

Mirtazapin Krka

M R F**KRKA**

Filmdragerad tablett 30 mg

(Oval, svagt bikonvex, gulbrun med brytskåra på ena sidan)

Antidepressiva medel

Aktiv substans:

Mirtazapin

ATC-kod:

N06AX11

Läkemedel från KRKA omfattas av Läkemedelsförsäkringen.

Texten nedan gäller för:

Mirtazapin Krka filmdragerad tablett 15 mg, 30 mg och 45 mg**FASS-text:** *Denna text är avsedd för vårdpersonal.**Texten är baserad på produktresumé: 2016-06-16.*

Indikationer

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

Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne.

Samtidig behandling med monoaminoxidashämmare (MAO).

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 gradvis för att undvika utsättningsymtom.

Äldre

Den rekommenderade dosen är densamma som till vuxna. Hos äldre ska dosen höjas sakta 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.

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.

Pediatrik population

Mirtazapin Krka skall inte användas till barn och ungdomar under 18 år eftersom effekt inte har påvisats i två kliniska korttidsstudier och på grund av säkerhetsmässiga skäl.

Administreringsätt

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.

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. 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, i enlighet med god patienthantering, för att minska risken för överdos.

Benmärgsdepression

Benmärgssuppression, 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 fatala fallen har framför allt rört patienter över 65 år. Läkaren ska därför vara uppmärksam på symtom som; feber, halsont, stomatit eller andra tecken på infektion; om sådana symtom uppträder ska behandlingen avbrytas och blodstatus undersökas.

Ikterus

Behandlingen ska avbrytas om ikterus uppträder.

Tillstånd som kräver övervakning

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

- epilepsi eller organiskt hjärnsyndrom: Även om den kliniska erfarenheten indikerar att epileptiska kramper är sällsynta vid behandling med mirtazapin, ska mirtazapin 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 \leq 10 ml/min) nedsatt njurfunktion var clearance för mirtazapin 30 % respektive 50 % lägre jämfört med friska individer. Medelkoncentrationen av mirtazapin i plasma var ca 55 % respektive 115 % högre. Man fann ingen signifikant skillnad hos patienter med svagt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance < 80 ml/min) jämfört med kontrollgruppen.
- hjärtsjukdom såsom överledningsrubbningar, angina pectoris och nyligen genomgången infarkt, då man ska vidta sedvanliga försiktighetsåtgärder och vara noggrann vid 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; paranoida 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 inte är beroendeframkallande visar biverkningsuppföljning att ett abrupt utsättande efter långtidsbehandling ibland kan ge utsättningsproblem. Majoriteten av utsättningssymtomen är milda och övergående. Bland de utsättningssymtom 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. Det rekommenderas att man sätter ut mirtazapin gradvis.
- Man ska iaktta 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 eftersom den antikolinerga aktiviteten är låg).
- Akatysi/psykomotorisk oro: Användning av antidepressiva har associerats med utveckling av akatysi, 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. 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 QT-intervallet.

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. 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 övervakning krävs när dessa aktiva substanser kombineras med mirtazapin. Behandling med mirtazapin ska avbrytas om detta inträffar och stödjande

symtomatisk behandling ska påbörjas. Biverkningsuppföljningen visar att serotonin syndrom är sällsynt hos patienter som enbart behandlats med mirtazapin.

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 glukosgalaktosmalabsorption.

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.
I likhet med SSRI-preparat, kan samtidig administrering av andra serotonerga substanser (L-tryptofan, triptaner, tramadol, linezolid,
- Mirtazapin kan potentiera de sederande egenskaperna hos bensodiazepiner och andra sedativa (de flesta

antipsykosmedlen, antihistamin H1-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 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.

Graviditet

Kategori C.

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. 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 iakttas vid förskrivning till gravida kvinnor. Om Mirtazapin Krka används fram till, eller i nära anslutning till

förlossning, rekommenderas postnatal uppföljning av det nyfödda barnet för att bedöma eventuella utsättningsymtom.

