jotka saavat samanaikaisesti hyponatremiaa aiheuttavia lääkkeitä.

### Serotoniinioireyhtymä

Interaktio serotonergisesti vaikuttavien lääkkeiden kanssa: Serotoniinioireyhtymää voi esiintyä, kun selektiivisiä serotoniinin takaisinoton estäjiä (SSRI-lääkkeet) käytetään yhtäaikaaisesti 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 on syytä noudattaa, jos näitä lääkkeitä käytetään yhdessä mirtatsapiinin kanssa, ja potilaan tilaa on seurattava tarkoin. Jos tällaisia oireita ilmaantuu, mirtatsapiinihoito on lopetettava ja aloitettava oireenmukainen tukihoido. Markkinoille tulon jälkeisen kokemuksen perusteella serotoniinioireyhtymää esiintyy hyvin harvoin potilailla, joita on hoidettu ainoastaan mirtatsapiinilla (ks. kohta 4.8).

### Iäkkäät

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

### Apuaineet

Tämä lääkevalmiste sisältää laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkevalmistetta.

## **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

### Farmakodynaamiset yhteisvaikutukset

- Mirtatsapiinia ei saa käyttää samanaikaisesti MAO:n estäjien kanssa, eikä kahteen viikkoon MAO:n estäjien lopettamisen jälkeen. Vastaavasti mirtatsapiinihoidon jälkeen on pidettävä kahden viikon tauko ennen MAO:n estäjien aloittamista (ks. kohta 4.3). Lisäksi serotoniinin takaisinoton estäjien käyttö samanaikaisesti muiden serotonergisten lääkkeiden kanssa (L-tryptofaani, triptaanit, tramadoli, buprenorfiini, linetsolidi, metyleenisini, SSRI-lääkkeet, venlafaksiini, litium ja mäkikuisma-valmisteet) voi johtaa serotoniiniin liittyvien vaikutusten esiintymiseen (serotoniinioireyhtymä: katso kohta 4.4). Varovaisuutta on noudatettava ja kliininen valvonta on välttämätöntä, kun näitä lääkkeitä käytetään samanaikaisesti mirtatsapiinin kanssa.
- Mirtatsapiini saattaa voimistaa bentsodiatsepiinien ja muiden sedatiivien rauhoittavaa vaikutusta (etenkin useimmat antipsykootit, antihistamiini H<sub>1</sub> antagonistit, opioidit). Varovaisuutta on noudatettava määrättäessä näitä lääkkeitä samanaikaiseen käyttöön mirtatsapiinin kanssa.
- Mirtatsapiini saattaa voimistaa alkoholin keskushermostoa lamaavaa vaikutusta. Potilaita tästä johtuen neuvotaan välttämään alkoholin käyttöä mirtatsapiinihoidon aikana.
- Mirtatsapiiniannos 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 lääkkeiden (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 ovat CYP3A4:n induktoreita, suurensivat mirtatsapiinipuhdistuman noin kaksinkertaiseksi, minkä seurauksena keskimääräinen mirtatsapiinipitoisuus plasmassa pieneni karbamatsepiinin vaikutuksesta 60 % ja fenytoiinin vaikutuksesta 45 %. Mikäli karbamatsepiinia tai jotain muuta maksan aineenvaihduntaa indusoivaa lääkeainetta (kuten rifampisiinia) käytetään mirtatsapiinihoidon kanssa samanaikaisesti, mirtatsapiiniannoksen suurentaminen voi olla tarpeen. Mikäli hoito tällaisella lääkeaineella lopetetaan, mirtatsapiiniannoksen pienentäminen voi olla tarpeen.
- Voimakkaan CYP3A4:n estäjän, ketokonatsolin, antaminen samanaikaisesti lisäsi mirtatsapiinin huippupitoisuutta plasmassa noin 40 % ja altistusta (AUC) noin 50 %
- Kun simetidiiniä (heikko CYP1A2:n, CYP2D6:n ja CYP3A4:n estäjä) annetaan samanaikaisesti mirtatsapiinin kanssa, voi keskimääräinen plasman mirtatsapiinipitoisuus nousta yli 50 %. Varovaisuutta on noudatettava ja annosta tarvittaessa pienennettävä käytettäessä voimakkaita CYP3A4:n estäjiä, HIV-proteaasin estäjiä, atsolisieni-infektio-lääkkeitä, 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 lisääntynyttä synnynnäisten epämuodostumien riskiä. Eläinkokeet eivät osoita kliinisesti merkityksellisiä teratogeenisiä vaikutuksia, vaikkakin kehitystoksisuutta on havaittu (ks. kohta 5.3).

