

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

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

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Mirtazapin Teva 15 mg tabletti, kalvopäällysteinen
Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 15 mg mirtatsapiinia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan:

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 101,8 mg laktoosia (monohydraattina).

Mirtazapin Teva 30 mg tabletti, kalvopäällysteinen
Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 30 mg mirtatsapiinia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan:

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 203,6 mg laktoosia (monohydraattina).

Mirtazapin Teva 45 mg tabletti, kalvopäällysteinen
Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 45 mg mirtatsapiinia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan:

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 305,4 mg laktoosia (monohydraattina).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen

Mirtazapin Teva 15 mg tabletti, kalvopäällysteinen:

Keltainen, soikea, kaksoiskupera ja kalvopäällysteinen tabletti, jonka molemmilla puolilla on jakouurre ja toisella puolella merkintä ”I”. Koko: 10 x 5,2 mm.

Tabletin voi jakaa yhtä suuriin annoksiin.

Mirtazapin Teva 30 mg tabletti, kalvopäällysteinen:

Ruskehtava, soikea, kaksoiskupera ja kalvopäällysteinen tabletti, jonka molemmilla puolilla on jakouurre ja toisella puolella merkintä ”I”. Koko: 12,7 x 6,5 mm.

Tabletin voi jakaa yhtä suuriin annoksiin.

Mirtazapin Teva 45 mg tabletti, kalvopäällysteinen:

Valkoinen, soikea, kaksoiskupera ja kalvopäällysteinen tabletti, jonka toisella puolella on merkintä ”I”. Koko: 14,5 x 7,5 mm.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Mirtazapin Teva on tarkoitettu aikuispotilaiden 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.

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

Mirtatsapiinihoito suositellaan lopetettavan asteittain vieroitusoireiden välttämiseksi (ks. kohta 4.4).

Iäkkäät potilaat

Suositusannos on sama kuin aikuisille. Iäkkäitä potilaita tulee annosta suurennettaessa seurata tarkoin, jotta vaste olisi tyydyttävä ja turvallinen.

Munuaisten vajaatoiminta

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

Maksan vajaatoiminta

Maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden mirtatsapiinin puhdistuma voi alentua. Tämä tulee ottaa huomioon määrättäessä Mirtazapin Teva -valmistetta 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 (ks. kohta 4.4), 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 puoliintumisaika on 20–40 tuntia ja siksi Mirtazapin Teva soveltuu kerran vuorokaudessa tapahtuvaan annosteluun. Lääke otetaan mieluiten yhtenä iltana-annoksena juuri ennen nukkumaanmenoa. Mirtazapin Teva voidaan ottaa myös kahtena osa-annoksena (yksi annos aamulla ja yksi annos illalla, suurempi annos tulee ottaa illalla).

Tabletit tulee ottaa suun kautta, nesteen kera, 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 Teva -valmistetta ei pidä käyttää lasten ja alle 18-vuotiaiden nuorten hoidossa.

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

Itsemurhat/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 lumekontrolloiduille psykiatrisilla aikuispotilailla tehdyistä masennuslääketutkimuksista osoitti, että alle 25-vuotiailla potilailla alttius itsemurhakäyttäytymiseen lisääntyi masennuslääkettä saaneilla verrattuna lumelääkettä saaneisiin. Riskialttiita potilaita tulee seurata tarkkaan etenkin hoidon alkuvaiheessa ja kun tehdään muutoksia annostukseen. Potilaiden (ja heidän hoitajiensa) tulee kiinnittää huomiota mahdolliseen masennuksen pahenemiseen, itsemurhakäyttäytymisen tai -ajatusten lisääntymiseen tai outoon käytökseen. Jos tällaista esiintyy, tulee välittömästi hakeutua lääkärin hoitoon.

Varsinkin hoidon alkuvaiheeseen liittyvän itsemurhavaaran vuoksi potilaalle tulee antaa vain hyvin pieni määrä Mirtazapin Teva kalvopäällysteisiä tabletteja hyvän hoitokäytännön mukaisesti yliannoksen riskin pienentämiseksi.

Luuydinsuppressio

Luuydinsuppressiota, joka yleensä ilmenee granulositytopeniana tai agranulositytoosina, on raportoitu Mirtazapin Teva -hoidon yhteydessä. Palautuvaa agranulositytoosia on raportoitu harvinaisina tapauksina mirtatsapiinilla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa. Mirtatsapiinin markkinoille tulon jälkeisenä aikana on raportoitu hyvin harvinaisina tapauksina agranulositytoosia, 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 infektiioon viittaavien löydösten suhteen. Mikäli niitä esiintyy, hoito tulee lopettaa ja ottaa täydellinen verenkuvaa.

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 multiforme*a, jotka voivat olla hengenvaarallisia tai kuolemaan johtavia.

Jos näihin reaktioihin viittaavia oireita ja löydöksiä ilmenee, Mirtazapin Teva -valmisteen käyttö on lopetettava välittömästi.

