

# VALMISTEYHTEENVETO

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Mirtazapin Krka 15 mg kalvopäällysteinen tabletti  
Mirtazapin Krka 30 mg kalvopäällysteinen tabletti  
Mirtazapin Krka 45 mg kalvopäällysteinen tabletti

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi tabletti sisältää 15 mg, 30 mg tai 45 mg mirtatsapiinia (hemihydraattina).

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan:

|          | 15 mg tabletti | 30 mg tabletti | 45 mg tabletti |
|----------|----------------|----------------|----------------|
| laktoosi | 60,28 mg       | 120,56 mg      | 180,84 mg      |

Täydellinen apuaineluettelo, ks. 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen

15 mg: soikea, lievästi kaksoiskupera, keltaruskea kalvopäällysteinen tabletti, jossa on jakouurre toisella puolella.

30 mg: soikea, kaksoiskupera, oranssin ruskea kalvopäällysteinen tabletti, jossa on jakouurre toisella puolella.

45 mg: soikea, kaksoiskupera, valkoinen kalvopäällysteinen tabletti.

## 4. KLIINISET TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

Mirtazapin Krka on tarkoitettu aikuisille vaikeiden masennustilojen hoitoon.

### 4.2 Annostus ja antotapa

#### Annostus

#### Aikuiset

Tehokas vuorokausiannos on yleensä 15-45 mg; aloitusannos on 15 mg tai 30 mg. Mirtatsapiinin vaikutus alkaa yleensä 1-2 hoitoviikon kuluttua. Riittäväällä annoksella positiivinen vaste saavutetaan yleensä 2-4 viikossa. Ellei tyydyttävää vastetta saada, annos voidaan nostaa enimmäisannokseen. Ellei seuraavien 2-4 viikon ajanakaan saada vastetta, hoito tulee lopettaa.

Masennusta sairastavia potilaita on hoidettava riittävän kauan, vähintään 6 kuukauden ajan, potilaiden oireettomuuden varmistamiseksi.

Mirtatsapiinin käyttö suositellaan lopetettavan asteittain lääkeshoidon lopettamisesta johtuvien oireiden välttämiseksi (ks. kohta 4.4).

#### Iäkkäät potilaat

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

### Munuaisten vajaatoiminta

Keskivaikeaa tai vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa (kreatiniinipuhdistuma < 40 ml/min) sairastavien potilaiden mirtatsapiinin puhdistuma voi alentua. Tämä on otettava huomioon määrättäessä Mirtazapin Krka -valmistetta näille potilaille (ks. kohta 4.4).

### Maksan vajaatoiminta

Maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden mirtatsapiinin puhdistuma voi alentua. Tämä on otettava huomioon määrättäessä Mirtazapin Krka -valmistetta näille potilaille, erityisesti vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastaville, koska vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille ei ole tehty tutkimuksia (ks. kohta 4.4).

### *Pediatriset potilaat*

Mirtazapin Krka -valmistetta ei tule käyttää lasten ja alle 18-vuotiaiden nuorten hoitoon, koska sen tehoa ei osoitettu kahdessa lyhytkestoisessa kliinisessä tutkimuksessa (ks. kohta 5.1) ja koska sen turvallisuuteen liittyy huolenaiheita (ks. kohdat 4.4, 4.8 ja 5.1).

### Antotapa

Mirtatsapiinin puoliintumisaika on 20-40 tuntia ja siksi Mirtazapin Krka -tabletit tulee ottaa mieluiten kerta-annoksena juuri ennen nukkumaanmenoa. Mirtazapin Krka -vuorokausiannos voidaan ottaa myös kahtena osa-annoksena (yksi annos aamulla ja yksi annos illalla, suurempi annos tulee ottaa illalla).

Tabletit tulee ottaa suun kautta riittävän nestemäärän kanssa ja niellä pureskelematta.

Mirtazapin Krka -tabletteja on saatavilla kolmea eri vahvuutta helpottamaan sopivan annoksen määräämistä: 15 mg, 30 mg ja 45 mg.

## **4.3 Vasta-aiheet**

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

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

## **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

### Pediatriset potilaat

Mirtazapin Krka -valmistetta ei tule käyttää lasten ja alle 18-vuotiaiden nuorten hoitoon. Suisidaalista käyttäytymistä (itsemurhayrityksiä ja itsemurha-ajatuksia) sekä vihamielisyyttä (pääasiassa aggressiota, vastustavaa käyttäytymistä ja vihaa) havaittiin kliinisissä tutkimuksissa useammin masennuslääkkeitä saaneilla lapsilla ja nuorilla kuin lumelääkettä saaneilla lapsilla ja nuorilla. Jos hoitopäätös kliinisen tarpeen perusteella silti tehdään, potilasta tulee seurata tarkasti suisidaalisten oireiden ilmaantumisen varalta. Lisäksi pitkän aikavälin turvallisuutta koskevat tiedot lasten ja nuorten kasvamisesta, kypsymisestä sekä kognitiivisesta kehityksestä ja käyttäytymisen kehityksestä ovat puutteelliset.

### Itsemurha/itsemurha-ajatukset tai masennuksen paheneminen

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

Potilaat, joilla on aiemmin ollut itsemurha-ajatuksia tai -käyttäytymistä, tai joilla on merkittävässä määrin itsemurhaan liittyviä ajatuksia ennen hoidon aloitusta, ovat alttiimpia itsemurha-ajatuksille ja -yrityksille, ja heitä tulee tarkkailla erityisesti hoidon aikana. Meta-analyysi lumekontrolloiduilla

psykiatrisilla aikuispotilailla tehdyistä masennuslääketutkimuksista osoitti, että alle 25-vuotiailla potilailla alttius itsemurhakäyttäytymiseen lisääntyi masennuslääkettä saaneilla verrattuna lumelääkettä saaneisiin.