Amning

Grupp IVb.

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.

Trots att det i djurstudier har visats att endast små kvantiteter mirtazapin utsöndras i bröstmjölk, rekommenderas inte mirtazapin vid amning. Data för människa finns inte tillgängliga.

Fertilitet

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

Trafik

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.

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.

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

Alla randomiserade placebokontrollerade studier med patienter (inklusive studier på 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 vanlig ($\geq 1/10$)	Vanlig ($\geq 1/100$ till $< 1/10$)	Mindre vanlig ($\geq 1/1000$ till $< 1/100$)	Sällsynt ($\geq 1/10000$ till $< 1/1000$)	Okänd frekvens
<i>Blodet och lymfsystemet</i>					<ul style="list-style-type: none"> ● Benmärgsdepression (granulocytopeni, agranulocytos, aplastisk anemi trombocytopeni) ● Eosinofili
<i>Endokrina systemet</i>					<ul style="list-style-type: none"> ● Felaktig sekretion av

Organsystem	Mycket vanlig (≥1/10)	Vanlig (≥1/100 till <1/10)	Mindre vanlig (≥1/1000 till <1/100)	Sällsynt (≥1/10000 till <1/1000)	Okänd frekvens
					antidiuretiskt hormon
Metabolism och nutrition	<ul style="list-style-type: none"> • Viktökning¹ • Ökad aptit¹ 				<ul style="list-style-type: none"> • Hyponatremi
Psykiska störningar		<ul style="list-style-type: none"> • Livliga drömmar • Förvirring • Ångest^{2,5} • Insomnia^{3,5} 	<ul style="list-style-type: none"> • Mardrömma^{r2} • Mani • Agitation² • Hallucinationer • Psykomotori 	<ul style="list-style-type: none"> • Aggression 	<ul style="list-style-type: none"> • Suicidtankar⁶ • Suicidalt beteende⁶

Organsystem	Mycket vanlig (≥1/10)	Vanlig (≥1/100 till <1/10)	Mindre vanlig (≥1/1000 till <1/100)	Sällsynt (≥1/10000 till <1/1000)	Okänd frekvens
			sk oro (inkl. akatisi, hyperkinesi)		
Centrala och perifera nervsystemet	<ul style="list-style-type: none"> • Trötthet^{1, 4} • Sederighet^{1, 4} • Huvudvärk² 	<ul style="list-style-type: none"> • Letargi¹ • Yrsel • Tremor 	<ul style="list-style-type: none"> • Paraestesi² • Restless legs • Synkope 	<ul style="list-style-type: none"> • Myoklonus 	<ul style="list-style-type: none"> • Krampor (anfall) • Serotoninsyndrom • Oralparestesi • Dysartri
Blodkärl			<ul style="list-style-type: none"> • Hypotension² 		

		<ul style="list-style-type: none"> • Ortostatisk hypotension 			
Magtarmkanalen	<ul style="list-style-type: none"> • Muntorrhet 	<ul style="list-style-type: none"> • Illamående³ • Diarre² • Kräkningar² • Förstoppning¹ 	<ul style="list-style-type: none"> • Oral hypotension 	<ul style="list-style-type: none"> • Pankreatit 	<ul style="list-style-type: none"> • Ödem i munnen • Ökad salivavsöndring
Lever och gallvägar				<ul style="list-style-type: none"> • Förhöjda transaminaserna i serum 	

Organsystem	Mycket vanlig (≥1/10)	Vanlig (≥1/100 till <1/10)	Mindre vanlig (≥1/1000 till <1/100)	Sällsynt (≥1/10000 till <1/1000)	Okänd frekvens
<i>Hud och subkutan vävnad</i>		<ul style="list-style-type: none"> • Exantem² 			<ul style="list-style-type: none"> • Stevens-Johnsons syndrom • Bullös dermatit • Erythema multiforme • Toxisk epidermal nekros
<i>Muskuloskeletala systemet och bindväv</i>		<ul style="list-style-type: none"> • Artralgi • Myalgi • Ryggont¹ 			<ul style="list-style-type: none"> • Rabdomyolys