Epidemiologiset tutkimukset viittaavat siihen, että SSRI-lääkkeiden käyttöön, erityisesti raskauden loppuajaksi, 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 vaikutusmekanismi (lisääntynyt serotonerginen neurotransmissio).

Varovaisuutta on noudatettava määrättäessä valmistetta raskaana oleville naisille. Jos mirtatsapiinia käytetään lapsen syntymään asti tai juuri ennen syntymää, suositellaan vastasyntyneen syntymänjälkeistä valvontaa mahdollisten lääkealtistuksen loppumiseen 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 mirtatsapiinihoito, on huolellisesti arvioitava rintaruokinnan hyöty lapselle ja mirtatsapiinihoidon hyöty äidille.

### Hedelmällisyys

Ei-kliinisissä lisääntymistoksisuustutkimuksissa ei ole todettu koe-eläinten hedelmällisyyteen kohdistuvia vaikutuksia.

## **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn**

Mirtatsapiinilla on vähäinen tai kohtalainen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Mirtatsapiini saattaa heikentää keskittymiskykyä ja tarkkaavaisuutta (varsinkin hoidon alkuvaiheessa).

Jos tällaisia oireita esiintyy, potilaiden pitää 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. Tämän vuoksi on toisinaan vaikea varmistaa, mitkä oireet ovat sairaudesta ja mitkä mirtatsapiinihoidosta johtuvia.

##### Turvallisuusprofiilin yhteenvedo

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.

Mirtatsapiinihoidon 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).

##### Haittavaikutustaulukko

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:n mirtatsapiiniannoksia saaneita potilaita oli 1 501 (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 esiin tulleet 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. Mirtatsapiinin haittavaikutukset**

Einjärjestelmä	Hyvin yleinen (≥ 1/10)	Yleinen (≥ 1/100, < 1/10)	Melko harvinainen (≥ 1/1 000, < 1/100)	Harvinainen (≥ 1/10 000, < 1/1 000)	Yleisyys tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin)
Veri ja imukudos					Luuydindepressio (granulosytopenia, agranulosytoosi, aplastinen anemia, trombosytopenia), eosinofilia
Umpieritys					Antidiureettisen hormonin epäasianmukainen erittyminen, hyperprolaktinemia (ja siihen liittyvät oireet galaktorrea ja gynekomastia)
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Painon nousu <sup>1</sup> , Ruokahalun lisääntyminen <sup>1</sup>				Hyponatremia

<b>Elinjärjestelmä</b>	<b>Hyvin yleinen (≥ 1/10)</b>	<b>Yleinen (≥ 1/100, &lt; 1/10)</b>	<b>Melko harvinainen (≥ 1/1 000, &lt; 1/100)</b>	<b>Harvinainen (≥ 1/10 000, &lt; 1/1 000)</b>	<b>Yleisyys tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin)</b>
Psyykkiset häiriöt		Epänormaalit unet, sekavuus, ahdistuneisuus <sup>2,5</sup> , unettomuus <sup>3,5</sup>	Painajaiset <sup>2</sup> , mania, agitaatio <sup>2</sup> , hallusinaatiot, psykomotorinen levottomuus (mukaan lukien akatisia, hyperkinesia)	Aggressio	Itsetuhoajatukset <sup>6</sup> , itsetuhoainen käyttäytyminen <sup>6</sup> , unissakävely
Hermosto	Uneliaisuus <sup>1,4</sup> , sedaatio <sup>1,4</sup> , päänsärky <sup>2</sup>	Horros <sup>1</sup> , heitehuimaus, vapina, ammesia <sup>7</sup>	Parestesia <sup>2</sup> , levottomat jalat, synkopee	Myoklonus	Kouristukset (kohtaukset), serotoniinioireyhtymä, suun harhatuntemus, dysartria
Verisuonisto		Ortostaattinen hypotensio	Hypotensio <sup>2</sup>		
Ruuansulatus-elimistö	Suun kuivuminen	Pahoinvointi <sup>3</sup> , ripuli <sup>2</sup> , oksentelu <sup>2</sup> , ummetus <sup>1</sup>	Suun heikentynyt tunto	Pankreatiitti	Suun turvotus, lisääntynyt syljeneritys
Maksa ja sappi				Seerumin transaminaasi-aktiivisuuksien nousu	
Iho ja ihonalainen kudος		Eksanteema <sup>2</sup>			Stevens-Johnsonin oireyhtymä, rakkulaihottuma (dermatitis bullosa), erythema multiforme, toksinen epidermaalinen nekrolyysi, yleisoireinen eosinofiilinen oireyhtymä (DRESS)
Luusto, lihakset ja sidekudos		Nivelkipu, lihaskipu, selkäkipu <sup>1</sup>			Rabdomyolyyysi
Munuaiset ja virtsatiet					Virtsaumpi
Sukupuolielimet ja rinnat					Priapismi
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat		Perifeerinen turvotus <sup>1</sup> , väsymys			Yleistynyt turvotus, paikallinen turvotus
Tutkimukset					Kreatiinikinaasin nousu

<sup>1</sup> Kliinissä tutkimuksissa tätä tapahtumaa esiintyi tilastollisesti merkitsevästi useammin mirtatsapiinihoidon aikana kuin lumelääkkeen aikana.