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

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 Teva -valmisteen 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 mirtatsapiinin 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 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 normaaliin munuaisten toimintaan. Keskimääräinen plasman mirtatsapiinipitoisuus oli noussut 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.
- 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 kohdalla, seuraavat asiat tulee ottaa huomioon:

- Psykoottiset oireet saattavat pahentua, kun masennuslääkkeitä annetaan skitsofreniaa sairastaville tai muista psykoottisista häiriöistä kärsiville potilaille; 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 Teva ei aiheuta riippuvuutta, markkinoille tulon jälkeen saatu kokemus valmisteen käytöstä osoittaa, että pitkäaikaisen hoidon äkillinen lopettaminen saattaa joskus aiheuttaa lääkeshoidon 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 lääkeshoidon 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 Teva -valmisteen 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 kehittyi tämä oireyhtymä, voi olla haitallista.

- QT-ajan pitenemistä, kääntyvien kärkien takykardiaa, kammiotakykardiaa 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 Mirtazapin Teva -valmistetta 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 lääkkeitä.

Serotoniinioireyhtymä

Interaktio serotonergisesti vaikuttavien lääkkeiden kanssa: serotoniinioireyhtymää voi esiintyä, kun selektiivisiä serotoniinin takaisinoton estäjiä (SSRI:t) käytetään yhtäaikaisesti muiden serotonergisten lääkkeitten 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 oireenmukainen tukihoito on aloitettava. Markkinoille tulon jälkeisen kokemuksen perusteella serotoniinioireyhtymää esiintyy hyvin harvoin potilailla, joita on hoidettu ainoastaan mirtatsapiini-valmisteella. (ks. kohta 4.8).

lääkkäät potilaat

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

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

Laktoosi

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

Natrium

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per kalvopäällysteinen tabletti, eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Farmakodynaamiset yhteisvaikutukset

- Mirtatsapiinia ei tule käyttää samanaikaisesti MAO-estäjien kanssa eikä kahteen viikkoon MAO-estäjähoiton 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 rauhoittavaa vaikutusta (etenkin useimmat antipsykootit, histamiini-H1-antagonistit, opioidit). Varovaisuutta tulee noudattaa määrättäessä näitä lääkkeitä samanaikaiseen käyttöön mirtatsapiinin kanssa.
- Mirtatsapiini saattaa voimistaa alkoholin keskushermostoa lamaavaa vaikutusta. Potilaita tulee tästä johtuen neuvoa välttämään alkoholin käyttöä mirtatsapiinihoidon 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 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-induktoreita, lisäsivät mirtatsapiinin puhdistuman noin kaksinkertaiseksi, minkä seurauksena mirtatsapiinin pitoisuus plasmassa aleni 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-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, HIVproteaasin estäjiä, atsolisienilääkkeitä, erytromysiiniä, simetidiiniä tai nefatsodonia samanaikaisesti mirtatsapiinin kanssa.
- Yhteisvaikutustutkimuksissa ei ole osoitettu merkityksellisiä farmakokineettisiä vaikutuksia mirtatsapiinin samanaikaisessa käytössä paroksetiin, amitriptyliini, 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 synnyttäisiin epämuodostumiin. 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 loppuajana, 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 vaikutusmekanismiin (lisääntynyt serotonerginen neurotransmissio). Varovaisuutta on noudatettava määrättäessä valmistetta raskaana oleville naisille. Jos Mirtazapin Teva - valmistetta 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. Tehtaessa päätöstä siitä, jatketaanko/lopetetaanko rintaruokinta tai jatketaanko/lopetetaanko

Mirtazapin Teva -hoito, tulee huolellisesti arvioida rintaruokinnan hyöty lapselle ja Mirtazapin Teva -hoidon hyöty äidille.

Hedelmällisyys

Lisääntymistoksisuustutkimuksissa ei ole todettu koe-eläinten hedelmällisyyteen kohdistuvia vaikutuksia.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Mirtazapin Teva -valmisteella on vähäinen tai kohtalainen vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Mirtazapin Teva 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

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Depressiopotilailla on useita itse sairauteen liittyviä oireita. Tämän vuoksi on toisinaan vaikea varmistaa, mitkä oireet ovat sairaudesta ja mitkä Mirtazapin Teva -hoidosta johtuvia.

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 multiforme*a (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, 60 mg mirtatsapiinia saaneita potilaita oli 1 501 (134 henkilövuotta) ja lumelääkettä saaneita potilaita 850 (79 henkilövuotta). Näiden tutkimusten jatkotutkimukset on jätetty analyyseistä pois vertailukelpoisuuden säilyttämiseksi lumekontrolloituun hoitoon nähden.