Organsystem	Mycket vanlig (≥1/10)	Vanlig (≥1/100 till <1/10)	Mindre vanlig (≥1/1000 till <1/100)	Sällsynt (≥1/10000 till <1/1000)	Okänd frekvens
<i>Njurar och urinvägar</i>					<ul style="list-style-type: none"> • Urinretention
<i>Allmänna symtom och/eller symtom vid administrationsstället</i>		<ul style="list-style-type: none"> • Perifer a ödem¹ • Utmat tning 			<ul style="list-style-type: none"> • Somn ambuli sm
<i>Undersökningar</i>					<ul style="list-style-type: none"> • Ökad mäng d kreati nkinas

1. I kliniska studier har dessa biverkningar förekommit statistiskt signifikant mer frekvent vid behandling med mirtazapin än med placebo.

2. I kliniska studier har dessa biverkningar förekommit mer frekvent vid behandling med placebo än med mirtazapin, däremot inte statistiskt signifikant mer frekvent.
3. I kliniska studier har dessa biverkningar förekommit statistiskt signifikant mer frekvent vid behandling med placebo än med mirtazapin.
4. Obs. Dosminskning leder i allmänhet inte till mindre somnolens/sedation men kan äventyra den antidepressiva effekten.
5. 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.
6. Fall med suicidförsök och suicidalt beteende har rapporterats under behandling med mirtazapin eller kort efter att behandlingen har avslutats.

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.

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 Läkemedelsverket, www.lakemedelsverket.se. Postadress

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala

Överdoser

Symtom

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

Behandling

Vid överdosering ska symptomatisk behandling och understöd av vitala funktioner ges. 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.

Farmakodynamik

Verkningsmekanism/farmakodynamisk effekt

Mirtazapin är en centralt verkande presynaptisk α_2 -antagonist, som ökar den centrala noradrenerga och serotonerga neurotransmissionen. Ökningen av den serotonerga neurotransmissionen medieras specifikt via 5-HT₁-receptorer på grund av att 5-HT₂- och 5-HT₃-receptorer blockeras av mirtazapin. Båda enantiomererna av mirtazapin antas bidra till den antidepressiva effekten. S(+) enantiomeren genom att blockera α_2 och 5-HT₂ receptorer och R(-) enantiomeren genom att blockera 5-HT₃ receptorer.

Klinisk effekt och säkerhet

Den histamin H₁-antagonistiska effekten av mirtazapin är kopplad till de sedativa egenskaperna. Mirtazapin saknar i praktiken antikolinerg aktivitet och har i terapeutiska doser praktiskt taget ingen effekt på det kardiovaskulära systemet.

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.

Farmakokinetik

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 CYP3A anses vara ansvarig för bildandet av N-demetyl och N-oxidmetaboliterna. Demetylmetaboliten 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 dosintervallet.

Särskilda populationer

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

Prekliniska uppgifter

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

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

Innehåll

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

Förteckning över hjälpämnen:

Tablettkärna:

Laktosmonohydrat
Cellulosapulver
Natriumstärkelseglykollat
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

Blandbarhet

Ej relevant

Miljöpåverkan

Miljöinformationen för mirtazapin är framtagen av företaget MSD för Remeron®, Remeron®-S

Miljörisk: Användning av mirtazapin har bedömts medföra försumbar risk för miljöpåverkan.

Nedbrytning: Mirtazapin bryts ned långsamt i miljön.

Bioackumulering: Mirtazapin har låg potential att bioackumuleras.