Riskialttiita potilaita tulee seurata tarkkaan etenkin hoidon alkuvaiheessa ja kun tehdään muutoksia annostukseen. Potilaiden (ja heidän hoitajiensa) tulee kiinnittää huomiota mahdolliseen masennuksen pahenemiseen, itsemurhakäyttäytymiseen tai –ajatusten lisääntymiseen tai outoon käytökseen. Jos tällaista esiintyy, tulee välittömästi hakeutua lääkärin hoitoon.

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

### Luuydindepressio

Luuydindepressiota, joka yleensä ilmenee granulosityopeniana tai agranulositytoosina, on raportoitu mirtatsapiinihoidon yhteydessä. Palautuvaa agranulositytoosia on raportoitu harvinaisina tapauksina mirtatsapiinilla tehdyissä kliinissä 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 verenkuva.

### Ikterus

Hoito tulee lopettaa mikäli keltaisuutta ilmaantuu.

### Valvontaa vaativat tilat

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

- epilepsia tai orgaaninen aivosyndrooma: Vaikkakin kliininen kokemus osoittaa, että epileptiset kohtaukset ovat harvinaisia mirtatsapiinihoidon aikana, kuten muidenkin masennuslääkitysten aikana, Mirtazapin Krka –valmisteen käyttö tulee aloittaa varovaisesti niille potilaille, 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 vertailuryhmän 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 seurantaa 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 kaksisuuntaista mielialahäiriötä sairastavan potilaan masennusvaihetta, tila saattaa muuttua maaniseksi. Potilaita, joilla on aiemmin ollut maniaa/hypomaniaa, tulee seurata tarkasti. Mirtatsapiinihoito tulee lopettaa kaikilla niillä potilailla, joiden tila muuttuu maaniseksi.

- Vaikka Mirtazapin Krka 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. Kuten kohdassa 4.2 neuvotaan, 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 Krka -valmisteen hyvin heikon antikolinergisen 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, kammiotakyardiaa ja äkkikuolemia on raportoitu mirtatsapiinin markkinoille tulon jälkeen. Suurin osa raportoiduista tapauksista esiintyi yliannoksen yhteydessä tai potilailla, joilla oli muita QT-ajan pitenemisen riskitekijöitä, kuten QTc-aikaa pidentävien lääkkeiden samanaikainen käyttö (ks. kohta 4.5 ja kohta 4.9). Varovaisuutta on noudatettava, jos Mirtazapin Krka –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.

#### Vaikeat ihoon kohdistuvat haittavaikutukset

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

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

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

#### Hyponatremia

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

#### Serotoniinioireyhtymä

Yhteisvaikutus serotonergisesti vaikuttavien lääkkeiden kanssa: serotoniinioireyhtymää voi esiintyä, kun selektiivisiä serotoniinin takaisinoton estäjiä (SSRI-lääkkeet) käytetään samanaikaisesti muiden serotonergisten lääkkeiden kanssa (ks. kohta 4.5). Serotoniinioireyhtymän oireita voivat olla kuume, jäykkyys, myoklonus, autonominen epävakaisuus, johon mahdollisesti liittyy nopeita vaihteluita elintoiminnoissa, mielentilan muutokset, kuten sekavuus, ärtyvyys ja äärimmäinen agitaatio, joka voi kehittyä houretilaksi ja johtaa koomaan. Hoidossa suositellaan varovaisuutta ja potilaan tarkkaa kliinistä seuranta, kun tällaisia vaikuttavia aineita annetaan yhdistelmänä mirtatsapiinin kanssa. Jos tällaisia oireita ilmaantuu, mirtatsapiinihoito on lopetettava ja elintoimintoja tukeva oireenmukainen hoito on aloitettava. Markkinoille tulon jälkeisen kokemuksen perusteella serotoniinioireyhtymää esiintyy hyvin harvoin potilailla, joita on hoidettu ainoastaan mirtatsapiinilla (ks. kohta 4.8).

#### Iäkkäät

Iäkkäät potilaat ovat usein herkempiä erityisesti masennuslääkkeiden haittavaikutuksille.

Mirtatsapiinilla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa haittavaikutuksia ei ole raportoitu enempää iäkkäillä potilailla kuin muissa ikäryhmissä.

### Laktoosi

Tämä lääkevalmiste sisältää laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasin puutos tai glukoosi-galaktoosi-malabsorptio, ei tule käyttää tätä lääkevalmistetta.

### Natrium

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per annos 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-estäjien lopettamisesta. Vastaavasti mirtatsapiinihoidon jälkeen tulee pitää noin kahden viikon tauko ennen MAO-estäjien aloittamista (ks. kohta 4.3).
- Lisäksi serotoniinin takaisinoton estäjien (SSRI-lääkkeiden) käyttö samanaikaisesti muiden serotonergisten lääkkeiden kanssa (L-tryptofaani, triptaanit, buprenorfiini, tramadoli, linetsolidi, metyleenisini, SSRI-lääkkeet, venlafaksiini, litium ja mäkikuisma-valmisteet) voi johtaa serotoniiniin liittyvien vaikutusten esiintymiseen (serotoniinioireyhtymä: ks. 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, antihistamiini H<sub>1</sub>-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.
- Mirtatsapiiniannoksella 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 keskimääräinen 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. Jos 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) annetaan mirtatsapiinin kanssa, keskimääräinen plasman mirtatsapiinipitoisuus voi nousta yli 50 %. Varovaisuutta tulee noudattaa ja annosta tulee mahdollisesti laskea käytettäessä voimakkaita CYP3A4-estäjiä, HIV-proteasain estäjiä, atsolisienilääkkeitä, erytromysiiniä, simetidiiniä tai nefatsodonia samanaikaisesti mirtatsapiinin kanssa.
- Yhteisvaikutustutkimuksissa ei ole osoitettu merkityksellisiä farmakokineettisiä vaikutuksia mirtatsapiinin samanaikaisessa käytössä paroksetiin, amitriptyliinin, risperidonin tai litiumin kanssa.