Taulukoitu luettelo haittavaikutuksista

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

Elinjärjestelmä	Hyvin yleinen (≥ 1/10)	Yleinen (≥ 1/100, < 1/10)	Melko harvinainen (≥ 1/1 000, < 1/100)	Harvinainen (≥ 1/10 000, < 1/1 000)	Frekvenssi tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)
Veri ja imukudos					Luuydinsuppressio (granulosytopenia, agranulosytoosi, aplastinen anemia,

Elinjärjestelmä	Hyvin yleinen (≥ 1/10)	Yleinen (≥ 1/100, < 1/10)	Melko harvinainen (≥ 1/1 000, < 1/100)	Harvinainen (≥ 1/10 000, < 1/1 000)	Frekvenssi tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)
					trombosytopenia) Eosinofilia
Umpieritys					Antidiureettisen hormonin epäasianmukainen erittyminen Hyperprolaktinemia (ja vastaavia oireita galaktorrea ja gynekomastia)
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Painon nousu ¹ Ruokahalun lisääntyminen ¹				Hyponatremia
Psyykkiset häiriöt		Epänormaalit unet Sekavuus Ahdistuneisuus ^{2,5} Unettomuus ^{3,5}	Painajaiset ² Mania Agitaatio ² Hallusinaatiot Psyko-motorinen levottomuus (mukaan lukien akatisia, hyperkinesia)	Aggressiivisuus	Itsetuhoajatukset ⁶ Itsemurhakäyttäytyminen ⁶ Unissakävely
Hermosto	Uneliaisuus ^{1,4} Sedaatio ^{1,4} Päänsärky ²	Horros ¹ Heitehuimaus Vapina Amnesia ⁷	Parestesia ² Levottomat jalat Synkopee	Myoklonus	Kouristukset (kohtaukset) Serotoniini-oireyhtymä Suun harhatuntemukset Dysartria
Verisuonisto		Ortostaattinen hypotensio	Hypotensio ²		
Ruoansulatus-elimistö	Suun kuivuminen	Pahoinvointi ³ Ripuli ² Oksentelu ² Ummetus ¹	Suun heikentynyt tunto	Haimatulehdus	Suun turvotus Lisääntynyt syljeneritys
Maksa ja sappi				Seerumin transaminaasiaktiivisuuden nousu	
Iho ja ihonalainen kudokset		Eksanteema ²			Stevens-Johnsonin oireyhtymä Rakkulaihottuma <i>Erythema multiforme</i>

Elinjärjestelmä	Hyvin yleinen (≥ 1/10)	Yleinen (≥ 1/100, < 1/10)	Melko harvinainen (≥ 1/1 000, < 1/100)	Harvinainen (≥ 1/10 000, < 1/1 000)	Frekvenssi tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)
					Toksinen epidermaalinen nekrolyysi Yleisoireinen eosinofiilinen oireyhtymä (DRESS)
Luusto, lihakset ja sidekudos		Nivelkipu Lihaskipu Selkäkipu ¹			Rabdomyolyyysi
Munuaiset ja virtsatiet					Virtsaumpi
Sukupuolielimet ja rinnat					Priapismi
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat		Perifeerinen turvotus ¹ Väsytys			Yleistynyt turvotus Paikallinen turvotus
Tutkimukset					Kohonnut kreatiiniini

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 Itsemurha-ajatuksia ja -käyttäytymistä on raportoitu mirtatsapiinihoidon aikana tai pian hoidon lopettamisen jälkeen (ks. kohta 4.4).

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

Tiettyjen haittavaikutusten tarkemmat kuvaukset

Kliinisten tutkimusten laboratoriotesteissä havaittiin ohimeneviä transaminaasi- ja gamma-glutamyltransferaasi -arvojen kohoamista (kuitenkaan näitä haittavaikutuksia ei ole raportoitu tilastollisesti merkitsevästi useammin mirtatsapiinihoidon aikana kuin lumelääkityksen aikana).

Pediatriset potilaat

Kliinisissä 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 lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta -tasapainon 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
FI-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 terapeutista annosta suurempia annoksia, erityisesti, jos samanaikaisesti otetaan yliannostus muita lääkevalmisteita. Näissä tapauksissa on raportoitu myös QT-ajan pitenemistä ja kääntyvien kärkeä takykardiaa.

Yliannostustapaukset tulee hoitaa asiaankuuluvilla, oireenmukaisilla ja vitaalielintoimintoja tukevilla hoidoilla. Sydänsähkökäyrää on seurattava. Lääkehilien 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: Muut masennuslääkkeet
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 5HT2- ja 5HT3-reseptoreita. Mirtatsapiinin kummankin enantiomeerin oletetaan myötävaikuttavan antidepressanttiaktiivisuuteen siten, että S(+)-enantiomeeri salpaa α 2- ja 5-HT2-reseptoreita ja R(-)-enantiomeeri salpaa 5-HT3- reseptoreita.

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.