Detaljerad miljöinformation

Environmental Risk Classification

Predicted Environmental Concentration (PEC)

PEC is calculated according to the following formula:

$$PEC (\mu\text{g/L}) = \frac{(A \cdot 10^9 \cdot (100 - R))}{(365 \cdot P \cdot V \cdot D \cdot 100)} = 1.5 \cdot 10^{-6} \cdot A(100 - R)$$

$$PEC = 0.17 \mu\text{g/L}$$

Where:

A = 1165 kg (total sold amount API in Sweden year 2015, data from IMS Health).

R = 0 % removal rate (worst case assumption)

P = number of inhabitants in Sweden = $9 \cdot 10^6$

V (L/day) = volume of wastewater per capita and day = 200 (ECHA default) (Ref. I)

D = factor for dilution of waste water by surface water flow = 10 (ECHA default) (Ref. I)

Predicted No Effect Concentration (PNEC)

Ecotoxicological studies

Algae (Pseudokirchneriella subcapitata) (OECD 201) (Reference XII):

NOEC (72 hr) (growth rate) = 1200 µg/L

Algae (Selenastrum capricornutum) (USFDA 4.01) (Reference II):

NOEC (14 day) (cell number) = 9700 µg/L

MIC = 19500 µg/L

Algae (Microcystic aeruginosa) (USFDA 4.01) (Reference II):

NOEC (21 day) (cell number) = 4900 µg/L

MIC = 9700 µg/L

Crustacean, water flea (Daphnia magna):

Acute toxicity

EC₅₀ 48 h (mortality) = 19500 µg/L (USFDA 4.09) (Ref. III)

Chronic toxicity

NOEC (21 day) (reproduction and growth) = 320 µg/L (OECD 211) (Ref. IV)

Fish, fathead minnow (Pimephales promelas):

Acute toxicity

EC₅₀ 96 h (mortality) = 6920 µg/L (USFDA 4.11) (Ref. V)

Chronic toxicity

NOEC (31 day) (larval survival) = 360 µg/L (OECD 210) (Ref. VI)

PNEC = 32 µg/L (320 µg/L/ 10 based on the most sensitive NOEC for the daphnia and an assessment factor (AF) of 10)

Environmental risk classification (PEC/PNEC ratio)

PEC/PNEC = .17/32 = 0.005, i.e. PEC/PNEC ≤ .1 which justifies the phrase "Use of mirtazapine has been considered to result in insignificant environmental risk".

Biotic degradation

Biodegradation Simulation Screening

Test results 4% degradation in 28 days in water (US FDA 3.11) (Ref. VII)

Biodegradation Simulation Screening

Test results 1% degradation in 28 days in sediment (US FDA 3.11) (Ref. VIII)

Sediment Transformation (OECD 308) (Ref. IX)

Half-life = 55 days in total water-sediment systems

Half-life = 6 - 7.5 days in water layer

At each sampling interval, samples from each test system were separated into water and sediment phases. The sediment was extracted once with acetonitrile: trifluoroacetic acid 99:1.0 (v:v) and once with acetonitrile:purified reagent water:trifluoroacetic

acid 80:20:1.0 (v:v:v). The sediment, with the exception of the Day 0 samples, was then extracted again with acetonitrile:purified reagent water:trifluoroacetic acid 80:20:1.0 (v:v:v) for a maximum of three extractions. The water and sediment extracts were radioassayed by liquid scintillation counting (LSC) and then analyzed by high performance liquid chromatography with radiochemical detection (HPLC/RAM) to quantify [^{14}C]ORG 3770 and any degradation products in each phase. Radioactivity in the extracted solids (sediment bound) was quantified by combustion analysis with LSC and the liquid traps for volatile gases were radioassayed by LSC.

Evidence of primary degradation was observed for [^{14}C]ORG 3770 in samples from both aerobic water/sediment test systems. One major region ($> 10\%$ AR) of radioactivity was observed in the chromatograms for the Weweantic River samples (metabolite identified as Met #4). Several minor regions of radioactivity were observed in some chromatograms for the Taunton River and Weweantic River (including metabolites identified as Met #1, #2, #3 and #5 as well as "Others"). In all cases, the peak averages each represented $< 10\%$ AR and Met #1, #2 and #5, and "Others" were not considered further. However, Met #3 (approached 10% AR) and #4 ($> 10\%$ AR) were further characterized by LC-MS.

Average material balance (as percent of applied radioactivity) ranged from 92.9 to 97.8% AR for the Taunton River throughout the 100-day study. Average material balance ranged from 93.4 to 98.2% AR for the Weweantic River throughout the 100-day study. Ultimate biodegradation was observed in the aerobic test systems to be minimal. The cumulative amount of evolved $^{14}\text{CO}_2$ was 0.2%

AR for the Taunton River and Weweantic River aerobic test systems at Day 100. The cumulative amounts of volatile organics were < 0.1% AR for the Taunton River and Weweantic River aerobic test systems at Day 100.

Abiotic degradation

Photolysis:

Half-life = 0.35 hours at pH 7 (US FDA 3.10) (Ref. X)

Justification of chosen degradation phrase:

Mirtazapine does not pass the ready biodegradation test but is inherently degradable in acclimated biological systems. The $DT_{50} \leq 120$ d for the total system, therefore the phrase "Mirtazapine is slowly degraded in the environment" was chosen.

Bioaccumulation

Bioconcentration Factor:

Steady State BCF = 201 to 239 (OECD 305). (Ref. XI)

Justification of chosen bioaccumulation phrase:

Since BCF < 500, the substance has low potential for bioaccumulation.

References

- I. ECHA, European Chemicals Agency. 2008 Guidance on information requirements and chemical safety assessment. http://guidance.echa.europa.eu/docs/guidance_document/informa
- II. Akzo Research, 1993. Effect of Mirtazapine on the Growth Rate and Standing Crop of Two Algal Species.

- III. Akzo Research, 1993. Acute Toxicity of Mirtazapine to *Daphnia magna*.
- IV. NOTOX B.V., 2012. *Daphnia magna* Reproduction Test with Org 3770 (Semi Static).
- V. Akzo Research, 1993. Acute Toxicity of Mirtazapine to *Pimephales promelas*.
- VI. NOTOX B.V., 2012. Fish Early Life Stage Toxicity Test with Org 3770 (Semi Static).
- VII. Akzo Research, 1993. Aerobic Biodegradation of Mirtazapine in Water.
- VIII. Akzo Research, 1993. Aerobic Biodegradation of Mirtazapine in Sediment.
- IX. Smithers Viscient, 2012. [14C]Org 3770: Aerobic Transformation in Aquatic Sediment Systems Based on OECD Guideline 308.
- X. Akzo Research, 1993. Aquatic Photodegradation of Mirtazapine.
- XI. NOTOX B.V., 2012. Bioconcentration Test in Bluegill with ORG 3770 (Flow-Through).
- XII. Smithers Viscient, 2014. ORG 3770: 72-hour Toxicity Test with the Freshwater Green Alga, *Pseudokirchneriella subcapitata*, Following OECD Guideline 201.

Hållbarhet, förvaring och hantering

Hållbarhet

5 år

Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

Förpackningsinformation

Filmdragerad tablett 15 mg Oval, svagt bikonvex, gulbrun med brytskåra på ena sidan

100 x 1 tablett(er) blister, 268:99, F

30 tablett(er) blister, 64:80, F

300 tablett(er) burk, 516:75, F

100 tablett(er) blister, *tillhandahålls för närvarande ej*

Filmdragerad tablett 30 mg Oval, svagt bikonvex, gulbrun med brytskåra på ena sidan

100 x 1 tablett(er) blister, 165:99, F

30 tablett(er) blister, 67:20, F

250 tablett(er) burk, 669:75, F

Filmdragerad tablett 45 mg Oval, bikonvex, vit filmdragerad tablett.

100 x 1 tablett(er) blister, 348:30, F

30 tablett(er) blister, 380:07, F

250 tablett(er) burk, 730:95, F