### Pediatriset potilaat

Yhteisvaikutuksia on tutkittu vain aikuisille tehdyissä tutkimuksissa.

## 4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

### Raskaus

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

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

Varovaisuutta on noudatettava määrättäessä valmistetta raskaana oleville naisille. Jos Mirtazapin Krka -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 Krka -hoito, tulee huolellisesti arvioida rintaruokinnan hyöty lapselle ja Mirtazapin Krka -hoidon hyöty äidille.

### Hedelmällisyys

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

## 4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Mirtazapin Krka -valmisteella on vähäinen tai kohtalainen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Mirtazapin Krka 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

Masennuspotilailla on useita itse sairauteen liittyviä oireita. Tämän vuoksi on toisinaan vaikea tunnistaa, mitkä oireet johtuvat sairaudesta ja mitkä Mirtazapin Krka -lääkityksestä.

### Turvallisuusprofiilin yhteenveto

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

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

### Haittavaikutustaulukko

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

Näiden tutkimusten jatkotutkimukset on jätetty analyyseistä pois vertailukelpoisuuden säilyttämiseksi lumekontrolloituun hoitoon nähden.

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

**Taulukko 1. Mirtatsapiinin haittavaikutukset**

| Elinjärjestelmä                        | Hyvin yleinen<br>( $\geq 1/10$ )  | Yleinen<br>( $\geq 1/100$ ,<br>< $1/10$ )  | Melko harvinainen<br>( $\geq 1/1\ 000$ ,<br>< $1/100$ )  | Harvinainen<br>( $\geq 1/10\ 000$ ,<br>< $1/1\ 000$ ) | Frekvenssi tuntematon  |
|--|---|--|--|---|--|
| <i>Veri ja imukudos</i>                |   |  |  |   | Luuydindepressio (granulosytopenia, agranulosytoosi, aplastinen anemia, trombosytopenia) Eosinofilia                               |
| <i>Umpieritys</i>                      |   |  |  |   | Antidiureettisen hormonin epäasianmukainen erittyminen Hyperprolaktinemia (ja siihen liittyvät oireet galaktorrea ja gynekomastia) |
| <i>Aineenvaihdunta ja ravitseminen</i> | Painon nousu <sup>1</sup><br>Ruokahalun lisääntyminen <sup>1</sup>              |  |  |   | Hyponatremia   |
| <i>Psyykkiset häiriöt</i>              |   | Epänormaalit unet<br>Sekavuus<br>Ahdistuneisuus <sup>2,5</sup><br>Unettomuus <sup>3,5</sup>        | Painajaiset <sup>2</sup><br>Mania<br>Agitaatio <sup>2</sup><br>Hallusinaatiot<br>Psykomotorinen levottomuus (mukaan lukien akatisia, hyperkinesia) | Aggressiivisuus                                       | Itsemurha-ajatukset <sup>6</sup><br>Itsemurhakäyttäytyminen <sup>6</sup><br>Unissakävely   |
| <i>Hermosto</i>                        | Uneliaisuus <sup>1,4</sup><br>Sedaatio <sup>1,4</sup><br>Päänsärky <sup>2</sup> | Horros <sup>1</sup><br>Heitehuimaus<br>Vapina<br>Amnesia <sup>7</sup>                              | Parestesia <sup>2</sup><br>Levottomat jalat<br>Synkopee  | Myoklonus   | Kouristukset (kohtaukset)<br>Serotoniini-oireyhtymä<br>Suun harhatuntemukset<br>Puheen häiriöt                                     |
| <i>Verisuonisto</i>                    |   | Ortostaattinen hypotensio  | Hypotensio <sup>2</sup>  |   |  |
| <i>Ruoansulatus-elimistö</i>           | Suun kuivuminen   | Pahoinvointi <sup>3</sup><br>Ripuli <sup>2</sup><br>Oksentelu <sup>2</sup><br>Ummetus <sup>1</sup> | Suun heikentynyt tunto   | Pankreatiitti   | Suun turvotus<br>Lisääntynyt syljeneritys  |
| <i>Maksa ja sappi</i>                  |   |  |  | Seerumin  |  |

|   |  |  |  |                                     |  |
|---|--|--|--|-------------------------------------|--|
|   |  |  |  | transaminaasi-aktiivisuuksien nousu |  |
| <b><i>Iho ja ihonalainen kudος</i></b>                      |  | Eksanteema <sup>2</sup>                          |  |                                     | Stevens–Johnsonin oireyhtymä<br>Rakkula-ihottuma<br>Erythema multiforme<br>Toksinen epidermaalinen nekrolyysi<br>Yleisoireinen eosinofiilinen oireyhtymä (DRESS) |
| <b><i>Luusto, lihakset ja sidekudos</i></b>                 |  | Nivelkipu<br>Lihaskipu<br>Selkäkipu <sup>1</sup> |  |                                     | Rabdomyolyyysi   |
| <b><i>Munuaiset ja virtsatiet</i></b>                       |  |  |  |                                     | Virtsaumpi   |
| <b><i>Sukupuolielimet ja rinnat</i></b>                     |  |  |  |                                     | Priapismi  |
| <b><i>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</i></b> |  | Perifeerinen turvotus <sup>1</sup><br>Väsymys    |  |                                     | Yleistynyt turvotus<br>Paikallinen turvotus  |
| <b><i>Tutkimukset</i></b>                                   |  |  |  |                                     | Kreatiini-kinaasin nousu   |

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

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

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

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

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

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

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

Kliinisten tutkimusten laboratoriotesteissä havaittiin ohimeneviä transaminaasi- ja gamma-glutamylitransferaasiarvojen kohoamista (kuitenkaan näitä haittavaikutuksia ei ole raportoitu tilastollisesti merkitsevästi useammin mirtatsapiinilääkityksen aikana kuin lumelääkkeen aikana).