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, lumelääkekontrolloidussa 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 ($\geq 7\%$) 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 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

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

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 tapahtuvaan 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 mirtatsapiinin puhdistuma 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 systeemisellä 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

Tabletin ydin:

laktoosimonohydraatti
esigelatinoitu maissitärkkelys
kolloidinen, vedetön piidioksidi (E 551)
kroskarmelloosinatrium (E 468)
magnesiumstearaatti (E 470b)

Kalvopäällyste:

15 mg:
Opadry Yellow 03F22322, joka sisältää
hypromelloosia (E 464)
makrogoli 8000:a (E 1521)
titaanidioksidia (E 171)
keltaista rautaoksidia (E 172)
punaista rautaoksidia (E 172)
talkkia

30 mg:
Opadry Orange 03F23252, joka sisältää
hypromelloosia (E 464)
makrogoli 8000:a (E 1521)
titaanidioksidia (E 171)
keltaista rautaoksidia (E 172)
punaista rautaoksidia (E 172)
talkkia

45 mg:
Opadry White 03F28635, joka sisältää
hypromelloosia (E 464)
makrogoli 8000:a (E 1521)
titaanidioksidia (E 171)
talkkia

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoost

Pakkauskoost

15 mg kalvopäällysteiset tabletit:
10, 20, 30, 50, 60 ja 100 tablettia kirkkaissa PVC/Al-läpipainopakkausissa.

30 mg kalvopäällysteiset tabletit:
20, 30, 50, 60 ja 100 tablettia kirkkaissa PVC/Al-läpipainopakkauksissa.

45 mg kalvopäällysteiset tabletit:
20, 30, 50 ja 100 tablettia kirkkaissa PVC/Al-läpipainopakkauksissa.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Alankomaat

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

15 mg: 40457
30 mg: 40458
45 mg: 40459

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä:

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

24.3.2023

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Mirtazapin Teva 15 mg filmdragerade tabletter
Mirtazapin Teva 30 mg filmdragerade tabletter
Mirtazapin Teva 45 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Mirtazapin Teva 15 mg filmdragerad tablett
En filmdragerad tablett innehåller 15 mg mirtazapin.

Hjälpämne med känd effekt:

En filmdragerad tablett innehåller 101,8 mg laktos (i form av monohydrat).

Mirtazapin Teva 30 mg filmdragerad tablett
En filmdragerad tablett innehåller 30 mg mirtazapin.

Hjälpämne med känd effekt:

En filmdragerad tablett innehåller 203,6 mg laktos (i form av monohydrat).

Mirtazapin Teva 45 mg filmdragerad tablett
En filmdragerad tablett innehåller 45 mg mirtazapin.

Hjälpämne med känd effekt:

En filmdragerad tablett innehåller 305,4 mg laktos (i form av monohydrat).

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett

Mirtazapin Teva 15 mg filmdragerad tablett

Gul, oval, bikonvex och filmdragerad tablett försedd med brytskåra på bägge sidorna och märkningen "I" på den ena sidan. Storlek: 10 x 5,2 mm.

Tabletten kan delas i två lika stora doser.

Mirtazapin Teva 30 mg filmdragerad tablett

Brunskiftande, oval, bikonvex och filmdragerad tablett försedd med brytskåra på bägge sidorna och märkningen "I" på den ena sidan. Storlek: 12,7 x 6,5 mm.

Tabletten kan delas i två lika stora doser.

Mirtazapin Teva 45 mg filmdragerad tablett

Vit, oval, bikonvex och filmdragerad tablett försedd med märkningen "I" på den ena sidan. Storlek: 14,5 x 7,5 mm.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Mirtazapin Teva 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. Positivt resultat uppnås vanligen 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.

Episoder av egentlig depression ska behandlas under en tillräcklig period på minst 6 månader för att säkerställa att patienten är symtomfri.

Man rekommenderar att sätta ut behandlingen med mirtazapin gradvis för att undvika utsättningssymtom (se avsnitt 4.4).

Äldre patienter

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

Nedsatt njurfunktion

Clearance för mirtazapin kan vara minskat hos patienter med måttligt till kraftigt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance <40 ml/min). Detta bör beaktas när Mirtazapin Teva 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 Teva förskrivs till denna patientkategori, speciellt till patienter med kraftigt nedsatt leverfunktion då patienter med kraftigt nedsatt leverfunktion inte studerats (se avsnitt 4.4).

Pediatrisk population

Mirtazapin Teva får inte ges till barn och ungdomar under 18 år (se avsnitt 4.4), eftersom effekt inte har visats i två korta kliniska prövningar (se avsnitt 5.1) och på grund av säkerhetsaspekter förknippade med behandlingen (se avsnitt 4.4, 4.8 och 5.1).

Administreringsätt

Mirtazapin har en halveringstid på 20–40 timmar och därför är Mirtazapin Teva lämpligt för dosering en gång per dag. Läkemedlet ska helst tas som en engångsdos på kvällen, strax innan man lägger sig. Mirtazapin Teva kan också tas uppdelat på två dagliga doser (en på morgonen och en på kvällen; den högre dosen bör tas på kvällen).

