****

5. marts 2024

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Mirtazapin ”Paranova”, smeltetabletter (Paranova)**

1. **D.SP.NR.**

25438

1. **LÆGEMIDLETS NAVN**

Mirtazapin ”Paranova”

1. **KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Hver smeltetablet indeholder 15 mg mirtazapin.

Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på:

En smeltetablet indeholder 35,62 mg lactose, 4,9 - 13,8 mg sorbitol og 1,6 mg aspartam.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

1. **LÆGEMIDDELFORM**

Smeltetabletter (Paranova).

1. **KLINISKE OPLYSNINGER**
   1. **Terapeutiske indikationer**

Mirtazapin ”Paranova” er indiceret til voksne til behandling af major depressive episoder.

* 1. **Dosering og administration**

Dosering

Voksne

Den effektive daglige dosis er sædvanligvis mellem 15 og 45 mg. Startdosen er 15 til 30 mg. Mirtazapin begynder generelt at udøve dets virkning efter 1-2 ugers behandling. Behandling med en tilstrækkelig dosis bør resultere i et positivt respons inden for 2-4 uger. Med et utilstrækkeligt respons kan dosen forhøjes til maksimal dosering. Hvis der ikke er noget respons efter yderligere 2-4 uger, skal behandlingen stoppes.

Patienter med despression bør behandles over en tilstrœkkelig lang periode på mindst 6 måneder, for at sikre at de er symptomfri.

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

Ældre

Den anbefalede dosis er den samme som for voksne. Hos ældre patienter bør en forhøjelse af dosen foretages under nøje overvågning for at fremkalde et tilfredsstillende og sikkert respons.

Nyreinsufficiens

Mirtazapins clearance kan være nedsat hos patienter med moderat til svær nyreinsufficiens (kreatininclearance <40 ml/min). Dette bør tages i betragtning når Mirtazapin ”Paranova” ordineres til denne gruppe patienter (se pkt. 4.4).

Leverinsufficiens

Mirtazapins clearance kan være nedsat hos patienter med leverinsufficiens. Dette bør tages i betragtning når Mirtazapin ”Paranova” ordineres til denne gruppe patienter, især til patienter med svær leverinsufficiens, idet patienter med svær leverinsufficiens ikke er blevet undersøgt (se pkt. 4.4).

*Pædiatrisk population*

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

Administration

Mirtazapin har en elimineringshalveringstid på 20-40 timer og derfor er Mirtazapin ”Paranova” velegnet til administration én gang dagligt. Det bør fortrinsvis indtages som en enkeltdosis om aftenen ved sengetid. Mirtazapin ”Paranova” kan også gives som to delte doser (en om morgenen og en til nattetid, den største dosis bør tages om aftenen).

Tabletterne bør indtages oralt. Tabletterne vil hurtigt opløses og kan synkes uden vand.

**4.3 Kontraindikationer**

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 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 ”Paranova” 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 antidepressiva i forhold til gruppen behandlet med placebo. Hvis det under hensyntagen til kliniske behov alligevel besluttes at behandle, bør patienterne overvåges omhyggeligt for selvmordssymptomer. Derudover mangler der langtidsdata om sikkerhed hos børn og unge med hensyn til vækst, modning samt kognitiv og adfærdsmæssig udvikling.

Selvmord/selvmordstanker eller klinisk forværring

Depression er forbundet med en øget risiko for selvmordstanker, selvdestruktive handlinger og selvmord (selvmordsrelaterede hændelser). Denne risiko varer ved, indtil der er sket 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 behandling med antidepressiva 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.

Angående risiko for selvmord, især i begyndelsen af behandlingen, bør der kun udleveres det mindste antal Mirtazapin ”Paranova” filmovertrukne tabletter til patienten, i overensstemmelse med god patientbehandling, for at reducere risiko for overdosering.

Knoglemarvsdepression

Knoglemarvsdepression, der sædvanligvis viser sig som granulocytopeni eller agranulocytose, er blevet rapporteret under behandling med mirtazapin. Reversibel agranulocytose er blevet rapporteret som en sjælden tilstand i kliniske studier med mirtazapin. I tiden efter markedsføring af mirtazapin er der i meget sjældne tilfælde rapporteret agranulocytose, de fleste reversible, men 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 stoppes, og en undersøgelse af blodbilledet foretages.

Gulsot

Behandlingen bør afbrydes såfremt der optræder gulsot.

Tilstande der kræver overvågning

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

* Epilepsi og organisk hjernesyndrom. Selvom klinisk erfaring har vist, at epileptiske anfald er sjældne under behandling med mirtazapin, som også med andre antidepressiva, bør behandling med Mirtazapin ”Paranova” startes med forsigtighed hos de patienter, som har epileptiske anfald i anamnesen. Behandlingen bør afbrydes hos patienter, som udvikler epileptiske anfald, eller hvor der er en øgning i hyppigheden af anfald.
* Leverinsufficiens: Efter en oral enkeltdosis på 15 mg mirtazapin var mirtazapins clearance ca. 35 % nedsat hos patienter med mild til moderat leverinsufficiens, sammenlignet med personer med normal leverfunktion. Den gennemsnitlige mirtazapin plasmakoncentration var steget ca. 55 %.
* Nyreinsufficiens: Efter en oral enkeltdosis på 15 mg mirtazapin til patienter med moderat (kreatininclearance <40 ml/ml) og svær (kreatininclearance ≤10 ml/min) nyreinsufficiens var mirtazapins clearance faldet med hhv. ca. 30 % og 50 %, sammenlignet med normale personer. Den gennemsnitlige plasmakoncentration af mirtazapin var forhøjet med hhv. ca. 55 % og 115 %. Der blev ikke fundet signifikante forskelle hos patienter med mild nyreinsufficens (kreatininclearance <80 ml/min) sammenlignet med kontrolgruppen.
* Hjertesygdomme såsom ledningsforstyrrelser, 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 glycæmiske kontrol. Dosering af insulin og/eller orale hypoglykæmiske midler må muligvis justeres, og nøje overvågning anbefales.

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 tanker 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.
* Som følge af risikoen for selvmord, bør der udleveres en begrænset lille mængde tabletter, særlig ved starten af behandlingen.
* Selvom Mirtazapin ”Paranova” ikke er afhængighedsskabende, viser erfaringer efter markedsføring, at brat ophør af behandlingen efter langvarig administration kan medføre seponeringssymptomer. Størstedelen af abstinenssymptomerne er milde 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 den 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 (selvom der en lille risiko for problemer under behandling med Mirtazapin ”Paranova” på grund af den meget svage antikolinerge aktivitet).
* Akatisi/psykomotorisk uro: Anvendelsen 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 ses inden for de første få uger af behandlingen. Hos patienter, som udvikler disse symptomer, kan øgning af dosis være skadelig.
* Tilfælde af QT forlængelse, torsades de pointes, ventrikulær takykardi og pludselig død, er rapporteret ved brug af mirtazapin efter markedsføring. 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 pkt. 4.9). Forsigtighed bør udvises når Mirtazapin ”Paranova” ordineres til patienter med kendt kardiovaskulær sygdom eller QT forlængelse i familieanamnesen, og ved samtidig behandling med anden medicin, som antages at forlænge QTc-intervallet.

Hyponatriæmi

Hyponatriæmi, sandsynligvis forårsaget af uhensigtsmæssig produktion af antidiuretisk hormon (SIADH), er blevet 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 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 hypertermi, 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 coma. Der bør udvises forsigtighed og der kræves tæt klinisk monitorering, når disse aktive stoffer kombineres med mirtazapin. Behandling med mirtazapin bør seponeres, hvis sådanne tilfælde opstår og der skal initieres understøttende symptomatisk behandling. Erfaring efter markedsføring viser at serotonergt syndrom sjældent optræder hos patienter, der alene behandles med mirtazapin (se pkt. 4.8).

Svære kutane bivirkninger

Svære kutane bivirkninger, herunder Stevens-Johnsons syndrom (SJS), toksisk epidermal nekrolyse (TEN), lægemiddelreaktion med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS), bulløs dermatatis 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

Ældre

Ældre patienter 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 ”Paranova” indeholder lactose. Bør ikke anvendes til patienter med hereditær galactoseintolerans, total lactasemangel eller glucose/galactosemalabsorption.

Mirtazapin ”Paranova” indeholder sorbitol. Den additive virkning af samtidigt administrerede produkter indeholdende sorbitol (eller fructose) og indtagelse af sorbitol (eller fructose) i kosten bør tages i betragtning. Indholdet af sorbitol i lægemidler til oral brug kan påvirke biotilgængeligheden af andre lægemidler til oral brug hvis indgivet samtidig.

Mirtazapin ”Paranova” indeholder aspartam: Aspartam er en fenylalaninkilde. Kan være skadelig for patienter med fenylketonuri (PKU, Føllings sygdom).

**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 hæmmer behandling. Omvendt bør der gå ca. to uger, inden patienter, der er blevet behandlet med mirtazapin, behandles med MAO-hæmmere (se pkt. 4.3).
* Ydermere, som med SSRI’er, kan samtidig administration med andre serotonerge aktive stoffer (L-tryptofan, triptaner, tramadol, linezolid, methylenblåt, SSRI’er, venlafaxin, lithium og perikon (Hypericum perforatum)-præparater) også føre til tilfælde af serotonin-associerede virkninger (serotonergt syndrom: se pkt. 4.4). Forsigtighed bør udvises og en tættere klinisk opfølgning er nødvendig når disse aktive stoffer kombineres med mirtazapin.
* Mirtazapin kan øge den sederende egenskab ved benzodiazepiner og andre sedativer (især de fleste former for antipsykotika, antihistamin H1-antagonister, opioider). Der bør udvises forsigtighed i de tilfælde, hvor disse medicinske produkter er ordineret sammen med mirtazapin.
* Mirtazapin kan øge den CNS-undertrykkende effekt af alkohol. Patienter bør derfor rådes til at undgå alkoholiske drikke, mens de tager mirtazapin.
* Hos personer i behandling med warfarin forårsagede mirtazapin doseret med 30 mg én gang dagligt 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 effekt, er det tilrådeligt at monitorere INR i tilfælde af samtidig behandling med warfarin og mirtazapin.
* Risiko for QT-forlængelse og/eller ventrikulær arytmi (f.eks. *torsades de pointes*) kan øges ved samtidig anvendelse af lægemidler, der forlænger QTc-intervallet (f.eks. nogle antipsykotika og antibiotika).

Farmakokinetiske interaktioner

* Carbamazepin og phenytoin, som inducerer CYP3A4, forhøjede mirtazapin-clearance til ca. det dobbelte, hvilket medførte et fald i den gennemsnitlige plasmakoncentration af mirtazapin på hhv. 60 % og 45 %. Når carbamazepin eller en hvilken som helst induktor af levermetabolisme (såsom rifampicin) tilføjes til mirtazapin-behandling, skal dosen af mirtazapin muligvis forhøjes. Hvis behandlingen med sådanne lægemidler afbrydes, kan det være nødvendigt at reducere dosen af mirtazapin.
* Samtidig administration af den potente CYP3A4 hæmmer ketoconazol øgede det maksimale plasmaniveau og mirtazapins AUC med henholdsvis ca. 40 % og ca. 50 %.
* Når cimetidin (svag hæmmer af CYP1A2, CYP2D6 og CYP3A4) administreres sammen med mirtazapin, kan gennemsnitsplasmakoncentrationen af mirtazapin måske stige med mere end 50 %.

Der skal udvises forsigtighed og dosis skal måske nedsættes når mirtazapin administreres sammen med potente CYP3A4-hæmmere, HIV-proteasehæmmere, azol svampemidler, erytromycin, cimetidin eller nefazodon.

* Interaktionsstudier indikerede 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 Fertilitet, graviditet og amning**

Graviditet

Begrænsede data vedrørende gravide kvinders brug af mirtazapin indikerer ikke en forhøjet risiko for medfødte misdannelser. Dyreforsøg har ikke vist teratogen effekt af klinisk relevans, dog er der observeret tilfælde af forgiftning (se pkt. 5.3).

Epidemiologiske data tyder på at brug af SSRI’ere under graviditet, især sidst i graviditeten, kan forøge risikoen for Persisterende Pulmonal Hypertension hos den Nyfødte (PPHN). Selv om ingen studier har undersøgt den mulige forbindelse mellem PPHN og mirtazapin-behandling, kan den potentielle risiko ikke udelukkes med Mirtazapin ”Paranova” i betragtning af den relaterede mekanisme (forøgelse af serotoninkoncentrationer).

Forsigtighed bør udvises ved udskrivelse til gravide kvinder. Hvis Mirtazapin ”Paranova” anvendes indtil eller kort før fødsel, anbefales postnatal monitorering af den nyfødte for at tage højde for mulige effekter ved ophør af medicin

Amning

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

Fertilitet

Non-kliniske reproduktive toksikologiske studier hos dyr viste ikke nogen effekt på fertilitet.

* 1. **Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Mirtazapin ”Paranova” påvirker i mindre til moderat grad evnen til at føre bil og betjene maskiner. Mirtazapin ”Paranova” kan svække koncentrationsevnen og årvågenheden (særlig i den indledende fase af behandlingen). Patienterne bør altid undgå at udføre potentielt farlige opgaver, som kræver årvågenhed og koncentration, såsom at føre motorkøretøj eller betjene maskiner, hvis de påvirkes.

**4.8 Bivirkninger**

Resumé af sikkerhedsprofilen

Svære kutane bivirkninger, 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).

Deprimerede patienter har en række symptomer, som er forbundet med selve sygdommen. Det er undertiden vanskeligt at skelne, hvilke symptomer der er en følge af selve sygdommen, og hvilke der er en følge af behandling med Mirtazapin ”Paranova”.

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

Alle randomiserede placebo-kontrollerede forsøg hos patienter (herunder andre indikationer en major depressiv sygdom), er blevet vurderet mht. bivirkninger ved mirtazapin. Metaanalysen omfattede 20 forsøg, med en planlagt behandlingsvarighed på op til 12 uger, med 1501 patienter (134 personår), som fik mirtazapin med doser på op til 60 mg, og 850 patienter (79 personår), der fik placebo.

Forlængelsesfaserne i disse forsøg 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 forsøg under behandling med mirtazapin sammenlignet med placebo, med tilføjelse af bivirkninger fra spontan rapportering. Hyppighederne af bivirkningerne fra spontan rapportering er baseret på rapporteringshyppigheden for disse hændelser i de kliniske forsøg. Hyppigheden af bivirkninger fra spontan rapportering, for hvilke der ikke blev observeret tilfælde i de randomiserede placebo-kontrollerede patientforsøg 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**  **(≥1/1000 til**  **<1/100)** | **Sjælden**  **(≥1/10000 til**  **<1/1000)** | **Hyppighed ikke kendt** |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| ***Blod og lymfesystem*** |  |  |  |  | - Knoglemarvs-depression (granulocytopeni, agranulocytose,  aplastisk anæmi  trombocytopeni)  - Eosinofili |
| ***Det endokrine system*** |  |  |  |  | - Uhensigtsmæssig produktion af antidiuretisk hormon  - Hyperprolaktinæmi (og relaterede symptomer som galaktorré og gynækomasti) |
| ***Metabolisme og ernæring*** | -Vægtøgning1  - Øget appetit1 |  |  |  | - Hyponatriæmi |
| ***Psykiske forstyrrelser*** |  | - Abnorme drømme  - Konfusion  - Angst2, 5  - Søvn­løshed3, 5 | - Mareridt2  - Mani  - Agitation2  - Hallucina-tioner  - Psykomoto-risk uro  (inkl. akatisi,  hyperkinesi) | - Aggression | - Selvmordstanker6  - Selvmords­adfærd6  - Somnabulisme |
| ***Nervesystemet*** | - Somnolens1, 4  - Sedation1, 4  - Hovedpine2 | Døsighed1  - Svimmel-hed  - Tremor  - Hukomm-elsestab7 | - Paræstesi2  - Uro i benene  - Synkope | - Myoklonus | - Kramper  (anfald)  - Serotonerg syndrom  - Oral paræstesi  - Dysartri |
| ***Vaskulære sygdomme*** |  | - Ortostatisk hypotension | Hypotension2 |  |  |
| ***Mave-tarmkanalen*** | - Mundtørhed | - Kvalme3  - Diarré2  - Opkastning2  - Forstoppelse | - Oral  hypoæstesi | - Pancreatitis | - Mundødem  - Øget spytflod |
| ***Lever- og galdeveje*** |  |  |  | - Forøget serumtrans-aminase aktivitet |  |
| ***Hud og subkutane væv*** |  | -Eksantem2 |  |  | - Stevens-Johnson syndrom - Bulløst dermatitis  - Erythema multiforme  - Toksisk epidermal nekrolyse  - Lægemiddelreaktion med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS) |
| ***Knogler, led, muskler og bindevæv*** |  | - Artralgi  - Myalgi  - Ryg­smerter1 |  |  | - Rhabdomyolyse |
| ***Nyrer og urinveje*** |  |  |  |  | - Urinretention |
| ***Almene symptomer og reaktioner på administrations-stedet*** |  | - Perifere ødemer1  - Træthed |  |  | - Generelt ødem   * Lokalt ødem |
| ***Undersøgelser*** |  |  |  |  | * Øget kreatininkinase |

1. I kliniske forsøg forekom disse bivirkninger statistisk signifikant hyppigere under behandlingen med mirtazapin sammenlignet med placebo.
2. I kliniske forsøg forekom disse bivirkninger hyppigere under behandlingen med placebo sammenlignet med mirtazapin, men ikke statistisk signifikant hyppigere.
3. I kliniske forsøg 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; svimmelhed, hovedpine.
5. Ved behandling med antidepressiva generelt, kan angst og søvnløshed (det 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.

Laboratoriebedømmelser i kliniske forsøg har vist forbigående forhøjelser i transaminaser og gammaglutamyltransferaser (associerede bivirkninger er dog ikke blevet rapporteret statistisk signifikant hyppigere med mirtazapin end med placebo).

*Pædiatrisk population*

I kliniske studier med børn var følgende bivirkninger almindeligt set: 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**

Symptomer

Erfaringen vedrørende overdosering med mirtazapin alene viser, at symptomerne sædvanligvis er lette. Der er rapporteret om påvirkning 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*.

Behandling

I tilfælde af overdosering gives passende symptomatisk behandling og sikring af vitale funktioner. EKG-monitorering bør foretages. Aktivt kul eller maveudskylning bør også overvejes.

Pædiatrisk population

I tilfælde af overdosering hos pædiatriske patienter skal der tages samme forholdsregler som beskrevet for voksne.

**4.10 Udlevering**

B

1. **FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**
   1. **Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: andre antidepressiva. ATC-kode: N06AX11.

Virkningsmekanisme/ farmakodynamisk effekt

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-HT3 receptorerne.

Klinisk virkning og sikkerhed

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

Effekten af mirtazapin på QTc blev vurderet i randomiserede, placebo- og moxifloxacin-kontrollerede kliniske forsøg med 54 raske frivillige ved brug af en almindelig dosis på 45 mg og en superterapeutisk dosis på 75 mg. Lineær e-max modellering viste, at forlængelsen af QTc intervallet forblev under grænsen for klinisk betydende forlængelse (se pkt. 4.4.).

*Pædiatrisk population*

To randomiserede, dobbelt-blindede, placebokontrollerede undersøgleser med børn i alderen 7 til 18 år, med major depression (n=259) som brugte 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 på det primære samt alle sekundære endepunkter. Signifikant vægtøgning (≥7 %) blev observeret i 48,8 % af de mirtazapin behandlede patienter sammenlignet med 5,7 % hos de placebo-behandlede. Urticaria (11,8 % *versus* 6,8%) og hypertriglyceridæmi (2,9 % *versus* 0 %) blev også hyppigt observeret.

* 1. **Farmakokinetiske egenskaber**

Absorption

Efter peroral indtagelse af Mirtazapin ”Paranova” absorberes det aktive stof mirtazapin hurtigt og godt (biotilgængelighed ≈ 50 %), og maksimale plasmaniveauer nås efter ca. to timer. Indtagelse af føde har ikke nogen indflydelse på mirtazapins farmakokinetik.

Fordeling

Ca. 85 % af mirtazapin bindes til plasmaproteiner.

Biotransformation

Hovedbiotransformationsvejene er demethylering og oxidering, efterfulgt af konjugering. *In vitro* data fra humane levermikrosomer indikerer at cytokrom P450-enzymerne CYP2D6 og CYP1A2 er involveret i dannelsen af 8-hydroxy-metabolitten af mirtazapin, hvorimod CYP3A4 anses for at være ansvarlig for dannelsen af N-demethyl- og N-oxid-metabolitterne. Demethyl-metabolitten er farmakologisk aktiv og synes at have den samme farmakokinetiske profil som det oprindelige stof.

Elimination

Mirtazapin metaboliseres i udstrakt grad og udskilles via urinen og afføringen inden for få dage. Den gennemsnitlige halveringstid er på 20-40 timer, men 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 inden for den anbefalede dosering.

Særlige populationer

Mirtazapins clearance kan være nedsat som et resultat af nyre- eller leverinsufficiens.

* 1. **Non-kliniske sikkerhedsdata**

De non-kliniske data afslører ingen speciel fare for mennesker på baggrund af konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologi, gentagen dosistoksicitet, genotoksicitet, potentielt karcinogenicitet samt reproduktions- og udviklingstoksicitet.

I reproduktionstoksicitetsstudier på rotter og kaniner påvistes ingen teratogen effekt. Ved dobbelt systemisk 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 diegivningen hos rotter.

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

1. **FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**
   1. **Hjælpestoffer**

Lactosemonohydrat

Ethylcellulose

Mannitol (E421)

Sorbitol (E420)

Crospovidon

Silica, kolloid

Orangejuice smag (indeholder maltodextriner, modificeret majsstivelse)

Aspartam (E951)

Magnesiumstearat

* 1. **Uforligeligheder**

Ikke relevant.

* 1. **Opbevaringstid**

5 år.

* 1. **Særlige opbevaringsforhold**

Ingen særlige opbevaringsbetingelser.

* 1. **Emballagetype og pakningsstørrelser**

Blister.

* 1. **Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Ingen særlige forholdsregler.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Paranova Danmark A/S

Stationsalleen 42, 1. sal

2730 Herlev

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

64097

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

13. marts 2020

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

5. marts 2024