#### *Pediatriset potilaat*

Kliinisissä tutkimuksissa lapsilla havaittiin seuraavia haittavaikutuksia yleisesti: painon nousu, urtikaria ja hypertriglyseridemia (ks. myös kohta 5.1).

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

www-sivusto: www.fimea.fi  
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea  
Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri  
PL 55  
00034 FIMEA

## 4.9 Yliannostus

### Oireet

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

### Hoito

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

### Pediatriset potilaat

Lapsia on hoidettava yliannostustapauksissa samojen periaatteiden mukaan kuin aikuispotilaita.

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: muut masennuslääkkeet, ATC-koodi: N06AX11

#### Vaikutusmekanismi/farmakodynaamiset vaikutukset

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

#### Kliininen teho ja turvallisuus

Mirtatsapiinin histamiini H<sub>1</sub>-antagonistiaktiivisuus liittyy mirtatsapiinin sedatiivisiin ominaisuuksiin. Mirtatsapiinilla ei käytännöllisesti katsoen ole antikolinergistä aktiivisuutta eikä, terapeuttisina annoksina käytettynä, käytännöllisesti katsoen vaikutuksia kardiovaskulaarijärjestelmään.

Mirtatsapiinin vaikutusta QTc-aikaan arvioitiin satunnaistetussa, lume- ja moksifloksasiinikontrolloidussa kliinisessä tutkimuksessa, johon osallistui 54 tervettä vapaaehtoista käyttäen tavanomaista 45 mg:n annosta ja supraterapeutista 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, jossa 7–18-vuotiaat vaikeaa masennusta sairastavat (n = 259) lapset käyttivät neljän ensimmäisen viikon ajan joustavaa annostusta (15–45 mg mirtatsapiinia), minkä jälkeen siirryttiin neljän viikon ajaksi kiinteän annostuksen (15 mg, 30 mg tai 45 mg mirtatsapiinia) käyttöön, ei osoitettu merkittäviä eroja

mirtatsapiiniin ja lumelääkkeen välillä ensisijaisen ja kaikkien toissijaisten päätetapahtumien osalta. Huomattavaa painon nousua ( $\geq 7\%$ ) havaittiin 48,8 %:lla mirtatsapiinihoitoa saaneista tutkimuspotilaista verrattuna 5,7 %:iin lumelääkeryhmässä. Myös urtikariaa (11,8 % vs. 6,8 %) ja hypertriglyseridemiaa (2,9 % vs. 0 %) havaittiin yleisesti.

## 5.2 Farmakokineetiikka

### Imeytyminen

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

### Jakautuminen

Mirtatsapiinista noin 85 % sitoutuu plasman proteiineihin.

### Biotransformaatio

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

### Eliminaatio

Mirtatsapiini metaboloituu tehokkaasti ja eliminoituu virtsan ja ulosteen välityksellä muutamassa päivässä. Keskimääräinen eliminaation puoliintumisaika on 20–40 tuntia. Satunnaisesti on todettu pitempiä puoliintumisaikoja aina 65 tuntiin asti, ja lyhyempiä puoliintumisaikoja on havaittu nuorilla miehillä. Eliminaation puoliintumisaika on riittävä kerran päivässä tapahtuvan lääkkeen annosteluun. Vakaan tilan pitoisuus saavutetaan 3–4 vuorokaudessa, minkä jälkeen ei enää tapahdu kumuloitumista.

### Lineaarisuus/ei-lineaarisuus

Suosittelujen annosten rajoissa mirtatsapiiniin farmakokineetiikka on lineaarinen.

### Erytisryhmät

Munuaisten tai maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden mirtatsapiiniin 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

Tabletoidin:

Laktoosimonohydraatti  
Selluloosajauhe  
Natriumtärkkelysglykolaatti  
Esigelatinoitu maissitärkkelys  
Piidioksidi, kolloidinen, vedetön  
Magnesiumstearaatti

Kalvopäällyste:

15 mg:

Hypromelloosi  
Titaanidioksidi (E171)  
Rautaoksidi, keltainen (E172)  
Talkki  
Makrogoli 6000

30 mg:

Hypromelloosi  
Titaanidioksidi (E171)  
Rautaoksidi, keltainen (E172)  
Rautaoksidi, punainen (E172)  
Talkki  
Makrogoli 6000

45 mg:

Hypromelloosi  
Titaanidioksidi (E171)  
Talkki  
Makrogoli 6000

## **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

## **6.3 Kesto aika**

5 vuotta

## **6.4 Säilytys**

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

## **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koot**

Valkoinen PVC/PVDC/alumiini läpipainopakkaus.

*15 mg:* 6, 10, 14, 20, 28, 30, 48, 50, 56, 60, 70, 90, 100, 200, 250, 300, 500, 100x1 kalvopäällysteistä tablettia.

*30 mg:* 10, 14, 18, 20, 28, 30, 48, 50, 56, 60, 70, 90, 96, 100, 200, 250, 300, 500, 100x1 kalvopäällysteistä tablettia.

*45 mg:* 10, 14, 18, 20, 28, 30, 48, 50, 56, 60, 70, 90, 96, 100, 200, 250, 300, 500, 100x1 kalvopäällysteistä tablettia.

Pakkaus koot 200, 250, 300 ja 500 ovat sairaalakäyttöön.

Muovipurkit, HD-polyeteeniä (HDPE).