Tabletterna ska tas oralt, tillsammans med vatten, 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 mirtazapin och monoaminoxidashämmare (MAO-hämmare) (se avsnitt 4.5).

4.4 Varningar och försiktighet

Pediatrisk population

Mirtazapin Teva ska inte användas vid behandling av barn och ungdomar under 18 år. I kliniska studier förekom självmordsrelaterat beteende (självmordsförsök och självmordstankar) och fientlighet (främst aggressivitet, 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.

Suicid/suicidtankar eller klinisk försämring

Depression är associerat med en ökad risk för självmordstankar, självsador och självmord (självmordsrelaterade händelser). Denna risk kvarstår tills signifikant klinisk förbättring inträtt. Eftersom förbättring kan utebli under de första behandlingsveckorna, bör patienten följas noggrant till dess förbättring sker. Det är en generell klinisk erfarenhet att självmordsrisken kan öka under de tidiga förbättringsfaserna. Det är känt att patienter som tidigare uppvisat självmordstankar eller -beteende eller som uppvisar påtagliga självmordstankar innan behandlingen påbörjas har en ökad risk för självmordstankar eller -försök, och därför bör observeras noga under behandlingen. En meta-analys baserad på placebo-kontrollerade kliniska studier av antidepressiva medel hos vuxna patienter med psykiatriska sjukdomar påvisade en ökad risk för självmordsbeteende under behandling med antidepressiva jämfört med placebo hos patienter yngre än 25 år. Riskpatienter som behandlas med antidepressiva medel ska följas noga under de tidiga faserna av behandlingen och vid dosförändringar. Patienter (och vårdgivare) bör uppmanas att vara observanta på tecken till klinisk försämring, självmordsbeteende/-tankar eller andra beteendeförändringar, och att omgående uppsöka läkare om sådana tecken uppkommer.

Med hänsyn till självmordsrisken och framför allt i början av behandlingen, ska patienten förses med endast en mycket liten mängd Mirtazapin Teva filmdragerade tabletter för att minska risken för överdosering.

Benmargssuppression

Benmargssuppression, vilken vanligtvis visar sig som granulocytopeni eller agranulocytos, har rapporterats vid behandling med Mirtazapin Teva. Reversibel agranulocytos har rapporterats i sällsynta fall i samband med kliniska studier med mirtazapin. Efter marknadsintroduktion, har agranulocytos rapporterats med mirtazapin i mycket sällsynta fall, av vilka de flesta varit reversibla men några fall även dödliga. De fatala fallen har i de flesta fall 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 fullständig blodstatus undersökas.

Svåra hudbiverkningar

Svåra hudbiverkningar, inklusive Stevens-Johnsons syndrom (SJS), toxisk epidermal nekrolys (TEN), läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS), bullös dermatit och *erythema multiforme*, har rapporterats i samband med mirtazapin, och dessa kan vara livshotande eller fatala.

Om symtom och fynd som tyder på reaktioner av detta slag förekommer ska behandlingen med Mirtazapin Teva omedelbart avbrytas.

Om patienten får någon av dessa reaktioner i samband med en mirtazapinbehandling får behandling med Mirtazapin Teva aldrig mer startas på nytt hos ifrågavarande patient.

Ikterus

Behandlingen ska avbrytas om ikterus uppträder.

Tillstånd som kräver övervakning

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

- epilepsi eller organiskt hjärnsyndrom: Även om den kliniska erfarenheten indikerar att epileptiska kramper är sällsynta vid behandling med mirtazapin, ska Mirtazapin Teva, 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 mildt 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 lindrigt 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 administrering av all samtidig medicinering.
- lågt blodtryck
- *diabetes mellitus*: Hos patienter med diabetes kan antidepressiva medel påverka den glykemiska kontrollen. Doseringen 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 alltid sättas ut om en patient överförs i manisk fas.
- även om Mirtazapin Teva inte är beroendeframkallande visar biverkningsuppföljning att ett abrupt utsättande efter långtidsbehandling ibland kan ge utsättningsproblem. Majoriteten av utsättningsymtomen är lindriga och övergående. Bland de utsättningsymtom som har rapporterats är yrsel, rastlöshet, ångest, huvudvärk och illamående de som rapporterats mest frekvent. Även om dessa har rapporterats som utsättningsymtom ska man vara medveten om att de kan vara relaterade till grundsjukdomen. Som det framgår av avsnitt 4.2 rekommenderas att man sätter ut mirtazapin gradvis.
- försiktighet ska iaktas hos patienter med miktionsproblem, såsom prostatahypertrofi, och till patienter med akut glaukom med trång kammarvinkel eller ökat intraokulärt tryck (även om risken för problem med Mirtazapin Teva är liten eftersom den antikolinerga aktiviteten är mycket 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. Detta uppträder oftast under de första behandlingsveckorna. Hos patienter som utvecklar dessa symtom kan en ökning av dosen vara skadlig.
- förlängd QT-tid, torsades de pointes, ventrikulär takykardi och plötslig död har rapporterats efter marknadsintroduktion av mirtazapin. Största delen av alla rapporterade fall har förekommit i samband med överdosering eller hos patienter med andra riskfaktorer för förlängd QT-tid, såsom samtidig behandling med andra läkemedel kända för att förlänga QTc (se avsnitt 4.5 och 4.9). Försiktighet ska iaktas om Mirtazapin Teva ordinerar till någon patient med känd hjärt- och kärlsjukdom eller förlängd QT-tid i släktanamnesen eller som samtidigt använder andra preparat som kan tänkas förlänga QTc-tiden.

Hyponatremi

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

Serotonergt syndrom

Interaktioner med serotonerga medel: serotonergt syndrom 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, autonom instabilitet med möjliga

snabba förändringar av vitala funktioner, förändringar i mentalt status såsom förvirring, irritabilitet och extrem agitation som kan gå över i delirium och koma. Försiktighet bör iaktas om dessa aktiva substanser kombineras med mirtazapin, och en noggrann klinisk uppföljning av patienten krävs i dessa fall. Om symtom som tyder på serotonergt syndrom inträffar bör behandlingen med mirtazapin avbrytas och stödjande symtomatisk behandling sättas in. På basen av den erfarenhet som samlats efter marknadsintroduktion, förekommer serotonergt syndrom i mycket sällsynta fall hos patienter som enbart behandlats med mirtazapin (se avsnitt 4.8).

Äldre patienter

Äldre patienter är ofta mer känsliga, 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.

Hjälpämne

Laktos

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

Natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per varje filmdragerade tablett, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

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 kan serotoninåterupptagshämmare i kombination med andra serotonerga läkemedel (L-tryptofan, triptaner, tramadol, linezolid, metylenblått, SSRI-preparat, venlafaxin, litium och preparat med johannesört) leda till serotonineffekter (serotonergt syndrom, se avsnitt 4.4). Försiktighet bör iaktas och en noggrann klinisk uppföljning krävs när dessa aktiva substanser kombineras med mirtazapin.
- Mirtazapin kan potentiera de sederande egenskaperna hos bensodiazepiner och andra sedativa (gäller särskilt för de flesta antipsykosmedlen, antihistamin H1-antagonister, opiater). Man ska därför iaktta försiktighet när dessa läkemedel förskrivs samtidigt med mirtazapin.
- Mirtazapin kan potentiera den centralnervösa dämpande effekten av alkohol. Man ska därför avråda patienterna från att använda alkoholhaltiga drycker samtidigt med en mirtazapinbehandling.
- 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 rekommenderas monitorering av INR vid samtidig behandling med warfarin och mirtazapin.
- Risken för en förlängning av QT-tiden och/eller ventrikulära arytmier (t.ex. torsades 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, vilka är CYP3A4-inducerare, ökar clearance för mirtazapin ungefär tvåfaldigt, vilket resulterar i en minskning av mirtazapinkoncentrationen i plasma med 60 % respektive 45 %. När karbamazepin eller någon annan inducerare av levermetabolismen (t.ex. rifampicin) ges samtidigt med mirtazapin kan det bli nödvändigt att höja dosen mirtazapin. Om en sådan behandling avslutas kan man behöva sänka mirtazapindosen.
- Samtidig administrering av en potent CYP3A4-hämmare, ketokonazol, ökade toppkoncentrationen i plasma 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 med en potent hämmare av CYP3A4, någon HIV-proteashämmare, med 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 under graviditet, särskilt i slutet av graviditeten kan öka risken för persistent pulmonell hypertension hos den nyfödda (PPHN). Även om inga studier har undersökt sambandet mellan PPHN och behandling med mirtazapin, kan inte den potentiella risken uteslutas med hänsyn till verkningsmekanismen (ökning av serotonerg neurotransmission).

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

Amning

Djurstudier och begränsade humandata har visat att mirtazapin endast utsöndras i bröstmjolk i mycket små mängder. Beslutet att fortsätta eller sluta med amningen alternativt fortsätta eller sluta med behandlingen med mirtazapin måste tas mot bakgrunden av fördelarna med amning för barnet och fördelarna med behandlingen med Mirtazapin Teva för kvinnan.

Fertilitet

Reproduktionstoxikologiska studier på försöksdjur har inte uppvisat någon effekt på fertiliteten.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Mirtazapin Teva har mindre eller måttlig effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Mirtazapin Teva kan försämra koncentrationsförmåga och uppmärksamhet (framför allt i början av behandlingen). Under behandlingen ska patienterna undvika riskfyllda uppgifter som kräver god koncentration och uppmärksamhet, såsom att framföra motorfordon eller använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

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 Teva.

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

Svåra hudbiverkningar, inklusive Stevens-Johnsons syndrom (SJS), toxisk epidermal nekrolys (TEN), läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS), bullös dermatit och *erythema multiforme*, har rapporterats i samband med mirtazapin (se avsnitt 4.4).

Alla randomiserade placebokontrollerade studier på patienter (inklusive studier gällande andra indikationer än egentlig depression), har använts för att utvärdera biverkningar med mirtazapin. I meta-analysen ingick 20 studier med en planerad behandlingstid på upp till 12 veckor och 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.

Biverkningstabell

Tabell 1 visar incidensen av olika kategorier av biverkningar som uppträdde signifikant mer frekvent med mirtazapin än med placebo i de kliniska studierna, med biverkningar från spontanrapportering tillagda. Frekvenserna av biverkningarna från spontanrapportering baseras på rapportering av dessa händelser i kliniska prövningar. Frekvensen av biverkningarna från spontanrapportering där inga fall med mirtazapin finns rapporterade i de randomiserade placebokontrollerade studierna har klassificerats som ”ingen känd frekvens”.

Tabell 1. Biverkningar orsakade av mirtazapin

Organsystem	Mycket vanliga (≥ 1/10)	Vanliga (≥ 1/100, <1/10)	Mindre vanliga (≥ 1/1 000, <1/100)	Sällsynta (≥ 1/10 000, <1/1 000)	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
Blodet och lymfsystemet					Benmärgs-suppression (granulocytopeni, agranulocytos, aplastisk anemi, trombocytopeni) Eosinofili
Endokrina systemet					Felaktig sekretion av antidiuretiskt hormon Hyperprolaktinemi (och symtom på detta, såsom galaktorré och gynekomasti)
Metabolism och nutrition	Viktökning ¹ Ökad aptit ¹				Hyponatremi
Psykiatriska sjukdomar		Avvikande drömmar Förvirring Ångest ^{2,5} Insomnia ^{3,5}	Mardrömmar ² Mani Agitation ² Hallucinationer Psykomotorisk oro (inkl. akatisi, hyperkinesi)	Aggression	Suicidtankar ⁶ Suicidalt beteende ⁶ Somnambulism
Centrala och perifera nervsystemet	Somnolens ^{1,4} Sedering ^{1,4} Huvudvärk ²	Letargi ¹ Yrsel Tremor Amnesi ⁷	Parestesi ² Restless legs Synkope	Myoklonus	Kramper (anfall) Serotonergt syndrom Oral parestesi Dysartri
Vaskulära sjukdomar		Ortostatisk hypotension	Hypotension ²		
Magtarmkanalen	Muntorrhet	Illamående ³ Diarré ²	Oral hypoestesi	Pankreatit	Ödem i munnen Ökad salivering

Organsystem	Mycket vanliga (≥ 1/10)	Vanliga (≥ 1/100, <1/10)	Mindre vanliga (≥ 1/1 000, <1/100)	Sällsynta (≥ 1/10 000, <1/1 000)	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
		Kräkningar ² Förstoppning ¹			
Lever och gallvägar				Förhöjda transaminaser i serum	
Sjukdomar i hud och subkutan vävnad		Exantem ²			Stevens-Johnsons syndrom Bullösa utslag <i>Erythema multiforme</i> Toxisk epidermal nekrolys Läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS)
Muskuloskeletala systemet och bindväv		Artralgi Myalgi Ryggont ¹			Rhabdomyolys
Njur- och urinvägsjukdomar					Urinretention
Sjukdomar i fortplantningssystem och bröst					Priapism
Allmänna sjukdomar och tillstånd på administrationsstället		Perifera ödem ¹ Trötthet			Generaliserat ödem Lokala ödem
Utredningar					Ökning av kreatinkinas

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 sömnlöshet (som också kan vara symtom på depression) uppträda eller försämrats. Vid behandling med mirtazapin har utveckling av eller försämring av ångest och sömnlöshet rapporterats.

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

⁷ Denna biverkning gick i allmänhet över då patienterna slutade använda läkemedlet.

Beskrivning av utvalda biverkningar

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

Pediatrik population

Följande biverkningar var vanliga i kliniska studier hos 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

FI-00034 Fimea

4.9 Överdoser

Klinisk erfarenhet angående överdosering med enbart mirtazapin indikerar att symtomen vanligen är lindriga. Centralnervös depression med desorientering och långvarig sedering har rapporterats tillsammans med takykardi och lindrig hyper- eller hypotension. Dock finns risk för allvarigare följder (även fatale) med doser som är betydligt högre än de terapeutiska, speciellt vid kombinerad överdosering. I dessa fall har också QT-förlängning och torsades de pointes rapporterats.

Fall av överdosering ska behandlas med adekvata symtomatiska åtgärder och understöd av de vitala funktionerna. EKG-övervakning bör ske. Aktivt kol eller ventrikelsköljning ska också övervägas.

Pediatrik population

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

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Övriga antidepressiva medel

ATC-kod: N06AX11

Verkningsmekanism/Farmakodynamisk effekt

Mirtazapin är en centralt verkande presynaptisk alfa-2-antagonist, som ökar den centrala noradrenerga och serotonerga neurotransmissionen. Ökningen av den serotonerga neurotransmissionen medieras specifikt via 5-HT₁-receptorerna, eftersom 5-HT₂- och 5-HT₃-receptorerna blockeras av mirtazapin. Båda enantiomererna av mirtazapin antas bidra till den antidepressiva effekten. S(+)-enantiomeren genom att blockera alfa-2- och 5-HT₂-receptorerna och R(-)-enantiomeren genom att blockera 5-HT₃-receptorerna.

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 endast begränsad inverkan (t.ex. ortostatisk hypotension) på det kardiovaskulära systemet vid terapeutiska doser.

Mirtazapins effekt på QTc-tiden utvärderades i en randomiserad, placebo- och moxifloxacin kontrollerad klinisk studie med 54 friska frivilliga försökspersoner där man använde en vanlig dos på 45 mg och en supratherapeutisk dos på 75 mg. Enligt den linjära E-max-modellen var förlängningen i QTc-tid under nivån för kliniskt betydande förlängning (se avsnitt 4.4).

Pediatrik population

I två randomiserade, dubbelblinda, placebo-kontrollerade prövningar på barn mellan 7 och 18 år med egentlig depression (n = 259) gavs en anpassad dos under de första 4 veckorna (15–45 milligram mirtazapin) följt av en fast dos (15, 30 eller 45 mg mirtazapin) under ytterligare 4 veckor. I dessa studier kunde man inte påvisa några signifikanta skillnader mellan mirtazapin och placebo för den primära och alla sekundära endpoints. Signifikant viktökning ($\geq 7\%$) observerades hos 48,8 % av de mirtazapinbehandlade försökspersonerna jämfört mot 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 av Mirtazapin Teva, absorberas den aktiva substansen, mirtazapin, snabbt och väl (biotillgänglighet $\approx 50\%$), för att uppnå maximal plasmakoncentration efter ca 2 timmar. Föda inverkar inte på farmakokinetiken hos mirtazapin.

Distribution

Bindningen av mirtazapin till plasmaproteiner är ca 85 %.

Metabolism

De huvudsakliga 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 ansvarigt 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. Halveringstiden för eliminationen är 20–40 timmar. Längre halveringstider på upp till 65 timmar har ibland observerats och kortare halveringstider har setts hos yngre män. Halveringstiden för elimination 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 patientgrupper

Clearance för mirtazapin kan vara försämrad hos patienter med 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 reproduktionsstudier på råtta och kanin observerades inga teratogena effekter. Vid tvåfaldig systemisk exponering jämfört med maximal terapeutisk exponering hos människa observerades en ökad abortrisk, en minskning av födelsevikten och en reduktion i överlevnaden under de tre första dagarna.

Mirtazapin var inte genotoxiskt i en serie studier med tester för genmutation, kromosom- och DNA-skador. Tyroideatumörer hos råtta samt hepatocellulära neoplasmer hos mus, vilka sågs i karcinogenicitetsstudier, antas vara artspecifika, icke-genotoxiska svar i samband med långtidsbehandling med höga doser med leverenzyminducerare.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna:

laktosmonohydrat
pregelatiniserad majstärkelse
vattenfri kolloidal kiseldioxid (E 551)
kroskarmellosnatrium (E 468)
magnesiumstearat (E 470b)

Dragering:

15 mg:
Opadry Yellow 03F22322, som innehåller
hypromellos (E 464)
makrogol 8000 (E 1521)
titandioxid (E 171)
gul järnoxid (E 172)
röd järnoxid (E 172)
talk

30 mg:
Opadry Orange 03F23252, som innehåller
hypromellos (E 464)
makrogol 8000 (E 1521)
titandioxid (E 171)
gul järnoxid (E 172)
röd järnoxid (E 172)
talk

45 mg:
Opadry White 03F28635, som innehåller
hypromellos (E 464)
makrogol 8000 (E 1521)
titandioxid (E 171)
talk

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Förpackningar:

15 mg filmdragerade tabletter:

10, 20, 30, 50, 60 och 100 tabletter i klara blisterskivor av PVC/Al.

30 mg filmdragerade tabletter:

20, 30, 50, 60 och 100 tabletter i klara blisterskivor av PVC/Al.

45 mg filmdragerade tabletter:

20, 30, 50 och 100 tabletter i klara blisterskivor av PVC/Al.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Teva B.V.

Swensweg 5

2031GA Haarlem

Nederländerna

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

15 mg: 40457

30 mg: 40458

45 mg: 40459

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet:

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

24.3.2023