

 23. juni 2022

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Mirtazapin "Orion", filmovertrukne tabletter**

**0. D.SP.NR.**

 23478

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

 Mirtazapin "Orion"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Hver Mirtazapin "Orion" 15 mg filmovertrukken tablet indeholder 15 mg mirtazapin.

Hver Mirtazapin "Orion" 30 mg filmovertrukken tablet indeholder 30 mg mirtazapin.

Hver Mirtazapin "Orion" 45 mg filmovertrukken tablet indeholder 45 mg mirtazapin.

Hjælpestof(fer), som behandleren skal være opmærksom på:

Hver Mirtazapin "Orion" 15 mg filmovertrukken tablet indeholder 102 mg lactosemonohydrat.

Hver Mirtazapin "Orion" 30 mg filmovertrukken tablet indeholder 204 mg lactosemonohydrat.

Hver Mirtazapin "Orion" 45 mg filmovertrukken tablet indeholder 306 mg lactosemonohydrat.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt.  6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Filmovertrukken tablet.

15 mg filmovertrukken tablet:

Gule, bikonvekse, kapselformede, filmovertrukne tabletter med delekærv imellem “1” og “5” på den ene side og mærket med “MI” på den anden side. Tabletstørrelsen er 9,1 mm x 4,6 mm.

30 mg filmovertrukken tablet:

Rødbrune, aflange, kapselformede, filmovertrukne tabletter med delekærv imellem “3” og “0” på den ene side og mærket med “MI” på den anden side. Tabletstørrelsen er 14,1 mm x 6,1 mm.

45 mg filmovertrukken tablet:

Hvide, bikonvekse, kapselformede, filmovertrukne tabletter mærket med “45” på den ene side og “MI” på den anden side. Tabletstørrelsen er 14,1 mm x 7,1 mm.

 15 mg og 30 mg tabletten kan deles i to lige store doser.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Mirtazapin "Orion" er indiceret til behandling af episoder med major depression hos voksne.

**4.2 Dosering og indgivelsesmåde**

Dosering

*Voksne*

Den effektive daglige dosis er sædvanligvis mellem 15 og 45 mg. Startdosis er 15 eller 30 mg. Mirtazapins virkning begynder normalt efter 1-2 ugers behandling. Behandling med den rette dosis bør resultere i positivt respons indenfor 2-4 uger. Ved utilstrækkelig respons kan dosis øges til den maksimale dosis. Hvis der ikke er respons efter yderligere 2-4 uger, bør behandlingen afbrydes.

Patienter med depression bør behandles over en tilstrækkelig lang periode på mindst 6 måneder for at sikre symptomfrihed.

Det anbefales at stoppe behandlingen med mirtazapin gradvist for at undgå seponeringssymptomer (se pkt. 4.4).

*Ældre*

Den anbefalede dosis er den samme som for voksne. Hos ældre patienter bør en dosisøgning iværksættes under nøje overvågning med henblik på at fremkalde et tilfredsstillende og sikkert respons.

*Nedsat nyrefunktion*

Mirtazapins clearance kan være nedsat hos patienter med moderat til svært nedsat nyrefunktion (kreatininclearance 40 ml/min). Dette bør tages i betragtning ved ordinering af mirtazapin til denne gruppe patienter (se pkt. 4.4).

*Nedsat leverfunktion*

Mirtazapins clearance kan være nedsat hos patienter med nedsat leverfunktion. Dette bør tages i betragtning ved ordinering af mirtazapin til denne gruppe patienter og især ved svært nedsat leverfunktion, idet patienter med svært nedsat leverfunktion ikke har været undersøgt (se pkt. 4.4).

*Pædiatrisk population*

Mirtazapin bør ikke anvendes til behandling af børn og unge under 18 år, da virkning ikke blev påvist i to kortvarige kliniske studier (se pkt. 5.1) og på grund af sikkerhedsproblemer (se pkt. 4.4, 4.8 og 5.1).

Administration

Mirtazapin har en eliminationshalveringstid pa 20-40 timer og derfor er det bedst at Mirtazapin "Orion" administreres engang daglig. Det bør helst tages som en enkelt dosis om aftenen før sengetid.

Mirtazapin "Orion" kan også deles i to doser (én dosis om morgenen og én om aftenen, den højeste dosis skal tages om aftenen).

Tabletterne bør indtages oralt med væske og sluges hele uden at tygge dem.

**4.3 Kontraindikationer**

* overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i punkt 6.1.
* brug af mirtazapin sammen med monoaminooxidase (MAO)-hæmmere (se pkt. 4.5).

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Pædiatrisk population

Mirtazapin bør ikke anvendes til behandling af børn og unge under 18 år. Selvmordsrelateret adfærd (selvmordsforsøg og selvmordstanker) og fjendtlighed (fortrinsvis aggression, oppositionel adfærd og vrede) blev i kliniske undersøgelser observeret hyppigere blandt børn og unge behandlet med antidepressive midler i forhold til gruppen behandlet med placebo. Hvis det, under hensyntagen til kliniske behov, alligevel besluttes at behandle patienter i denne gruppe, bør disse overvåges omhyggeligt for selvmordssymptomer. Derudover mangler der langtidsdata om sikkerhed hos børn og unge med hensyn til vækst, modning og kognitiv og adfærdsmæssig udvikling.

Selvmord/selvmordstanker eller kliniske forværringer

Depression er forbundet med en øget risiko for selvmordstanker, selvdestruktive handlinger og selvmord (selvmordsrelaterede hændelser). Denne risiko varer ved, indtil der sker en signifikant remission af sygdommen. Eftersom en bedring af depressionen måske ikke ses før efter flere ugers behandling, bør patienten følges tæt, indtil en forbedring ses. Generel klinisk erfaring viser, at selvmordsrisikoen kan stige i de tidlige helbredelsesstadier.

Patienter, der tidligere har haft selvmordsrelaterede hændelser, eller patienter, der udviser en signifikant grad af selvmordstanker eller selvmordsforsøg inden behandling, har større risiko for selvmordstanker eller for at forsøge at begå selvmord og bør følges tæt under behandlingen. En meta-analyse af placebo-kontrollerede kliniske studier af antidepressiva givet til voksne patienter med psykiatriske lidelser viste øget risiko for selvmordsadfærd hos patienter under 25 år behandlet med antidepressiva sammenlignet med placebogruppen.

Tæt overvågning, især af patienter i højrisikogruppen, bør ledsage den medicinske behandling, særlig ved behandlingsstart og dosisændringer. Patienter (og plejepersonale) bør gøres opmærksom på behovet for overvågning med henblik på forekomst af en hvilken som helst klinisk forværring, selvmordsadfærd eller -tanker samt unormale ændringer i adfærd og på, at de straks skal søge læge, hvis disse symptomer opstår.

Med henvisning til risikoen for selvmord, særligt i starten af behandlingen, bør kun den mindste mængde af Mirtazapin "Orion" tabletter udleveres til patienten i overensstemmelse med god patientbehandling for at reducere risikoen for overdosering.

Knoglemarvsdepression

Knoglemarvsdepression, der sædvanligvis viser sig som granulocytopeni eller agranulocytose, er blevet rapporteret under behandling med mirtazapin. Reversibel agranulocytose er rapporteret som en sjælden tilstand i kliniske studier med mirtazapin. I postmarketingperioden for mirtazapin er der i meget sjældne tilfælde blevet rapporteret om agranulocytose, de fleste reversible, men i nogle tilfælde fatale. De fatale tilfælde omhandlede hovedsageligt patienter over 65 år. Lægen bør være opmærksom på symptomer som feber, ondt i halsen, stomatitis eller andre tegn på infektion. Hvis disse symptomer forekommer, bør behandlingen afbrydes, og en undersøgelse af blodbilledet foretages.

Gulsot

Behandlingen bør afbrydes såfremt der optræder gulsot.

Tilstande, der kræver overvågning

Forsigtig dosering samt regelmæssig og nøje monitorering er nødvendig hos patienter med:

* epilepsi og organisk hjernesyndrom: Selvom klinisk erfaring har vist, at epileptiske anfald sjældent optræder hos patienter i behandling med mirtazapin, ligesom for andre antidepressiva, bør behandling med mirtazapin startes med forsigtighed til patienter, der har epileptiske anfald i anamnesen. Behandlingen bør afbrydes hos patienter, der udvikler epileptiske anfald, eller hvor der ses en øgning i anfaldsfrekvensen.
* nedsat leverfunktion: Efter en oral enkeltdosis på 15 mg mirtazapin var mirtazapins clearance nedsat med ca. 35 % hos patienter med let til moderat nedsat leverfunktion, sammenlignet med personer med normal leverfunktion. Den gennemsnitlige mirtazapin plasmakoncentration var steget ca. 55 %.
* nedsat nyrefunktion: Efter en oral enkeltdosis på 15 mg mirtazapin til patienter med moderat (kreatinin-clearance <40 ml/min) og svært (kreatinin-clearance 10 ml/min) nedsat nyrefunktion var mirtazapins clearance faldet hhv. ca. 30 % og 50 %, sammenlignet med normale personer. Den gennemsnitlige mirtazapin plasmakoncentration var steget hhv. ca. 55 % og 115 %. Der blev ikke fundet signifikante forskelle hos patienter med let nedsat nyrefunktion (kreatininclearance 80 ml/min), sammenlignet med kontrolgruppen.
* hjertesygdomme såsom overledningsforstyrrelser, angina pectoris og nyligt myokardieinfarkt, hvor de sædvanlige forsigtighedsregler bør tages og samtidig medicinindtagelse administreres forsigtigt.
* lavt blodtryk.
* diabetes mellitus: Hos patienter med diabetes, kan antidepressiva påvirke den glykæmiske kontrol. Dosering af insulin og/eller orale hypoglykæmiske midler må muligvis justeres og tæt monitorering tilrådes.

Som ved andre antidepressiva bør der tages højde for følgende:

* forværring af psykotiske symptomer kan forekomme, når antidepressiva administreres til patienter med skizofreni eller andre psykotiske tilstande. Paranoide idéer kan forstærkes.
* når den depressive fase ved bipolar lidelse behandles, kan den ændre sig til manisk fase. Patienter med mani/hypomani i anamnesen bør monitoreres tæt. Behandling med mirtazapin bør ophøre, såfremt en patient går i manisk fase.
* selvom mirtazapin ikke er afhængighedsskabende, viser postmarketing erfaringerne, at brat ophør af behandlingen efter langtidsadministration kan medføre seponeringssymptomer. Størstedelen af disse symptomer er lette og selvbegrænsende. Blandt de forskellige seponeringssymptomer er de hyppigst rapporterede svimmelhed, agitation, angst, hovedpine og kvalme. Selvom de er rapporteret som seponeringssymptomer, bør man være opmærksom på, at disse symptomer kan være relateret til en underliggende sygdom. Som angivet i pkt. 4.2 anbefales det at nedtrappe behandling med mirtazapin gradvist.
* der bør udvises forsigtighed hos patienter med miktionsforstyrrelser såsom prostatahypertrofi og hos patienter med akut snævervinklet glaukom og forhøjet intraokulært tryk (på trods af at der er en lille risiko for problemer under behandling med mirtazapin på grund af den meget svage anticholinerge aktivitet).
* akatisi/psykomotorisk uro: Anvendelse af antidepressiva er blevet forbundet med udvikling af akatisi, karakteriseret ved subjektiv ubehagelig eller generende uro og behov for ofte at bevæge sig, ledsaget af manglende evne til at sidde eller stå stille. Dette vil mest sandsynligt forekomme inden for de første få uger af behandlingen. Hos patienter, som udvikler disse symptomer, kan øgning af dosis være skadelig.
* ved anvendelse af mirtazapin efter markedsføring er der rapporteret om tilfælde af QT-forlængelse, torsades de pointes, ventrikulær takykardi og pludselig død. Størstedelen af rapporterne opstod i forbindelse med overdosering eller hos patienter med andre risikofaktorer for QT-forlængelse, herunder samtidig brug af QTc-forlængende medicin (se pkt. 4.5 og 4.9). Forsigtighed bør udvises, når mirtazapin ordineres til patienter med kendt kardiovaskulær sygdom eller med QT‑forlængelse i familieanamnesen og ved anvendelse sammen med andre lægemidler, der antages at forlænge QTc‑intervallet.

Svære kutane bivirkninger

Svære kutane bivirkninger (SCARs), herunder Stevens-Johnsons syndrom (SJS), toksisk epidermal nekrolyse (TEN), lægemiddelreaktion med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS), bulløs dermatitis og erythema multiforme, der kan være livstruende eller dødelige, er rapporteret i forbindelse med mirtazapin-behandling.

Hvis der opstår tegn og symptomer på sådanne bivirkninger, bør mirtazapin straks seponeres.

Hvis patienten udvikler en af disse bivirkninger under behandlingen med mirtazapin, må behandling med mirtazapin ikke genstartes på noget tidspunkt hos denne patient.

Hyponatriæmi

Hyponatriæmi, sandsynligvis forårsaget af uhensigtsmæssig produktion af antidiuretisk hormon (SIADH), har været rapporteret i meget sjældne tilfælde med mirtazapin. Der bør udvises forsigtighed ved behandling af patienter, der har denne risiko, f.eks. ældre patienter eller patienter, der samtidig behandles med medicin, der er kendt for at kunne forårsage hyponatriæmi.

Serotonergt syndrom

Interaktion med serotonerge aktive stoffer: Serotonergt syndrom kan forekomme, når selektive serotonin reuptake inhibitorer (SSRI’er) gives samtidig med andre serotonerge aktive stoffer (se pkt. 4.5). Symptomer på serotonergt syndrom kan være forhøjet legemstemperatur, stivhed, myokloni, autonom instabilitet eventuelt med hurtige fluktuationer af vitale funktioner, mentale ændringer som inkluderer konfusion, irritabilitet og ekstrem agitation, der kan udvikle sig til delirium og koma. Forsigtighed tilrådes og tæt klinisk monitorering kræves, når disse aktive substanser kombineres med mirtazapin. Behandling med mirtazapin bør seponeres, hvis sådanne hændelser forekommer og understøttende symptomatisk behandling bør indledes. Postmarketingerfaringen viser, at serotonergt syndrom sjældent optræder hos patienter, der alene behandles med mirtazapin (se pkt. 4.8).

Ældre

Ældre er ofte mere følsomme, især hvad angår bivirkninger ved brug af antidepressiva.

Klinisk forskning med mirtazapin har ikke vist en hyppigere frekvens af bivirkninger hos ældre patienter end hos andre aldersgrupper.

Hjælpestoffer

Mirtazapin "Orion" indeholder lactose. Det bør ikke anvendes til patienter med hereditær galactoseintolerans, total lactasemangel eller glucose/galactosemalabsorption.

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Farmakodynamiske interaktioner

* Mirtazapin bør ikke administreres samtidig med MAO-hæmmere eller inden for to uger efter ophør med MAO-hæmmerbehandling. Omvendt bør der gå ca. to uger, inden patienter, der er blevet behandlet med mirtazapin, behandles med MAO-hæmmere (se pkt. 4.3).

Som med SSRI’er kan samtidig administration med andre serotonerge aktive stoffer (L-tryptophan, triptaner, tramadol, buprenorphin, linezolid, methylenblåt, SSRI’er, venlafaxine, lithium og perikum – Hyperikum perforatum produkter) også føre til tilfælde af serotonin-associerede virkninger (serotonergt syndrom: se pkt. 4.4). Forsigtighed bør udvises og tæt opfølgning er nødvendig, når disse aktive stoffer kombineres med mirtazapin.

* Mirtazapin kan øge de sederende egenskaber ved benzodiazepiner og andre sedativer (især de fleste former for antipsykotika, antihistamin H1-antagonister, opioider). Der bør udvises forsigtighed i de tilfælde, hvor disse lægemidler er ordineret sammen med mirtazapin.
* Mirtazapin kan øge den CNS-deprimerende virkning af alkohol. Patienter bør derfor tilrådes at undgå alkoholiske drikke, mens de tager mirtazapin.
* Hos personer i behandling med warfarin forårsagede mirtazapin doseret som 30 mg én gang daglig en lille, men statistisk signifikant, øgning i international normaliseret ratio (INR). Da det ikke kan udelukkes, at højere doser af mirtazapin kan forårsage en mere udtalt virkning, er det tilrådeligt at monitorere INR i tilfælde af samtidig behandling med warfarin og mirtazapin.
* Risikoen for QT-forlængelse og/eller ventrikulære arytmier (f.eks. torsades de pointes) kan øges ved samtidig anvendelse af lægemidler, der forlænger QTc-intervallet (f.eks. nogle antipsykotika og antibiotika).

Farmakokinetiske interaktioner

* Carbamazapin og phenytoin, som inducerer CYP3A4, øgede mirtazapins clearance ca. to gange, hvilket medførte et fald i den gennemsnitlige mirtazapin plasmakoncentrationen på hhv. ca. 60 % og 45 %. Når carbamazapin eller en hvilken som helst anden inducer af levermetabolisme (såsom rifampicin) anvendes samtidig med mirtazapinbehandling, skal mirtazapindosis muligvis forhøjes. Hvis behandlingen med disse lægemidler stoppes, skal mirtazapindosis muligvis nedsættes.
* Samtidig administration af den potente CYP3A4-hæmmer ketoconazol øgede det maksimale plasmaniveau og mirtazapins AUC med henholdsvis ca. 40 % og 50 %.
* Når cimetidin (svag inhibitor af CYP1A2, CYP2D6 og CYP3A4) administreres sammen med mirtazapin, kan mirtazapins gennemsnitlige plasmakoncentration stige med mere end 50 %. Forsigtighed bør udvises, og dosis skal måske nedsættes, når mirtazapin administreres sammen med potente CYP3A4‑hæmmere, hiv-proteasehæmmere, azolantimykotika, erythromycin, cimetidin eller nefazodon.
* Interaktionsstudier indicerede ingen relevante farmakokinetiske virkninger på samtidig behandling med mirtazapin og paroxetin, amitriptylin, risperidon eller lithium.

*Pædiatrisk population*

Interaktionsstudier er kun udført hos voksne.

**4.6 Graviditet og amning**

Graviditet

Begrænsede data vedrørende gravide kvinders brug af mirtazapin indicerer ikke øget risiko for medfødte misdannelser. Dyreforsøg har ikke vist teratogene virkninger af klinisk relevans; dog er der observeret tilfælde af toksicitet for udvikling (se pkt. 5.3).

Epidemiologiske data tyder på at brug af SSRI’er under graviditet, især sidst i graviditeten, kan forøge risikoen for Persisterende Pulmonal Hypertension hos den Nyfødte (PPHN). Selvom ingen studier har undersøgt den mulige forbindelse mellem PPHN og SNRI behandling, kan den potentielle risiko ikke udelukkes med Mirtazepin Orion i betragtning af den relaterede mekanisme (forøgelse af serotonin koncentrationer).

Forsigtighed bør udvises ved ordination til gravide kvinder. Hvis mirtazepin bruges indtil, eller til kort før fødslen, anbefales postnatal monitorering af den nyfødte, med henblik på mulige abstinenssymptomer.

Amning

Dyrestudier og begrænset erfaring fra kvinder har vist, at mirtazapin kun udskilles i meget små mængder i modermælk. En beslutning om, hvorvidt amningen skal fortsætte/stoppe eller om behandlingen med mirtazapin skal fortsætte/stoppe, bør være baseret på afvejning af fordelene for barnet ved amning og fordelene af mirtazapinbehandlingen for kvinden.

Fertilitet

Prækliniske studier af reproduktionstoksicitet hos dyr viser ingen speciel risiko på fertiliteten.

**4.7 Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner**

Ikke mærkning.

Mirtazapin påvirker i mindre eller moderat grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Mirtazapin kan svække koncentrationsevnen og årvågenheden (især i begyndelsen af behandlingen). Patienter, som er påvirkede, bør på ethvert tidspunkt undgå at udføre potentielt farlige opgaver, som kræver årvågenhed og stor koncentration, såsom at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

**4.8 Bivirkninger**

Deprimerede patienter udviser en række symptomer, som forbindes med selve sygdommen. Det er derfor undertiden vanskeligt at skelne, hvilke symptomer der er en følge af selve sygdommen, og hvilke der er en følge af behandling med mirtazapin.

Resumé af sikkerhedsprofilen

De mest almindeligt rapporterede bivirkninger, der forekom hos mere end 5 % af de patienter, der blev behandlet med mirtazapin i randomiserede, placebo-kontrollerede studier (se herunder), er døsighed, sedation, mundtørhed, vægtøgning, øget appetit, svimmelhed og træthed.

Svære kutane bivirkninger (SCARs), herunder Stevens-Johnsons syndrom (SJS), toksisk epidermal nekrolyse (TEN), lægemiddelreaktion med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS), bulløs dermatitis og erythema multiforme er rapporteret i forbindelse med mirtazapin‑behandling (se pkt. 4.4).

Tabel over bivirkninger

Alle randomiserede placebo-kontrollerede studier (inklusive andre indikationer end major depression) er blevet vurderet mht. bivirkninger ved mirtazapin. Metaanalysen omfattede 20 studier med en planlagt behandlingsvarighed på op til 12 uger med 1501 patienter (134 person-år), som fik mirtazapindoser op til 60 mg, og 850 patienter (79 person-år), der fik placebo. Forlængede faser i disse studier er udelukket for at bevare sammenligneligheden med placebo-behandlingen.

Tabel 1 viser den kategoriserede forekomst af bivirkninger, der forekom statistisk signifikant hyppigere i de kliniske studier under behandlingen med mirtazapin, sammenlignet med placebo, med tilføjelse af bivirkninger fra spontan rapportering. Hyppigheden af bivirkningerne fra spontan rapportering er baseret på rapporteringshyppigheden for disse hændelser i de kliniske studier. Hyppigheden af bivirkninger fra spontan rapportering, for hvilke der ikke blev observeret tilfælde i de randomiserede placebo-kontrollerede patientstudier med mirtazapin, er klassificeret som ‘ikke kendt’.

**Tabel 1 Bivirkninger ved mirtazapin**

| **Systemorgan-klasse** | **Meget almindelig****(≥ 1/10)** | **Almindelig****(≥1/100 til<1/10)** | **Ikke almindelig****(≥1/1.000 til<1/100)** | **Sjælden****(≥1/10.000 til<1/1.000)** | **Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)** |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Blod og lymfesystem** |  |  |  |  | Knoglemarvs­depres­sion (granulocyto­peni, agranulo­cytose, aplastisk anæmi og trombocyto­peni), eosinofili |
| **Det endokrine system** |  |  |  |  | Uhensigtsmæssig produktion af antidiuretisk hormon, hyperprolaktinæmi (og relaterede symptomer såsom galaktoré og gynækomasti) |
| **Metabolisme og ernæring**  | Vægtøgning1øget appetit1,  |  |  |  | Hyponatriæmi  |
| **Psykiske forstyrrelser**  |  | Livagtige drømme, konfusion, angst2,5, søvnløshed3,5 | Mareridt2, mani, agitation2, hallucinationer, psykomotorisk uro (inklusive akatasi, hyperkinesi) | Aggression  | Selvmordstanker6, selvmordsadfærd6, somnambulisme |
| **Nervesystemet**  | Somnolens 1,4, sedation1,4, hovedpine2 | Døsighed1,svimmelhed,tremor, hukommelses­tab7 | Paræstesi2, uro i benene, synkope  | Myoklonus | Kramper (anfald), serotonergt syndrom, oral paræstesi, dysartri |
| **Vaskulære sygdomme** |  | Ortostatisk hypotension  | Hypotension2  |  |  |
| **Mave-tarm-kanalen** | Mundtørhed  | Kvalme3, diarré2, opkastning2,forstoppelse1 | Oral hypæstesi | Pankreatitis  | Mundødem, øget spytafsondring |
| **Lever og galdeveje** |  |  |  | Forøget serumtransami-nase aktivitet |  |
| **Hud og subkutane væv** |  | Eksantem2  |  |  | Stevens-John-sons syndrom, bulløs dermatitis, erythema multiforme, toksisk epidermal nekrolyse, lægemiddelreaktion med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS) |
| **Knogler, led, muskler og bindevæv** |  | Artralgi, myalgi, rygsmerter1 |  |  | Rabdomyolyse  |
| **Nyrer og urinveje** |  |  |  |  | Urinretention  |
| **Det reproduktive system og mammae**  |  |  |  |  | Priapisme |
| **Almene symptomer og reaktioner på administra-tionsstedet**  |  | Perifere ødemer1, træthed |  |  | Generaliseret ødem, lokalt ødem |
| **Undersøgelser** |  |  |  |  | Stigning i kreatinkinase |

1) I kliniske studier forekom disse bivirkninger statistisk signifikant hyppigere under behandlingen med mirtazapin sammenlignet med placebo.

2) I kliniske studier forekom disse bivirkninger hyppigere under behandlingen med placebo sammenlignet med mirtazapin, men ikke statistisk signifikant hyppigere.

3) I kliniske studier forekom disse bivirkninger statistisk signifikant hyppigere under behandlingen med placebo sammenlignet med mirtazapin.

4) N.B. dosisreduktion fører generelt ikke til mindre udtalt somnolens/sedation, men kan nedsætte den antidepressive virkning.

5) Ved behandling med antidepressiva generelt, kan angst og søvnløshed (der kan være symptomer på depression) udvikle sig eller blive forværret. Udvikling eller forværring af angst og søvnløshed er blevet rapporteret under behandling med mirtazapin.

6) Der er rapporteret tilfælde af selvmordstanker og selvmordsadfærd under mirtazapin behandling eller kort tid efter behandlingsophør (se pkt. 4.4).

7) I de fleste tilfælde kom patienterne sig efter seponering af lægemidlet.

Laboratorievurderinger i kliniske studier har vist kortvarige stigninger i transaminaser og

gammaglutamyltransferaser (bivirkningerne er dog ikke set statistisk signifikant hyppigere med mirtazapin sammenlignet med placebo).

Pædiatrisk population

I kliniske studier med børn blev følgende bivirkninger almindeligt observeret: vægtøgning, urticaria og hypertriglyceridæmi (se også pkt. 5.1).

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: [www.meldenbivirkning.dk](http://www.meldenbivirkning.dk)

**4.9 Overdosering**

Nuværende erfaring vedrørende overdosering med mirtazapin alene viser, at symptomerne sædvanligvis er lette.

Der er rapporteret om depression af centralnervesystemet med desorientering og længerevarende sedation samtidig med takykardi og let hyper- eller hypotension. Alvorligere følger (inklusive dødsfald) er dog mulige ved doser, der er meget højere end den terapeutiske dosis, specielt i tilfælde af blandingsoverdosering. I disse tilfælde er der også rapporteret om QT-forlængelse og torsades de pointes.

I tilfælde af overdosis gives passende symptomatisk behandling og understøttelse af vitale funktioner. Ekg-monitorering bør foretages.

Aktivt kul eller ventrikelskylning bør også overvejes.

Pædiatrisk population

I tilfælde af overdosering hos pædiatriske patienter bør der udvises samme handlinger som hos voksne.

**4.10 Udlevering**

 B

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.0 Terapeutisk klassifikation**

ATC-kode: N 06 AX 11. Psychoanaleptica, andre antidepressiva.

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Virkningsmekaniske/farmakodynamisk virkning

Mirtazapin er en centralt virkende præsynaptisk α2-antagonist, som øger den centrale noradrenerge og serotonerge neurotransmission. Øgningen af den serotonerge neurotransmission er specifikt medieret via 5-HT1-receptorer, fordi 5-HT2- og 5-HT3- receptorerne bliver blokeret af mirtazapin. Begge mirtazapins enantiomerer menes at medvirke til den antidepressive virkning, S(+) enantiomeren ved at blokere α2 og 5-HT2- receptorerne, og R(-) enantiomeren ved at blokere 5-HT3receptorerne.

Klinisk virkning og sikkerhed

Mirtazapins histamin H1-antagonistiske aktivitet er forbundet med dets sederende egenskaber. Det har praktisk taget ingen antikolinerg aktivitet og har kun begrænset indvirkning (f.eks. ortostatisk hypotension) på det kardiovaskulære system, når det gives i terapeutiske doser.

Virkningen af mirtazapin på QTc-intervallet blev undersøgt i et randomiseret, placebo- og moxifloxacin-kontrolleret klinisk forsøg med 54 raske frivillige som fik en fast dosis på 45 mg og en supraterapeutisk dosis på 75 mg. Lineær e-max modellering antyder, at forlængelse af QTc-intervallet forblev under tærsklen for klinisk relevant forlængelse (se pkt. 4.4).

Pædiatrisk population

To randomiserede, dobbeltblinde, placebokontrollerede studier hos børn i alderen 7–18 år med major depression (n=259), som fik en fleksibel dosis i de første 4 uger (15‑45 mg mirtazapin), efterfulgt af en fast dosis (15, 30 eller 45 mg mirtazapin) i yderligere 4 uger, kunne ikke påvise signifikante forskelle mellem mirtazapin og placebo for det primære endepunkt og for alle sekundære endepunkter. Der blev set signifikant vægtøgning (≥7 %) hos 48,8 % af de patienter, som blev behandlet med mirtazapin, sammenlignet med 5,7 % i placeboarmen. Urticaria (11,8 % versus 6,8 %) og hypertriglyceridæmi (2,9 % versus 0 %) blev også almindeligt set.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Absorption

Efter oral indtagelse af Mirtazapin "Orion" absorberes det aktive stof mirtazapin hurtigt og godt (biotilgængelighed ≈50 %), og maksimale plasmaniveauer nås efter ca. to timer. Indtagelse af føde har ingen indflydelse på mirtazapins farmakokinetik.

Fordeling

Ca. 85 % af mirtazapin bindes til plasmaproteiner.

Biotransformation

Biotransformationsvejene er hovedsageligt demethylering og oxidering efterfulgt af konjugering. In vitro-data fra humane levermikrosomer indicerer at cytokrom P450 enzymerne CYP2D6 og CYP1A2 er involveret i dannelsen af 8-hydroxymetabolitten af mirtazapin, og at CYP3A4 er ansvarlig for dannelsen af N-demethyl- og N-oxidmetabolitterne. Demethylmetabolitten er farmakologisk aktiv og synes at have den samme farmakokinetiske profil som mirtazapin.

Elimination

Mirtazapin metaboliseres effektivt og udskilles via urinen og afføringen indenfor få dage. Mirtazapin elimineres med en gennemsnitlig halveringstid på 20‑40 timer; der er lejlighedsvis konstateret længere halveringstider på op til 65 timer, og kortere halveringstider er set hos unge mænd. Halveringstiden er tilstrækkelig til at begrunde doseringen med én daglig dosis. Steady-state nås efter 3‑4 dage, hvorefter der ikke sker yderligere akkumulation.

Linearitet/non-linearitet

Mirtazapin udviser lineær farmakokinetik indenfor det anbefalede doseringsområde.

Særlige populationer

Mirtazapins clearance kan blive nedsat hos patienter med nedsat nyre- eller leverfunktion.

**5.3 Prækliniske sikkerhedsdata**

Prækliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologi, toksicitet efter gentagne doser, genotoksicitet, karcinogenicitet samt reproduktions- og udviklingstoksicitet.

I studier af reproduktionstoksicitet på rotter og kaniner påvistes ingen teratogen virkning. Ved dobbeltsystemisk eksponering sammenlignet med maksimal human terapeutisk eksponering var der en stigning i postimplantationstab, et fald i ungernes fødselsvægt og en reduktion i ungernes overlevelse de første tre dage af amningen hos rotter.

Mirtazapin udviste ikke genotoksicitet i en række tests for genmutation og kromosom- og DNA-skader. Fundet af tumorer i skjoldbruskkirtlen i et karcinogenicitetsstudie hos rotter og fundet af hepatocellulære neoplasmer i et karcinogenicitetsstudie hos mus anses for at være artsbestemt, non-genotoksisk respons i forbindelse med langtidsbehandling med høje doser af leverenzyminduktorer.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Tabletkerne

Lactosemonohydrat

Majsstivelse

Hydroxypropylcellulose

Lav-substitueret hydroxypropylcellulose

Magnesiumstearat

Kolloid vandfri silica

Filmovertræk

Hypromellose

Hydroxypropylcellulose

Titandioxid (E171)

15 mg tabletterne indeholder desuden

Gul jernoxid (E172)

30 mg tabletterne indeholder desuden

Gul jernoxid (E172)

Rød jernoxid (E172)

Sort jernoxid (E172)

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

 Blister: 4 år.

 HDPE-plastbeholder: 3 år.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

**6.5 Emballagetyper og pakningsstørrelser**

PVC/PVDC/Aluminium blister:

Pakningsstørrelser: 28, 30, 98 eller 100 tabletter.

Hvid uigennemsigtig rund HDPE-plastbeholder: 100 eller 250 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for destruktion og anden håndtering**

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Orion Corporation

Orionintie 1

FI-02200 Espoo

Finland

**Repræsentant**

 Orion Pharma A/S

 Ørestads Boulevard 73

 2300 København S

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**

 15 mg: 52773

 30 mg: 52774

 45 mg: 52775

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

 27. september 2006 (smeltetabletter)

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

 23. juni 2022