15 mg: 300 kalvopäällysteistä tablettia  
30 mg: 250, 500 kalvopäällysteistä tablettia  
45 mg: 250 kalvopäällysteistä tablettia

Kaikkia pakkauskojoja ei välttämättä ole myynnissä.

## **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle**

Ei erityisvaatimuksia.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

KRKA Sverige AB, Göta Ark 175, 118 72 Tukholma, Ruotsi

## **8. MYYNTILUVAN NUMEROT**

15 mg: 17718  
30 mg: 17719  
45 mg: 17720

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

Myyntiluvan myöntämispäivämäärä: 26.09.2003  
Myyntiluvan uudistamispäivämäärä: 26.09.2008

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

22.11.2021

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimean verkkosivuilla [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi).

## PRODUKTRESUMÉ

### 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Mirtazapin Krka 15 mg filmdragerade tabletter  
Mirtazapin Krka 30 mg filmdragerade tabletter  
Mirtazapin Krka 45 mg filmdragerade tabletter

### 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje tablett innehåller 15 mg, 30 mg eller 45 mg mirtazapin (som hemihydrat).

Hjälpämne med känd effekt:

|        | 15 mg tablett | 30 mg tablett | 45 mg tablett |
|--------|---------------|---------------|---------------|
| laktos | 60,28 mg      | 120,56 mg     | 180,84 mg     |

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

### 3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett

15 mg: oval, svagt bikonvex, gulbrun filmdragerad tablett med brytskåra på den ena sidan.  
30 mg: oval, bikonvex, orangebrun filmdragerad tablett med brytskåra på den ena sidan.  
45 mg: oval, bikonvex, vit filmdragerad tablett.

### 4. KLINISKA UPPGIFTER

#### 4.1 Terapeutiska indikationer

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

#### 4.2 Dosering och administreringsätt

##### Dosering

##### Vuxna

Den effektiva dygnsdosen ligger vanligtvis mellan 15 och 45 mg; startdosen är 15 till 30 mg. Effekten av mirtazapin kommer vanligtvis efter 1-2 veckors behandling. Behandlingen bör ge ett positivt resultat inom 2-4 veckors terapi med adekvat dos. Om svaret inte är tillräckligt kan dosen höjas upp till maximal dos. Om man inte har klinisk effekt inom ytterligare 2-4 veckor ska behandlingen avbrytas.

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

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

##### Äldre

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

#### Nedsatt njurfunktion

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

#### Nedsatt leverfunktion

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

#### *Pediatrik population*

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

#### Administreringssätt

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

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

Mirtazapin Krka tabletter är tillgängliga i tre styrkor, 15 mg, 30 mg och 45 mg för att underlätta korrekt dosering.

### **4.3 Kontraindikationer**

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

### **4.4 Varningar och försiktighet**

#### Pediatrik population

Mirtazapin Krka skall inte användas vid behandling av barn och ungdomar under 18 år. I kliniska studier förekom självmordsrelaterat beteende (självmordsförsök och självmordstankar) och fientlighet (främst aggression, trots och ilska) mer frekvent hos barn och ungdomar som behandlades med antidepressiva läkemedel än hos dem som behandlades med placebo. Om man på grundval av kliniska behov ändå beslutar att behandla en patient under 18 år, skall 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 suicidtankar, självsador och suicid (suicidrelaterade händelser). Denna risk kvarstår tills signifikant förbättring inträtt. Eftersom förbättring kan utebli under de första behandlingsveckorna, eller uppträder ännu senare, bör patienten följas noggrant till dess förbättring sker. Det är en generell klinisk erfarenhet att suicidrisken kan öka under de tidiga förbättringsfaserna.

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

Patienter som behandlas med antidepressiva läkemedel, och speciellt sådana som har en hög risk för suicidalt beteende, skall följas noga i de tidiga faserna av behandlingen och vid dosförändringar.

Patienter (och vårdgivare) bör uppmanas att vara observanta på tecken till klinisk försämring, suicidalt beteende/suicidtankar eller andra beteendeförändringar och att omgående kontakta läkare om sådana tecken uppkommer.

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

### Benmärgsdepression

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

### Ikterus

Behandlingen ska avbrytas om ikterus uppträder.

### Tillstånd som kräver övervakning

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

- epilepsi eller organiskt hjärnsyndrom: Även om den kliniska erfarenheten indikerar att epileptiska kramper är sällsynta vid behandling med mirtazapin, ska Mirtazapin Krka 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.
- nedsatt leverfunktion: Efter en oral engångsdos på 15 mg mirtazapin minskade clearance för mirtazapin med ca 35 % hos patienter med mild till måttligt nedsatt leverfunktion jämfört med patienter med normal leverfunktion. Medelkoncentrationen av mirtazapin i plasma var förhöjd med ca 55 %.
- nedsatt njurfunktion: 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 ca 30 % respektive 50 % lägre jämfört med friska individer. Medelkoncentrationen av mirtazapin i plasma var ca 55 % respektive 115 % högre. Man fann ingen signifikant skillnad hos patienter med svagt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance < 80 ml/min) jämfört med kontrollgruppen.
- hjärtsjukdom såsom överledningsrubbnings, angina pectoris och nyligen genomgången hjärtinfarkt, då man ska vidta sedvanliga försiktighetsåtgärder och vara noggrann vid samtidig medicinering.
- lågt blodtryck.
- diabetes mellitus: Hos patienter med diabetes kan antidepressiva påverka den glykemiska kontrollen. 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 sättas ut om en patient överförs i manisk fas.
- Även om Mirtazapin Krka inte är beroendeframkallande visar biverkningsuppföljning att ett abrupt utsättande efter långtidsbehandling ibland kan ge utsättningsproblem. Majoriteten av utsättningsymtomen är milda och övergående. Bland de utsättningsymtom som har rapporterats är yrsel, agitation, ångest, huvudvärk och illamående de som rapporterats mest frekvent. Även om de har rapporterats som utsättningsymtom ska man vara medveten om att dessa symtom kan vara relaterade till grundsjukdomen. Som det framgår av avsnitt 4.2 rekommenderas att man sätter ut mirtazapin gradvis.