<sup>2</sup> Kliinissä tutkimuksissa tätä tapahtumaa esiintyi useammin lumehoidon aikana kuin mirtatsapiinihoidon aikana, mutta ei tilastollisesti merkitsevästi useammin.



<sup>3</sup> Kliinisisä tutkimuksissa tätä tapahtumaa esiintyi tilastollisesti merkitsevästi useammin lumehoidon aikana kuin mirtatsapiinihoidon aikana.

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

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

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

<sup>7</sup> Useimmissa tapauksissa tämä haittavaikutus hävisi, kun potilaat lopettivat lääkkeen käytön.

Kliinisten tutkimusten laboratoriokokeissa havaittiin ohimenevää transaminaasi- ja gammaglutamyyli transferaasiarvojen kohoamista (näihin liittyviä haittatapahtumia ei kuitenkaan ole raportoitu tilastollisesti merkitsevästi useammin mirtatsapiinin aikana kuin lumelääkityksen aikana).

#### Pediatriset potilaat

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

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://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 mirtatsapiinia, 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 terapeuttista annosta suurempia annoksia, erityisesti, jos samanaikaisesti otetaan yliannostus muita lääkevalmisteita. Näissä tapauksissa on raportoitu myös QT-ajan pitenemistä ja kääntyvien kärkien takykardiaa.

Yliannostustapaukset pitää hoitaa asiaankuuluvilla, oireenmukaisilla ja vitaaelintoimintoja tukevilla hoidoilla. Sydänsähkökäyrää on seurattava. Lääkehiilen antamista tai mahahuuhtelua on myös harkittava.

#### Pediatriset potilaat

Lapsia on hoidettava yliannostustapauksissa samojen periaatteiden mukaan kuin aikuispotilaita.

## **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

### **5.1 Farmakodynamiikka**

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Masennuslääkkeet ja keskushermostoa stimuloivat lääkeaineet, muut masennuslääkkeet, ATC-koodi: N06AX11

### Vaikutusmekanismi/farmakodynaamiset vaikutukset

Mirtatsapiini on sentraalisesti aktiivinen presynaptinen alfa<sub>2</sub>-antagonisti, joka lisää sentraalista noradrenergistä ja serotonergistä neurotransmissiota. Serotonergisen neurotransmission lisäys välittyy spesifisesti 5HT<sub>1</sub>-reseptorien kautta, koska mirtatsapiini salpaa 5HT<sub>2</sub>- ja 5HT<sub>3</sub>-reseptoreita. Mirtatsapiinin kummankin enantiomeerin oletetaan myötävaikuttavan antidepressanttiaktiivisuuteen siten, että S(+)-enantiomeeri salpaa α<sub>2</sub>- ja 5-HT<sub>2</sub>-reseptoreita ja R(-)-enantiomeeri salpaa 5-HT<sub>3</sub>-reseptoreita.

### Kliininen teho ja turvallisuus

Mirtatsapiinin histamiini H<sub>1</sub>-antagonistiaktiivisuus liittyy mirtatsapiinin sedatiivisiin ominaisuuksiin. Mirtatsapiinilla ei käytännöllisesti katsoen ole antikolinergistä aktiivisuutta, ja terapeuttisina annoksina sillä on vain vähäisiä vaikutuksia (esim. ortostaattinen hypotensio) kardiovaskulaarijärjestelmään.

Mirtatsapiinin vaikutusta QTc-aikaan arvioitiin satunnaistetussa, lume- ja moksifloksasiinikontrolloidussa kliinisessä tutkimuksessa, johon osallistui 54 tervettä vapaaehtoista käyttäen tavanomaista 45 mg:n annosta ja supratherapeuttista 75 mg:n annosta. Lineaarisen E-max-mallinnuksen mukaan QTc-ajan piteneminen jäi alle kliinisesti merkittävän pitenemisen (ks. kohta 4.4).