- Man ska iakttä försiktighet till patienter med miktionsproblem såsom prostatahypertrofi och till patienter med akut glaukom med trång kammarvinkel och ökat intraokulärt tryck (även om det är liten risk att det ska uppstå problem med Mirtazapin Krka eftersom den antikolinerga aktiviteten är låg).
- Akatisi/psykomotorisk oro: Användning av antidepressiva har associerats med utveckling av akatisi, som kännetecknas av en obehaglig eller störande rastlöshet och behov av att röra på sig ofta tillsammans med svårigheter att sitta eller stå stilla. Det uppträder oftast under de första behandlingsveckorna. Hos patienter som utvecklar dessa symtom kan en höjning av dosen vara skadlig.
- Fall av QT-förlängning, Torsade de pointes, ventrikulär takykardi, och plötslig död, har rapporterats efter godkännandet för försäljning av mirtazapin. Majoriteten av rapporterna förekom i samband med överdosering eller hos patienter med andra riskfaktorer för QT-förlängning, inklusive samtidig användning av QTc-förlängande läkemedel (se avsnitt 4.5 och avsnitt 4.9). Försiktighet bör iakttas när Mirtazapin Krka förskrivs till patienter med känd kardiovaskulär sjukdom eller hereditet för QT-förlängning, och vid samtidig användning av andra läkemedel som anses förlänga QTc-intervallet.

#### Allvarliga hudbiverkningar

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

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

#### Hyponatremi

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

#### Serotoninsyndrom

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

#### Äldre patienter

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

#### Laktos

Detta läkemedel innehåller 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 dosenheter, dvs. 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).
- I likhet med SSRI-preparat, kan samtidig administrering av andra serotonerga substanser (L-tryptofan, triptaner, buprenorfin, tramadol, linezolid, metylenblått, SSRI-preparat, venlafaxin, litium och preparat med johannesört – *Hypericum perforatum*) leda till serotonineffekter (serotoninsyndrom, se avsnitt 4.4). Försiktighet bör iaktas och en noggrann klinisk uppföljning krävs när dessa aktiva substanser kombineras med mirtazapin.
- Mirtazapin kan potentiella de sederande egenskaperna hos bensodiazepiner och andra sedativa (de flesta antipsykosmedlen, antihistamin H<sub>1</sub>-antagonister, opiater). Man ska därför iaktta försiktighet när dessa läkemedel förskrivs samtidigt med mirtazapin.
- Mirtazapin kan potentiella den centralnervösa dämpande effekten av alkohol. Man ska därför avråda patienterna från att samtidigt använda alkoholhaltiga drycker.
- Mirtazapin i doser om 30 mg dagligen gav en liten men statistiskt signifikant ökning av INR (international normalized ratio) hos patienter som behandlades med warfarin. Eftersom man inte kan utesluta en större effekt av mirtazapin vid högre doser är det lämpligt att monitorera INR vid samtidig behandling med warfarin och mirtazapin.
- Risken för QT-förlängning och/eller kammararytmier (t.ex. *Torsade de pointes*) kan öka vid samtidig användning av läkemedel som förlänger QTc-intervallet (t.ex. vissa antipsykotiska läkemedel och antibiotika).

### *Farmakokinetiska interaktioner*

- Karbamazepin och fenytoin, CYP3A4-inducerare, ökar clearance för mirtazapin ungefär tvåfaldigt, vilket resulterar i en minskning av medelkoncentrationen i plasma av mirtazapin med 60 % respektive 45 %. När karbamazepin eller en annan inducerare av levermetabolismen (t.ex. rifampicin) ges samtidigt med mirtazapin kan det bli nödvändigt att höja dosen mirtazapin. Om liknande behandling avslutas kan man behöva sänka mirtazapindosen.
- Samtidig administrering av en potent CYP3A4-hämmare, ketokonazol, ökade peak plasmanivån och AUC för mirtazapin med ca 40 % respektive 50 %.
- När cimetidin (en svag hämmare av CYP1A2, CYP2D6 och CYP3A4) ges samtidigt med mirtazapin kan medelplasmakoncentrationen av mirtazapin öka med mer än 50 %. Man ska iaktta försiktighet och dosen kan behöva minskas om mirtazapin ges samtidigt som en potent hämmare av CYP3A4, HIV-proteashämmare, azol-antimykotika, erytromycin, cimetidin eller nefazodon.
- Interaktionsstudier har inte visat några relevanta farmakokinetiska effekter vid samtidig behandling med mirtazapin och paroxetin, amitriptylin, risperidon eller litium.

### Pediatrik population

Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

## **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

### Graviditet

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

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

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

### Amning

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

### Fertilitet

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

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

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

## **4.8 Biverkningar**

Depressiva 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 Krka.

### Sammanfattning av säkerhetsprofilen

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

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

### Biverkningstabell

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

För att kunna bibehålla jämförelsen med placebo har uppföljningsstudier av dessa exkluderats.

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

**Tabell 1. Biverkningar med 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) | Okänd frekvens   |
|--------------------------------|-------------------------|---------------------------|-------------------------------------|-----------------------------------|--|
| <i>Blodet och lymfsystemet</i> |                         |                           |                                     |                                   | ▪ Benmärgsdepression (granulocytopeni, agranulocytos, aplastisk anemi, |

| <b>Organsystem</b>                        | <b>Mycket vanliga (≥ 1/10)</b>   | <b>Vanliga (≥ 1/100, &lt; 1/10)</b>  | <b>Mindre vanliga (≥ 1/1 000, &lt; 1/100)</b>  | <b>Sällsynta (≥ 1/10 000, &lt; 1/1 000)</b>  | <b>Okänd frekvens</b>  |
|---|--|--|--|--|--|
|   |  |  |  |  | trombocytopeni) <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Eosinofili</li> </ul>   |
| <b>Endokrina systemet</b>                 |  |  |  |  | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Felaktig sekretion av antidiuretiskt hormon</li> <li>▪ Hyperprolaktinemi (och relaterade symtomen galaktorré och gynecomasti)</li> </ul>  |
| <b>Metabolism och nutrition</b>           | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Viktökning<sup>1</sup></li> <li>▪ Ökad aptit<sup>1</sup></li> </ul>                                   |  |  |  | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Hyponatremi</li> </ul>  |
| <b>Psykiska störningar</b>                |  | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Livliga drömmar</li> <li>▪ Förvirring</li> <li>▪ Ångest<sup>2,5</sup></li> <li>▪ Insomnia<sup>3,5</sup></li> </ul>                    | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Mar-drömmar<sup>2</sup></li> <li>▪ Mani</li> <li>▪ Agitation<sup>2</sup></li> <li>▪ Hallucinationer</li> <li>▪ Psyko-motorisk oro (inkl. akatisi, hyperkinesi)</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Aggression</li> </ul>                     | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Suicidtankar<sup>6</sup></li> <li>▪ Suicidalt beteende<sup>6</sup></li> <li>▪ Somnambulism</li> </ul>   |
| <b>Centrala och perifera nervsystemet</b> | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Trötthet<sup>1, 4</sup></li> <li>▪ Sederig<sup>1, 4</sup></li> <li>▪ Huvudvärk<sup>2</sup></li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Letargi<sup>1</sup></li> <li>▪ Yrsel</li> <li>▪ Tremor</li> <li>▪ Amnesi<sup>7</sup></li> </ul>                                       | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Paraesthesi<sup>2</sup></li> <li>▪ Restless legs</li> <li>▪ Synkope</li> </ul>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Myoklonus</li> </ul>                      | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Kramper (anfall)</li> <li>▪ Serotoninsyndrom</li> <li>▪ Oral parestesi</li> <li>▪ Dysartri</li> </ul>   |
| <b>Blodkärll</b>                          |  | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Ortostatisk hypotension</li> </ul>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Hypotension<sup>2</sup></li> </ul>  |  |  |
| <b>Magtarmkanalen</b>                     | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Muntorrhet</li> </ul>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Illamående<sup>3</sup></li> <li>▪ Diarre<sup>2</sup></li> <li>▪ Kräkningar<sup>2</sup></li> <li>▪ Förstoppning<sup>1</sup></li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Oral hypestesi</li> </ul>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Pankreatit</li> </ul>                     | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Ödem i munnen</li> <li>▪ Ökad salivavsöndring</li> </ul>  |
| <b>Lever och gallvägar</b>                |  |  |  | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Förhöjda transaminaser i serum</li> </ul> |  |
| <b>Hud och subkutan vävnad</b>            |  | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Exantem<sup>2</sup></li> </ul>  |  |  | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Stevens-Johnsons syndrom</li> <li>▪ Bullös dermatit</li> <li>▪ Erythema multiforme</li> <li>▪ Toxisk epidermal nekrolys</li> <li>▪ Läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom</li> </ul> |

| Organsystem  | Mycket vanliga (≥ 1/10) | Vanliga (≥ 1/100, < 1/10)   | Mindre vanliga (≥ 1/1 000, < 1/100) | Sällsynta (≥ 1/10 000, < 1/1 000) | Okänd frekvens  |
|--|-------------------------|---|-------------------------------------|-----------------------------------|---|
|  |                         |   |                                     |                                   | (DRESS)   |
| <i>Muskulo-skeletala systemet och bindväv</i>                      |                         | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Artralgi</li> <li>▪ Myalgi</li> <li>▪ Ryggont<sup>1</sup></li> </ul> |                                     |                                   | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Rabdomyolys</li> </ul>                             |
| <i>Njurar och urinvägar</i>  |                         |   |                                     |                                   | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Urinretention</li> </ul>                           |
| <i>Reproduktionsorgan och bröstkörtel</i>                          |                         |   |                                     |                                   | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Priapism</li> </ul>                                |
| <i>Allmänna symtom och/eller symtom vid administrationsstället</i> |                         | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Perifera ödem<sup>1</sup></li> <li>▪ Utmattning</li> </ul>           |                                     |                                   | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Ödem, generella</li> <li>▪ Ödem, lokala</li> </ul> |
| <i>Undersökningar</i>  |                         |   |                                     |                                   | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Ökad mängd kreatinkinas</li> </ul>                 |

11111<sup>1</sup> I kliniska studier har dessa biverkningar förekommit statistiskt signifikant mer frekvent vid behandling med mirtazapin än med placebo.

<sup>222</sup> I kliniska studier har dessa biverkningar förekommit mer frekvent vid behandling med placebo än med mirtazapin, däremot inte statistiskt signifikant mer frekvent.

<sup>33</sup> I kliniska studier har dessa biverkningar förekommit statistiskt signifikant mer frekvent vid behandling med placebo än med mirtazapin.

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

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

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

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

I laboratorieutvärderingar i de kliniska studierna har man observerat 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 vanliga biverkningar observerades i kliniska prövningar på barn: viktökning, urtikaria och hypertriglyceridemi (se även avsnitt 5.1).