### 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 mg mirtatsapiinia) ja seuraavien neljän viikon ajan kiinteää annosta (15, 30 tai 45 mg mirtatsapiinia). Tutkimuksissa ei pystytty osoittamaan merkitsevää eroa mirtatsapiinin ja lumelääkkeen välillä primaarisessa päätetapahtumassa eikä missään sekundaarisessa päätetapahtumassa. Merkittävää painon nousua (≥ 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 mirtatsapiini imeytyy nopeasti ja hyvin (hyötyosuus noin 50 %), huippupitoisuus plasmassa saavutetaan noin 2 tunnin kuluttua. Ruuan nauttimisella ei ole vaikutusta mirtatsapiinin farmakokineetiikkaan.

### Jakautuminen

Mirtatsapiinista noin 85 % sitoutuu plasman proteiineihin.

### 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-oksidi-metaboliittien 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 kumuloitumista.

### Lineaarisuus/ei-lineaarisuus

Suosittelulla annosalueella mirtatsapiinin farmakokinetiikka on lineaarinen.

### Erityisryhmät

Munuaisten tai maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden mirtatsapiinipuhdistuma voi olla alentunut.

## **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

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

Rotilla ja kaneilla suoritetuissa lisääntymistoksisuustutkimuksissa ei havaittu teratogeenisiä vaikutuksia. Suurimpaan ihmisillä käytettyyn hoitoannokseen verrattuna kaksinkertaisella systeemillä annoksella rotilla havaittiin lisäystä alkionkiinnittymisen 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 suoritetuissa karsinogeenisuustutkimuksissa havaittujen kilpirauhasen kasvaimien ja hiirillä suoritetuissa karsinogeenisuustutkimuksissa havaittujen hepatosellulaaristen neoplasmien oletetaan olevan lajispesifisiä, ei-genotoksisia vasteita, liittyen pitkäaikaiseen hoitoon suurilla annoksilla maksaentsyymi-induktoreja.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

#### Tabletitydin:

Laktoosimonohydraatti  
Maissitärkkelys  
Hydroksipropyylise lluloosa  
Hydroksipropyylise lluloosa, matalasubstituutioasteinen  
Magnesiumstearaatti  
Piidioksidi, kolloidinen, vedetön

#### Kalvopäällyste:

Hypromelloosi  
Hydroksipropyylise lluloosa  
Titaanidioksidi (E171)

#### 15 mg tabletin kalvopäällyste sisältää lisäksi:

Keltainen rautaoksidi (E172)

#### 30 mg tabletin kalvopäällyste sisältää lisäksi:

Keltainen rautaoksidi (E172)  
Punainen rautaoksidi (E172)  
Musta rautaoksidi (E172)

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

### **6.3 Kestoaika**

Läpipainopakkaus: 4 vuotta  
HDPE-tölkki: 3 vuotta

### **6.4 Säilytys**

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koko (pakkauskoot)**

PVC/PVDC/alumiini-läpipainopakkaus: 28, 30, 98 tai 100 tablettia.

Valkoinen, läpinäkymätön, pyöreä HDPE-tölkki: 100 tai 250 tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole markkinoilla.

### **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet**

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Orion Corporation  
Orionintie 1  
02200 Espoo

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO**

Mirtazapin Orion 15 mg tabletti: 31638  
Mirtazapin Orion 30 mg tabletti: 31639  
Mirtazapin Orion 45 mg tabletti: 31640

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 23.4.2014  
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 3.3.2019

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

23.12.2021

## PRODUKTRESUMÉ

### 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Mirtazapin Orion 15 mg filmdragerade tabletter  
Mirtazapin Orion 30 mg filmdragerade tabletter  
Mirtazapin Orion 45 mg filmdragerade tabletter

### 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje Mirtazapin Orion 15 mg filmdragerad tablett innehåller 15 mg mirtazapin.  
Varje Mirtazapin Orion 30 mg filmdragerad tablett innehåller 30 mg mirtazapin.  
Varje Mirtazapin Orion 45 mg filmdragerad tablett innehåller 45 mg mirtazapin.

#### Hjälpämne(n) med känd effekt

Varje Mirtazapin Orion 15 mg filmdragerad tablett innehåller 102 mg laktosmonohydrat.  
Varje Mirtazapin Orion 30 mg filmdragerad tablett innehåller 204 mg laktosmonohydrat.  
Varje Mirtazapin Orion 45 mg filmdragerad tablett innehåller 306 mg laktosmonohydrat.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

### 3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett (tablett).

15 mg filmdragerad tablett: Gul, bikonvex kapselformad, filmdragerad tablett med en brytskåra mellan enpräglad "1" och "5" på ena sidan och "MI" präglad på den andra sidan. Tabletten är 9,1 mm x 4,6 mm.

30 mg filmdragerad tablett: Rödbrun, bikonvex, kapselformad, filmdragerad tablett med en brytskåra mellan enpräglad "3" och "0" på ena sidan och "MI" präglad på den andra sidan. Tabletten är 14,1 mm x 6,1 mm.

45 mg filmdragerad tablett: Vit, bikonvex, kapselformad, filmdragerad tablett med "45" präglad på ena sidan och "MI" präglad på andra sidan. Tabletten är 14,1 mm x 7,1 mm.

15 mg och 30 mg tabletterna kan delas i två lika stora doser.

### 4. KLINISKA UPPGIFTER

#### 4.1 Terapeutiska indikationer

Mirtazapin Orion är indicerat 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 till 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.

Det är rekommenderat att sätta ut behandlingen med mirtazapin gradvis för att undvika utsättningssymtom (se avsnitt 4.4).

#### *Äldre*

Den rekommenderade dosen är densamma som till vuxna. Hos äldre patienter 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 beaktas när mirtazapin förskrivs till denna patientkategori (se avsnitt 4.4).

#### *Nedsatt leverfunktion*

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

#### *Pediatrik population*

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

#### Administreringssätt

Mirtazapin har en halveringstid på 20–40 timmar och därför är Mirtazapin Orion lämplig att använda en gång per dag. Det är att föredra att ta som en engångsdos till natten innan sänggående. Mirtazapin Orion kan även ges i två uppdelade doser (en på morgonen och en på kvällen, den högre dosen bör tas på kvällen).

Tabletterna ska tas oralt 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 av mirtazapin och monoaminoxidashämmare (MAO) (se avsnitt 4.5).

### **4.4 Varningar och försiktighet**

#### Pediatrik population

Mirtazapin 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. Vid beslut att trots det behandla en patient under 18 år till följd av kliniska behov, ska patienten noggrant övervakas med avseende på eventuella självmordssymtom. Dessutom saknas uppgifter om säkerhet på lång sikt hos barn och ungdomar beträffande tillväxt, mognad samt kognitiv och beteendemässig utveckling.

#### Suicid/suicidtankar eller klinisk försämring

Depression är associerat med en ökad risk för suicidala tankar, självsador och suicid (suicidrelaterade händelser). 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.

Patienter med en tidigare historia av suicidala händelser eller de som visar påtagliga suicidtankar innan behandlingen påbörjas är kända för att ha en ökad risk för suicidtankar eller suicidförsök och bör observeras noga under behandlingen. En metaanalys baserad på placebokontrollerade 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 samt vid dosförändringar. Patienter (och vårdgivare) bör uppmanas att vara observanta på tecken till klinisk försämring, suicidalt beteende eller suicidtankar och 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 Orion tabletter till patienten, 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 kliniska studier 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 nödvändig hos patienter med:

- epilepsi eller organiskt hjärnsyndrom: Även om den kliniska erfarenheten indikerar att epileptiska kramper är sällsynta vid behandling med mirtazapin, ska mirtazapin liksom som andra antidepressiva sättas in med försiktighet till patienter med kramper i anamnesen. Behandlingen ska avbrytas om en patient får kramper eller om frekvensen av kramper ökar.
- 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 kraftig (kreatininclearance ≤ 10 ml/min) nedsatt njurfunktion var clearance för mirtazapin ca 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 svag nedsatt njurfunktion (kreatininclearance < 80 ml/min) jämfört med kontrollgruppen.
- hjärtsjukdom såsom överledningsrubbningar, angina pectoris och nyligen genomgången hjärtinfarkt, där sedvanliga försiktighetsåtgärder ska vidtas och noggrannhet iaktas vid samtidig medicinering
- lågt blodtryck
- diabetes mellitus: Hos patienter med diabetes kan antidepressiva påverka den glykemiska kontrollen. Doseringen av insulin och/eller orala diabetesmedel kan behöva justeras och noggrann övervakning rekommenderas.

Som för andra antidepressiva läkemedel ska följande beaktas:

- försämring av psykotiska symtom kan uppträda vid behandling med antidepressiva hos patienter med schizofreni eller andra psykotiska störningar; paranoidea tankar kan intensifieras
- vid behandling av 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 inte är beroendeframkallande visar biverkningsuppföljning att ett abrupt utsättande efter långtidsbehandling ibland kan ge utsättningssymtom. Majoriteten av utsättningssymtomen är milda och övergående. Bland de olika utsättningssymtom som rapporterats är yrsel, agitation, ångest, huvudvärk och illamående de som rapporterats mest frekvent. Även om de har rapporterats som utsättningssymtom ska man vara medveten om att dessa symtom kan vara relaterade till grundsjukdomen. Som det framgår av avsnitt 4.2 är det rekommenderat att sätta ut mirtazapin gradvis.
- försiktighet skall iaktas hos patienter med miktionsproblem såsom prostatahypertrofi och till patienter med akut glaukom med trång kammavinkel och ökat intraokulärt tryck (även om det är en liten risk att problem uppkommer med mirtazapin då den antikolinerga aktiviteten är låg)
- akatisi/psykomotorisk oro: Användning av antidepressiva har associerats med utveckling av akatisi, 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 förskrivs till patienter med känd kardiovaskulär sjukdom eller hereditet för QT-förlängning, och vid samtidig användning av andra läkemedel som anses förlänga QT-intervallet.

#### 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 mirtazapinbehandling.

Om tecken och symtom som tyder på dessa reaktioner uppstår ska mirtazapin omedelbart sättas ut. Om patienten har fått någon av dessa reaktioner vid användning av mirtazapin får patienten därefter aldrig behandlas med mirtazapin.

#### Hyponatremi

Hyponatremi, troligtvis till följd av felaktig sekretion av antidiuretiskt hormon (SIADH), har rapporterats i mycket sällsynta fall vid användning av mirtazapin. Försiktighet ska därför iaktas hos patienter med ökad risk, så som äldre patienter eller patienter som samtidigt behandlas med läkemedel som är kända för att kunna ge hyponatremi.

#### Serotonergt syndrom

Interaktioner med serotonerga medel: serotonergt syndrom kan uppträda vid behandling med 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 vilket kan gå över i delirium och koma. Försiktighet ska iaktas och noggrann klinisk monitorering krävs när dessa aktiva substanser kombineras med mirtazapin. Behandling med mirtazapin ska avbrytas om dessa symptom uppträder och symptomatisk behandling ska initieras. Biverkningsuppföljning visar att serotonergt syndrom inträffar mycket sällan hos patienter som enbart behandlats med mirtazapin (se avsnitt 4.8).



## Äldre

Äldre är ofta mer känsliga, speciellt avseende oönskade effekter av antidepressiva läkemedel. Under kliniska studier med mirtazapin har oönskade effekter inte rapporterats oftare hos äldre än i andra åldersgrupper.

## Hjälpämnen

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

## **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).
- Dessutom, liksom med SSRI-preparat, kan samtidig administrering av andra serotonerga substanser (L-tryptofan, triptaner, tramadol, buprenorfin, linezolid, metylenblått, SSRI-preparat, venlafaxin, litium och preparat med johannesört – *Hypericum perforatum*) leda till serotonin relaterade effekter (serotonergt syndrom, 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 antipsykotika, antihistamin H<sub>1</sub>-antagonister, opiater). Man ska därför iaktta försiktighet när dessa läkemedel förskrivs samtidigt med mirtazapin.
- Mirtazapin kan potentiella den centralnervösa dämpande effekten av alkohol. Patienten ska därför avrådas från att inta alkoholhaltiga drycker när de behandlas med mirtazapin.
- 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. Då det inte går att utesluta en mer utmärkande 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 ungefär tvåfaldigt, vilket resulterar i en minskning av medelkoncentrationen i plasma av mirtazapin med 60 % respektive 45 %. När karbamazepin eller en annan inducerare av levermetabolismen (såsom rifampicin) ges samtidigt med mirtazapin kan det bli nödvändigt att öka dosen mirtazapin. Om behandling med den typen av preparat avslutas kan mirtazapindosen behöva sänkas.
- Samtidig administrering av en potent CYP3A4 hämmare, ketokonazol, ökade maximala plasmanivåer 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 %. Försiktighet ska iaktas 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 användningen 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 används fram till, eller i nära anslutning till förlossning, rekommenderas postnatal uppföljning av det nyfödda barnet för att bedöma eventuella utsättningsymtom.

### Amning

Djurstudier och begränsad 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 ska tas mot bakgrund av fördelarna med amning för barnet och fördelarna med behandling med mirtazapin för kvinnan.

### Fertilitet

Pre-kliniska data visar inga särskilda risker för fertilitet hos människa.

## 4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

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

## 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.

### Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De vanligaste rapporterade biverkningarna, vilka uppträdde hos mer än 5 % av patienterna som behandlades med mirtazapin i de randomiserade placebokontrollerade kliniska studierna (se nedan), var sömnsvårigheter, 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 mirtazapinbehandling (se avsnitt 4.4).

### Biverkningstabell

Alla randomiserade placebokontrollerade studier med patienter (inklusive 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 1 501 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 signifikant mer frekvent med mirtazapin än med placebo i kliniska studier, med biverkningar från spontanrapportering tillagda. Frekvensen av biverkningarna från spontanrapportering baseras på rapporteringsgraden av dessa i de kliniska studierna. Frekvensen av biverkningar från spontanrapportering där inga fall med mirtazapin fanns rapporterade i de randomiserade placebokontrollerade studierna har klassificerats som ”ingen känd frekvens”.

**Tabell 1. Biverkningar av mirtazapin**

Organsystem	Mycket vanliga (≥ 1/10)	Vanliga (≥ 1/100 till < 1/10)	Mindre vanliga (≥ 1/1 000 till < 1/100)	Sällsynta (≥ 1/10 000 till < 1/1 000)	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	Viktuppgång <sup>1</sup> , ökad aptit <sup>1</sup>				Hyponatremi
Psykiska störningar		Onormala drömmar, förvirring, ångest <sup>2, 5</sup> , insomnia <sup>3, 5</sup>	Mardrömmar <sup>2</sup> , mani, agitation <sup>2</sup> , hallucinationer, psykomotorisk oro (inkl. akatysi, hyperkinesi)	Aggression	Suicidtankar <sup>6</sup> , suicidalt beteende <sup>6</sup> , somnambulism
Centrala och perifera nervsystemet	Trötthet <sup>1, 4</sup> , sedering <sup>1, 4</sup> , huvudvärk <sup>2</sup>	Minskad vakenhet <sup>1</sup> , yrsel, tremor, amnesi <sup>7</sup>	Paraesthesi <sup>2</sup> , restless legs, synkope	Myoklonus	Kramper (anfall), serotenergt syndrom, oral parestesi, dysartri
Blodkärl		Ortostatisk hypotension	Hypotension <sup>2</sup>		
Magtarmkanalen	Muntorrhet	Illamående <sup>3</sup> , diarré <sup>2</sup> , kräkningar <sup>2</sup> , förstoppning <sup>1</sup>	Oral hypoestesi	Pankreatit	Ödem i munnen, ökad salivering
Lever och gallvägar				Förhöjd transaminasaktivitet i serum	
Hud och subkutan vävnad		Exantem <sup>2</sup>			Stevens-Johnsons syndrom, bullös dermatit, erythema multiforme, toxisk epidermal nekrolys, läkemedelsreaktion med

Organsystem	Mycket vanliga (≥ 1/10)	Vanliga (≥ 1/100 till < 1/10)	Mindre vanliga (≥ 1/1 000 till < 1/100)	Sällsynta (≥ 1/10 000 till < 1/1 000)	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
					eosinofili och systemiska symtom (DRESS)
Muskuloskeletala systemet och bindväv		Artralgi, myalgi, ryggsmärta <sup>1</sup>			Rabdomyolys
Njurar och urinvägar					Urinretention
Reproduktionsorgan och bröstkörtel					Priapism
Allmänna symtom och symtom vid administrering sstället		Perifera ödem <sup>1</sup> , trötthet			Generaliserat ödem, lokalt ödem.
Undersökningar					Ökat kreatinkinas

<sup>1</sup>) I kliniska studier har dessa biverkningar förekommit statistiskt signifikant mer frekvent vid behandling med mirtazapin än med placebo.

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

<sup>3</sup>) I kliniska studier har dessa biverkningar förekommit statistiskt signifikant mer frekvent vid behandling med placebo än med mirtazapin.

<sup>4</sup>) Obs. Dosminskning leder i allmänhet inte till mindre trötthet/sedering men kan äventyra den antidepressiva effekten.

<sup>5</sup>) Vid behandling med antidepressiva medel kan ångest och sömnsvårigheter (som också kan vara symtom på depression) uppträda eller försämrats. Vid behandling med mirtazapin har utveckling av, eller försämring av, ångest och sömnsvårigheter rapporterats.

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

<sup>7</sup>) Patienten återhämtade sig i de flesta fall efter behandlingsutsättning.

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

#### Pediatrik population

Följande vanliga biverkningar observerades i kliniska prövningar på 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 via:

webbplats: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

## 4.9 Överdoser

Nuvarande klinisk 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 allvarligare 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 symptomatisk 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: Psykoanaleptika, övriga antidepressiva medel, ATC-kod: N06AX11

#### Verkningsmekanism/farmakodynamisk effekt

Mirtazapin är en centralt verkande presynaptisk alfa<sub>2</sub>-antagonist, som ökar den centrala noradrenerga och serotonerga neurotransmissionen. Ökningen av den serotonerga neurotransmissionen medieras specifikt via 5-HT<sub>1</sub>-receptorer på grund av att 5-HT<sub>2</sub>- och 5-HT<sub>3</sub>-receptorer blockeras av mirtazapin. Båda enantiomererna av mirtazapin antas bidra till den antidepressiva effekten. S(+) enantiomeren genom att blockera alfa<sub>2</sub>- och 5-HT<sub>2</sub>-receptorer och R(-) enantiomeren genom att blockera 5-HT<sub>3</sub>-receptorer.

#### Klinisk effekt och säkerhet

Den histamin H<sub>1</sub>-antagonistiska effekten av mirtazapin är kopplad till de sedativa egenskaperna. Den saknar i praktiken antikolinerg aktivitet och har i terapeutiska doser endast begränsad effekt (t.ex. ortostatisk hypotension) på det kardiovaskulära systemet.

Effekten av mirtazapin på QTc-intervall utvärderades i en randomiserad placebo- och moxifloxacin-kontrollerad klinisk studie hos 54 friska frivilliga personer behandlade med en normal dos på 45 mg och en supratherapeutisk dos på 75 mg. Linjär Emax-modellering tydde på att förlängning av QTc-intervaller förblev under tröskelvärde för kliniskt betydelsefull förlängning (se avsnitt 4.4).

#### Pediatrik population

Två randomiserade, dubbel-blinda, placebo-kontrollerade prövningar på 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 den primära och alla sekundära endpoints. Signifikant viktökning ( $\geq 7\%$ ) observerades hos 48,8 % av de behandlade försökspersonerna jämfört med 5,7 % i placebo-armen. Urtikaria (11,8 % vs. 6,8 %) och hypertriglyceridemi (2,9 % vs. 0 %) var också vanligt förekommande.

### 5.2 Farmakokinetiska egenskaper

#### Absorption

Efter oral administrering absorberas mirtazapin snabbt och väl (biotillgänglighet  $\approx 50\%$ ), och når maximal plasmakoncentration efter ca 2 timmar. Matintag påverkar inte farmakokinetiken av mirtazapin.

### Distribution

Bindningen av mirtazapin till plasmaproteiner är ca 85 %.

### Metabolism

De viktigaste vägarna för biotransformationen 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 CYP3A4 anses vara ansvarig för bildandet av N-demetyl och N-oxidmetaboliterna. Demetylmetsaboliten är farmakologiskt aktiv och tycks ha samma farmakokinetiska profil som modersubstansen.

### Eliminering

Mirtazapin metaboliseras i hög grad och elimineras i urin och feces inom några dagar. Halveringstiden för eliminationen är i medel 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 dosintervallet.

### Särskilda populationer

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

## **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

Gångse studier avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet, gentoxicitet, karcinogenicitet, reproduktionseffekter och effekter på utveckling visade inte några särskilda risker för människa.

I reproduktionstoxicitetsstudier 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 minskad överlevnad hos råttor under de tre första dagarna hos råttor.

Mirtazapin var inte genotoxisk i en serie av tester för genmutation, kromosom- och DNA-skador. Tyroideatumörer hos råttor samt hepatocellulär neoplasma hos mus sågs i carcinogenicitetsstudier anses vara arts specifika, icke-genotoxiska svar i samband med långtidsbehandling med höga doser med leverenzyminducerare.

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

#### Tablettkärna:

Laktosmonohydrat

Majsstärkelse

Hydroxypropylcellulosa

Låg substituerad hydroxypropylcellulosa

Magnesiumstearat

Vattenfri kolloidal kiseldioxid

#### Dragering:

Hypromellos

Hydroxypropylcellulosa

Titandioxid (E171)

15 mg tablettdragering innehåller även:  
Gul järnoxid (E172)

30 mg tablettdragering innehåller även:  
Gul järnoxid (E172)  
Röd järnoxid (E172)  
Svart järnoxid (E172)

## **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

## **6.3 Hållbarhet**

Blistor: 4 år  
HDPE-burk: 3 år

## **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

## **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

PVC/PVdC-Aluminiumfolie blister: 28, 30, 98 eller 100 tabletter.

Vit, ogenomskinlig, rund HDPE-burk: 100 eller 250 tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

## **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion**

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

## **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Orion Corporation  
Orionvägen 1  
FI-02200 Esbo  
Finland

## **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Mirtazapin Orion 15 mg tablett: 31638  
Mirtazapin Orion 30 mg tablett: 31639  
Mirtazapin Orion 45 mg tablett: 31640

## **9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet: 23.4.2014  
Datum för den senaste förnyelsen: 3.3.2019

## **10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

23.12.2021