#### Rapportering av misstänkta biverkningar

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

Webbplats: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)  
 Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea  
 Biverkningsregistret  
 PB 55  
 00034 FIMEA

## 4.9 Överdoser

### Symtom

Klinisk erfarenhet angående överdosering med enbart mirtazapin indikerar att symtomen vanligen är milda. Påverkan av centrala nervsystemet med förvirring och långvarig sedering har rapporterats tillsammans med takykardi och mild hyper- eller hypotension. Dock finns risk för allvarligare förlopp (även fatala) med doser som är betydligt högre än de terapeutiska, speciellt vid kombinerad överdosering. I dessa fall har också QT-förlängning och Torsade de pointes rapporterats.

### Behandling

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

### Pediatrik population

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

## **5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiska egenskaper**

Farmakoterapeutisk grupp: övriga antidepressiva medel, ATC-kod: N06AX11

#### Verkningsmekanism/farmakodynamisk effekt

Mirtazapin är en centralt verkande presynaptisk  $\alpha_2$ -antagonist, som ökar den centrala noradrenerga och serotonerga neurotransmissionen. Ökningen av den serotonerga neurotransmissionen medieras specifikt via 5-HT<sub>1</sub>-receptorer på grund av att 5-HT<sub>2</sub>- och 5-HT<sub>3</sub>-receptorer blockeras av mirtazapin. Båda enantiomererna av mirtazapin antas bidra till den antidepressiva effekten. S(+) enantiomeren genom att blockera  $\alpha_2$  och 5-HT<sub>2</sub> receptorer och R(-) enantiomeren genom att blockera 5-HT<sub>3</sub> receptorer.

#### Klinisk effekt och säkerhet

Den histamin H<sub>1</sub>-antagonistiska effekten av mirtazapin är kopplad till de sedativa egenskaperna. Mirtazapin saknar i praktiken antikolinerg aktivitet och har i terapeutiska doser praktiskt taget ingen effekt på det kardiovaskulära systemet.

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

#### *Pediatrik population,*

Två randomiserade, dubbel-blinda, placebo-kontrollerade prövningar på barn mellan 7 och 18 år med egentlig depressiv störning (n = 259) med en anpassad dos under de första 4 veckorna (15-45 mg mirtazapin) följt av en fast dos (15, 30 eller 45 mg mirtazapin) under ytterligare 4 veckor, kunde inte påvisa signifikanta skillnader mellan mirtazapin och placebo för den primära och alla sekundära endpoints. Signifikant viktökning ( $\geq 7\%$ ) observerades hos 48,8 % av de mirtazapinbehandlade försökspersonerna jämfört med 5,7 % i placebo-armen. Urtikaria (11,8 % vs. 6,8 %) och hypertriglyceridemi (2,9 % vs. 0 %) var också vanligt förekommande.

### **5.2 Farmakokinetiska egenskaper**

#### Absorption

Efter oral administrering Mirtazapin Krka, absorberas den aktiva substansen, mirtazapin, snabbt och väl (biotillgänglighet  $\approx 50\%$ ), och når maximal plasmakoncentration efter cirka 2 timmar. Intag av föda påverkar inte farmakokinetiken för mirtazapin.

### Distribution

Bindningen av mirtazapin till plasmaproteiner är cirka 85 %.

### Metabolism

De viktigaste vägarna för biotransformationen är demetylering och oxidation, följt av konjugering. *In vitro*-data från humana levermikrosomer indikerar att cytokrom P450-enzymerna CYP2D6 och CYP1A2 är involverade i bildningen av 8-hydroxymetaboliten av mirtazapin, medan CYP3A4 anses vara ansvarig för bildandet av N-demetyl och N-oxidmetaboliterna. Demetylmetylmetaboliten är farmakologiskt aktiv och verkar ha samma farmakokinetiska profil som modersubstansen.

### Elimination

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

### Linjäritet/icke-linjäritet

Mirtazapin har linjär farmakokinetik inom det rekommenderade dos intervallet.

### Särskilda populationer

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

## **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

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

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

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

#### Tablettkärna:

Laktosmonohydrat

Cellulospulver

Natriumstärkelseglykolat

Pregelatiniserad majsstärkelse

Kolloidal vattenfri kiseldioxid

Magnesiumstearat

#### Filmdragering:

15 mg:

Hypromellos

Titandioxid (E171)

Gul järnoxid (E172)

Talk

Makrogol 6000

30 mg:

Hypromellos  
Titandioxid (E171)  
Gul järnoxid (E172)  
Röd järnoxid (E172)  
Talk  
Makrogol 6000

45 mg:

Hypromellos  
Titandioxid (E171)  
Talk  
Makrogol 6000

## **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

## **6.3 Hållbarhet**

5 år

## **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

## **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

Vit PVC/PVDC/aluminium blister.

*15 mg:* 6, 10, 14, 20, 28, 30, 48, 50, 56, 60, 70, 90, 100, 200, 250, 300, 500, 100x1 filmdragerade tabletter.

*30 mg:* 10, 14, 18, 20, 28, 30, 48, 50, 56, 60, 70, 90, 96, 100, 200, 250, 300, 500, 100x1 filmdragerade tabletter.

*45 mg:* 10, 14, 18, 20, 28, 30, 48, 50, 56, 60, 70, 90, 96, 100, 200, 250, 300, 500, 100x1 filmdragerade tabletter.

Förpackningsstorlekar på 200, 250, 300 och 500 är för sjukhusbruk.

Plastburk, polyeten (HDPE).

*15 mg:* 300 filmdragerade tabletter

*30 mg:* 250, 500 filmdragerade tabletter

*45 mg:* 250 filmdragerade tabletter

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

## **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion**

Inga särskilda anvisningar.

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

KRKA Sverige AB, Göta Ark 175, 118 72 Stockholm/Sverige

**8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Tabletter 15 mg: 17718

Tabletter 30 mg: 17719

Tabletter 45 mg: 17720

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

Datum för det första godkännandet: 26.09.2003

Datum för den senaste förnyelsen: 26.09.2008

**10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

22.11.2021

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Fimeas webbplats [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi).