

SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Míron 15 mg filmuhúðaðar töflur
Míron 30 mg filmuhúðaðar töflur
Míron 45 mg filmuhúðaðar töflur

2. INNIHALDSLÝSING

Míron 15 mg filmuhúðaðar töflur
Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 15 mg af mirtazapíni.

Míron 30 mg filmuhúðaðar töflur
Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 30 mg af mirtazapíni.

Míron 45 mg filmuhúðaðar töflur
Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 45 mg af mirtazapíni.

Hjálparefni með þekkta verkun

Míron 15 mg filmuhúðaðar töflur
Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 101,8 mg af mjólkursykri (sem einhýdrat).

Míron 30 mg filmuhúðaðar töflur
Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 203,6 mg af mjólkursykri (sem einhýdrat).

Míron 45 mg filmuhúðaðar töflur
Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 305,4 mg af mjólkursykri (sem einhýdrat).

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Filmuhúðuð tafla

Míron 15 mg filmuhúðaðar töflur
Gular, filmuhúðaðar töflur með deilistriki á báðum hliðum, sporöskjulaga, tvíkúptar 10 x 5,2 mm að þvermáli. Merktar „I“ á annarri hliðinni.
Töflunni má skipta í jafna skammta.

Míron 30 mg filmuhúðaðar töflur
Brúnleitar, filmuhúðaðar töflur með deilistriki á báðum hliðum, sporöskjulaga, tvíkúptar 12,7 x 6,5 mm að þvermáli. Merktar „I“ á annarri hliðinni.
Töflunni má skipta í jafna skammta.

Míron 45 mg filmuhúðaðar töflur
Hvítar, filmuhúðaðar töflur, sporöskjulaga, tvíkúptar 14,5 x 7,5 mm að þvermáli. Merktar „I“ á annarri hliðinni.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Míron er ætlað fullorðnum til meðferðar við alvarlegum þunglyndislotum.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Skammtar

Fullorðnir

Virkur sólarhringsskammtur er venjulega á milli 15 og 45 mg; byrjunarskammtur er 15 eða 30 mg. Áhrif mirtazapíns koma almennt fram eftir 1–2 vikna meðferð. Meðferð með hæfilegum skammti ætti að gefa jákvæða svörun innan 2–4 vikna. Þegar áhrif eru óviðunandi má auka skammtinn að hámarksskammti. Komi engin svörun fram á næstu 2–4 vikum skal hætta meðferð.

Sjúklinga með þunglyndi skal meðhöndla í nægilega langan tíma, minnst 6 mánuði, til að tryggja að þeir séu lausir við einkenni.

Mælt er með því að meðferð með mirtazapíni sé hætt smám saman til að koma í veg fyrir fráhrarfseinkenni (sjá kafla 4.4).

Aldraðir

Ráðlagður skammtur er sá sami og fyrir fullorðna. Þegar skammtur er aukinn hjá öldruðum sjúklingum skal viðhafa náíð eftirlit til að fá viðunandi og örugga svörun.

Skert nýrnastarfsemi

Úthreinsun mirtazapíns getur verið minnkuð hjá sjúklingum með miðlungs til verulega skerta nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun <40 ml/mín.). Þetta skal hafa í huga þegar Míron er ávísað fyrir þennan sjúklingahóp (sjá kafla 4.4).

Skert lifr starfsemi

Úthreinsun mirtazapíns getur verið minnkuð hjá sjúklingum með skerta lifr starfsemi. Þetta skal hafa í huga þegar Míron er ávísað fyrir þennan sjúklingahóp, sérstaklega ef um er að ræða verulega skerta lifr starfsemi, þar sem sjúklingar með verulega skerta lifr starfsemi hafa ekki verið rannsakaðir (sjá kafla 4.4).

Börn

Ekki má nota Míron handa börnum og unglungum yngri en 18 ára (sjá kafla 4.4) því ekki var sýnt fram á verkun í tveimur skammtíma klínískum rannsóknum (sjá kafla 5.1) og af öryggisástæðum (sjá kafla 4.4, 4.8 og 5.1).

Lyfjagjöf

Helmingunartími brotthvarfs mirtazapíns er 20–40 klst. og því er hæfilegt að gefa Míron einu sinni á sólarhring. Ákjósanlegt er að taka það í einum skammti að kvöldi fyrir svefn. Míron má einnig gefa í tveimur skömmtum (einn skammtur að morgni og annar skammtur að kvöldi, stærri skammtinn skal taka að kvöldi).

Töflurnar eru til inntöku með vökva og á að gleypa en ekki tyggja.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1. Samhliða notkun mirtazapíns og mónóamínóxíðasa (MAO) hemla (sjá kafla 4.5).

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Börn

Ekki má nota Míron við meðferð barna og unglunga yngri en 18 ára. Sjálfsvígstengd hegðun (sjálfsvígstilraunir og sjálfsvígshugsanir) og fjandskapur (aðallega árásgirni, mótþrói og reiði) komu

oftar fram í klínískum rannsóknum hjá börnum og unglingum sem fengu meðferð með þunglyndislyfjum borið saman við þau sem fengu lyfleysu. Ef ákvörðun um meðferð er engu að síður tekin og byggð á klínískri þörf skal fylgjast náið með hvort sjálfsvígstengd einkenni komi fram hjá sjúklingum. Enn fremur liggja ekki fyrir upplýsingar um langtíma öryggi fyrir börn og unglunga hvað varðar vöxt, þroska og þróun vitsmuna og hegðunar.

Sjálfsvíg/sjálfsvígshugsanir eða klínísk afturför

Þunglyndi tengist aukinni hættu á sjálfsvígshugsunum, sjálfsskaða og sjálfsvígum (sjálfsvígstengdum atburðum). Hættan er til staðar þar til marktækt sjúkdómshlé verður. Þar sem framfarir verða hugsanlega ekki á fyrstu vikum meðferðar eða lengur skal fylgjast náið með sjúklingum þar til framfarir eiga sér stað. Samkvæmt almennri klínískri reynslu er hættan á sjálfsvígum aukin á fyrstu stígum bata. Sjúklingar með sögu um sjálfsvígstengda atburði eða þeir sem hafa umtalsverðar sjálfsvígshugmyndir fyrir upphaf meðferðar eru í aukinni hættu á sjálfsvígshugsunum og sjálfsvígstilraunum og skal fylgjast náið með þeim meðan á meðferð stendur. Safngreining á samanburðarrannsóknum með lyfleysu fyrir þunglyndislyf hjá fullorðnum sjúklingum með geðræn vandamál sýndi aukna hættu sjálfsvígshegðunar með þunglyndislyfjum samanborðið við lyfleysu hjá sjúklingum yngri en 25 ára. Náið eftirlit með sjúklingum, sérstaklega þeim sem eru í aukinni áhættu, skal fylgja meðferð með þunglyndislyfjum, einkum við upphaf meðferðar og eftir breytingar á skammti. Sjúklingar (og umönnunaraðilar þeirra) skulu upplýstir um þörfina fyrir náið eftirlit með versnun klínískra einkenna, sjálfsvígshegðun eða sjálfsvígshugsunum og óvenjulegum breytingum á hegðun, og nauðsyn þess að leita læknishjálpar tafarlaust komi þessi einkenni fram. Vegna hættunnar á sjálfsvígum, sérstaklega í upphafi meðferðar, skal einungis afhenda sjúklingum minnstu pakkningu af Míron filmuhúðuðum töflum í samræmi við góðar starfsvenjur, til að draga úr hættu á ofskömmtun.

Beinmergsbæling

Beinmergsbæling, sem lýsir sér venjulega sem kyrningafæð eða kyrningaleyssi, hefur komið fram við meðferð með mirtazapíni. Tilkynnt hefur verið um afturkræft kyrningaleyssi í mjög sjaldgæfum tilvikum í klínískum rannsóknum á mirtazapíni. Eftir markaðssetningu mirtazapíns hefur verið tilkynnt um örfá tilvik kyrningaleyssi, oftast afturkræf en í sumum tilvikum banvæn. Í flestum tilfellum voru banvænu tilvikin hjá sjúklingum eldri en 65 ára. Læknirinn skal hafa í huga einkenni svo sem hita, særindi í hálsi, munnbólgu eða aðrar vísbendingar um sýkingu. Verði slíkra einkenna vart skal hætta meðferð og gera blóðkornatalningu.

Alvarleg húðviðbrögð

Tilkynnt hefur verið um alvarleg húðviðbrögð, þ.m.t. Stevens-Johnson heilkenni (SJS), húðþekjudrepslos (TEN), lyfjaviðbrögð með fjölgun rauðkyrninga og altækum einkennum (DRESS), blöðruhúðbólgu og regnbogaröða, sem geta verið lífshættuleg eða banvæn, í tengslum við meðferð með mirtazapíni.

Ef teikn eða einkenni sem benda til þessara húðviðbragða koma fram skal tafarlaust hætta meðferð með Míron.

Hafi einhver þessara húðviðbragða komið fram hjá sjúklingi við notkun mirtazapíns má ekki undir nokkrum kringumstæðum hefja meðferð á ný með Míron hjá þeim sjúklingi.

Gula

Hætta skal meðferð ef gula kemur fram.

Aðstæður sem krefjast eftirlits

Nauðsynlegt er að gæta varúðar við skömmtun og fylgjast reglulega og náið með sjúklingum með:

- flogaveiki og vefræna geðröskun: Þrátt fyrir að klínísk reynsla bendi til að flog séu mjög sjaldgæf meðan á mirtazapín meðferð stendur, eins og við á um önnur þunglyndislyf, er samt ástæða til að hefja Míron meðferð gætilega hjá sjúklingum sem hafa sögu um flog. Hætta skal meðferð hjá öllum sjúklingum sem fá flog eða ef um er að ræða aukningu á tíðni floga.
- skerta lifrarstarfsemi: Eftir einn 15 mg skammt til inntöku af mirtazapíni var úthreinsun mirtazapíns minnkuð um u.þ.b. 35% hjá sjúklingum með væga til miðlungs skerta

lifrarstarfsemi miðað við sjúklinga með eðlilega lifrarstarfsemi. Meðal plasmabéttni mirtazapíns var aukin um u.þ.b. 55%.

- skerta nýrnastarfsemi: Eftir einn 15 mg skammt til inntöku af mirtazapíni hjá sjúklingum með miðlungs skerta (kreatínínúthreinsun <40 ml/mín.) og verulega skerta (kreatínínúthreinsun <10 ml/mín.) nýrnastarfsemi var úthreinsun mirtazapíns minnkuð um u.þ.b. 30% annars vegar og 50% hins vegar miðað við sjúklinga með eðlilega nýrnastarfsemi. Meðal plasmabéttni mirtazapíns var aukin um u.þ.b. 55% annars vegar og 115% hins vegar. Enginn marktækur munur fannst hjá sjúklingum með vægt skerta (kreatínínúthreinsun <80 ml/mín.) nýrnastarfsemi miðað við viðmiðunarhóp.
- hjartasjúkdóma, svo sem leiðslutrufanir, hjartaöng og nýlegt hjartadrep. Gera skal venjulegar varúðarráðstafanir og gæta varúðar við gjöf lyfja sem gefin eru samhliða.
- lágan blóðþrýsting.
- sykursýki: Þunglyndislyf geta breytt blóðsykursstjórnun hjá sjúklingum með sykursýki. Hugsanlega þarf að aðlaga skammta insúlíns og/eða blóðsykurslækkandi lyfja til inntöku og mælt er með nánu eftirliti.

Eins og á við um önnur þunglyndislyf skal hafa eftirfarandi í huga:

- Geðrofseinkenni geta versnað ef þunglyndislyf eru gefin sjúklingum með geðklofa eða aðra geðrofssjúkdóma. Ofsóknarhugmyndir geta aukist.
- Þegar verið er að meðhöndla þunglyndisfasa hjá geðhvarfasjúkum getur það leitt til þess að viðkomandi fer yfir í oflæti. Fylgjast skal náið með sjúklingum með sögu um oflæti/vægt oflæti. Stöðva skal meðferð með mirtazapíni hjá öllum sjúklingum sem eru á leið í oflætisfasa.
- Þrátt fyrir að mirtazapín sé ekki ávanabindandi hefur reynsla eftir markaðssetningu sýnt fram á að skyndileg stöðvun meðferðar eftir langtíma gjöf getur stundum leitt til fráhrarfseinkenna. Flest fráhrarfseinkenni eru væg og hverfa af sjálfu sér. Meðal mismunandi fráhrarfseinkenna sem greint var frá var oftast tilkynnt um sundl, æsing, kvíða, höfuðverk og ógleði. Þrátt fyrir að þessi einkenni hafi verið tilkynnt sem fráhrarfseinkenni skal hafa í huga að einkennin geta tengst undirliggjandi sjúkdómi. Eins og ráðlagt er í kafla 4.2 er mælt með því að stöðva meðferð með mirtazapíni smám saman.
- Gæta skal varúðar þegar um ræðir sjúklinga með truflanir á þvaglátum, svo sem við stækkun blóðruhálskirtils, og hjá sjúklingum með bráða þrönghornsgláku og aukinn augnþrýsting (þó er lítil hætta á vandkvæðum þar sem Míron hefur aðeins mjög væg andkólnvirk áhrif).
- Hvíldaróþol/hughreyfiórói: Notkun þunglyndislyfja hefur verið tengd við hvíldaróþol, sem kemur fram sem huglæg óþægindi eða þjakandi óróleiki sem oft fylgja erfiðleikar með að sitja eða standa kyrr. Algengast er að þessi einkenni komi fram á fyrstu vikum meðferðarinnar. Hjá þessum einstaklingum getur verið skaðlegt að auka skammta.
- Greint hefur verið frá tilfellum QT-lengingar, Torsades de Pointes, sleglahraðtakts og skyndidauða við notkun mirtazapíns eftir markaðssetningu. Meirihluti tilfellanna sem greint var frá komu fram í tengslum við ofskömmun eða hjá sjúklingum með aðra áhættuþætti fyrir QT-lengingu, þar með talið samhliða notkun lyfja sem lengja QTc-bil (sjá kafla 4.5 og 4.9). Gæta skal varúðar þegar Míron er ávísað handa sjúklingum með þekktu hjarta- og æðasjúkdóma eða fjölskyldusögu um QT-lengingu og við samhliða notkun með öðrum lyfjum sem talin eru lengja QTc-bilið.

Blóðnatríumlækkun

Örsjaldan hefur verið greint frá blóðnatríumlækkun við notkun mirtazapíns, sennilega vegna óeðlilegrar seytingar á þvagtemprandi hormóni (SIADH). Gæta skal varúðar hjá sjúklingum í áhættuhópum, eins og öldruðum sjúklingum eða sjúklingum sem verið er að meðhöndla samhliða með lyfjum sem vitað er að valdi blóðnatríumlækkun.

Serótónínheilkenni

Milliverkun við serótónvirk efni: serótónínheilkenni getur komið fram þegar sérhæfðir serótónínendurupptökuhemlar (SSRI) eru notaðir ásamt öðrum serótónvirkum efnum (sjá kafla 4.5). Einkenni serótónínheilkennis geta verið hár líkamshiti, stirðleiki, vöðvarykkjakrampi, óstöðugleiki í ósjálfráða taugakerfinu mögulega með hröðum breytingum á lífsmörkum, breytingar á andlegu ástandi þar með talið rugl, skapstyggið og mikill æsingur sem getur þróast yfir í óráð og dá. Gæta skal varúðar og auka klínískt eftirlit þegar þessi virku efni eru notuð með mirtazapíni. Ef þessi einkenni koma fram

skal hætta meðferð með mirtazapíni og hefja stuðningsmeðferð við einkennum. Reynsla eftir markaðssetningu hefur leitt í ljós að serótónínheilkenni kemur örsjaldan fram hjá sjúklingum sem einungis fá meðferð með mirtazapíni (sjá kafla 4.8).

Aldraðir

Aldraðir sjúklingar eru oft næmari, einkum með tilliti til aukaverkana þunglyndislyfja. Klínískar rannsóknir á mirtazapíni hafa ekki sýnt fram á að aukaverkanir séu algengari hjá öldruðum sjúklingum en hjá öðrum aldurshópum.

Hjálparefni með þekkta verkun

Mjólkursykur (laktósi)

Sjúklingar með arfgengt galaktósaóþol, algjöran laktasaskort eða glúkósa-galaktósa vanfrásog, sem er mjög sjaldgæft, skulu ekki nota lyfið.

Natríum

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverri filmuhúðaðri töflu, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Lyfhrifamiliverkanir

- Mirtazapín skal ekki gefa samhliða MAO-hemlum eða innan tveggja vikna eftir að meðferð með MAO-hemlum er hætt. Á sama hátt skulu tvær vikur líða áður en sjúklingur sem fékk meðferð með mirtazapíni fær meðferð með MAO-hemlum (sjá kafla 4.3). Ef SSRI-lyf eru gefin ásamt öðrum serótónvirkum efnum (L-tryptófan, triptan-lyf, tramadól, linezólíð, metýlenblámi, SSRI-lyf, venlafaxín, litíum og lyf sem innihalda jóhannesarjurt – *Hypericum perforatum*) er þar að auki hætt á serótóníntengdum milliverkunum (serótónínheilkenni: sjá kafla 4.4). Gæta skal varúðar og auka klínískt eftirlit þegar þessi virku efni eru notuð með mirtazapíni.
- Mirtazapín getur aukið slævandi áhrif benzodíazepína og annarra róandi lyfja (aðallega geðrofslyfja, andhistamín H1-blokka og ópíóíða). Gæta skal varúðar þegar þessum lyfjum er ávísað samhliða mirtazapíni.
- Mirtazapín getur aukið slævandi verkun áfengis á miðtaugakerfið. Sjúklingum skal því ráðlagt að forðast áfengi meðan á meðferð með mirtazapíni stendur.
- Mirtazapín í skammtinum 30 mg einu sinni á sólarhring olli lítilli en tölfræðilega marktækri hækkun á INR (international normalized ratio) hjá einstaklingum sem fengu meðferð með warfaríni. Við stærri skammt af mirtazapíni er ekki hægt að útiloka meiri áhrif. Ráðlagt er að fylgjast vel með INR-gildum sé um að ræða samhliða meðferð með warfaríni og mirtazapíni.
- Hættan á QT-lengingu og/eða margbreytilegum sleglahraðtakti (t.d. Torsades de Pointes) getur aukist við samhliða notkun lyfja sem lengja QTc-bilið (t.d. sum geðrofslyf og sýklalyf).

Lyfjahvarfamilliverkanir

- Karbamazepín og fenýtóín, sem eru CYP3A4-virkjar, juku úthreinsun mirtazapíns tvöfalt sem leiddi til lækkunar á meðal plasmabéttni mirtazapíns um 60% annars vegar og 45% hins vegar. Þegar karbamazepíni eða öðru efni sem virkjar umbrot í lifur (svo sem rifampísíni) er bætt við mirtazapín-meðferð gæti þurft að stækka skammt mirtazapíns. Ef meðferð með slíku lyfi er hætt gæti þurft að minnka skammt mirtazapíns.
- Samhliða gjöf öfluga CYP3A4-hemilsins ketókónazólis jók hæstu (peak) plasmagildi og flatarmál undir kúrfu (AUC) mirtazapíns um u.þ.b. 40% annars vegar og 50% hins vegar.
- Þegar cimetidín (vægur hemill CYP1A2, CYP2D6 og CYP3A4) er gefið samhliða mirtazapíni getur meðal plasmabéttni mirtazapíns aukist meira en 50%. Gæta skal varúðar og það gæti þurft að minnka skammta þegar mirtazapín er gefið samhliða öflugum CYP3A4-hemlum, HIV-próteasahemlum, azól-sveppalyfjum, erytrómýsíní, cimetidíni eða nefazódóni.
- Rannsóknir á milliverkunum gáfu ekki til kynna nein marktæk áhrif á lyfjahvörf við meðferð með mirtazapíni samhliða paroxetíni, amitriptýlíni, risperidóni eða litíum.

Börn

Rannsóknir á milliverkunum hafa eingöngu verið gerðar hjá fullorðnum.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Meðganga

Takmarkaðar upplýsingar um notkun mirtazapíns hjá þunguðum konum benda ekki til aukinnar hættu á meðfæddri vansköpun. Rannsóknir á dýrum hafa ekki sýnt fram á vansköpunarvaldandi áhrif sem hafa klínískra þýðingu, hins vegar hafa eiturverkanir á þroska sést (sjá kafla 5.3).

Faraldsfræðilegar rannsóknir hafa bent til þess að notkun sérhæfðra serótónínendurupptökuhemla á meðgöngu, sérstaklega seint á meðgöngu, geti leitt til aukinnar hættu á langvinnum lungnaháþrýstingi hjá nýburanum (persistent pulmonary hypertension in the newborn, PPHN). Þó svo að engar rannsóknir hafi kannað tengsl viðvarandi lungnaháþrýstings hjá nýburum við mirtazapín meðferð er ekki hægt að útiloka þessa hugsanlegu áhættu vegna líkra verkunarmáta (aukin þéttni serótóníns). Gæta skal varúðar við ávísun handa þunguðum konum. Ef Míron er notað fram að fæðingu eða stuttu fyrir fæðingu skal fylgjast náið með nýburanum vegna hugsanlegra meðferðarfosseinkenna.

Brjóstgjöf

Rannsóknir á dýrum og takmarkaðar upplýsingar úr rannsóknum hjá konum hafa sýnt fram á að mirtazapín skilst einungis í mjög litlu magni út í brjóstamjólk. Vega þarf og meta kosti brjóstgjafar fyrir barnið og ávinning meðferðar með Míron fyrir konuna og ákveða á grundvelli matsins hvort hætta eigi brjóstgjöf eða hætta/stöðva tímabundið meðferð með Míron.

Frjósemi

Forklínískar rannsóknir á eiturverkunum á æxlun hjá dýrum sýndu engin áhrif á frjósemi.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Míron hefur lítil eða væg áhrif á hæfni til aksturs eða notkunar véla. Míron getur haft áhrif á einbeitingu og viðbragðsflýti (sérstaklega í upphafi meðferðar). Sjúklingar skulu því forðast hugsanlega áhættusöm verk sem krefjast viðbragðsflýtis og góðrar einbeitingar, svo sem akstur og notkun véla, þann tíma sem áhrif vara.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggi

Hjá sjúklingum með þunglyndi koma fram ýmis einkenni sem tengjast sjálfum sjúkdómnum. Því er stundum erfitt að skera úr um hvaða einkenni eru vegna sjúkdómsins sjálfs og hver eru vegna mirtazapín meðferðar.

Algengustu aukaverkanirnar sem greint er frá og komu fram hjá meira en 5% sjúklinga í slembiröðuðum samanburðarrannsóknum með lyfleysu (sjá hér að neðan) meðan á mirtazapín meðferð stóð eru: svefndrungi, slæving, munnþurrkur, þyngdaraukning, aukin matarlyst, sundl og þreyta.

Tilkynnt hefur verið um alvarleg húðviðbrögð (SCAR) þ.m.t. Stevens-Johnson heilkenni (SJS), húðþekjudrepslos (TEN), lyfjaviðbrögð með fjölgun rauðkyrninga og altækum einkennum (DRESS), blöðruhúðbólgu og regnbogaröða í tengslum við meðferð með mirtazapíni (sjá kafla 4.4).

Allar slembiraðaðar samanburðarrannsóknir með lyfleysu hjá sjúklingum (þ.m.t. við öðrum ábendingum en alvarlegu þunglyndi) hafa verið metnar m.t.t. aukaverkana mirtazapíns. Safngreiningin náði yfir 20 rannsóknir þar sem skipulögð lengd meðferðar var allt að 12 vikur með 1.501 sjúklingi (134 mannaár) sem fékk allt að 60 mg af mirtazapíni en 850 sjúklingar (79 mannaár) fengu lyfleysu. Framlengingarfasar þessara rannsókna eru undanskildir til þess að viðhalda samræmi við lyfleysumeðferð.

Tafla yfir aukaverkanir

Tafla 1 sýnir tíðniflokkun aukaverkana sem komu fram tölfraðilega marktækt oft í klínískum rannsóknum meðan á mirtazapín meðferð stóð miðað við lyfleysu en bætt er við aukaverkunum sem voru tilkynntar utan klínískra rannsókna. Tíðni aukaverkana sem tilkynntar voru utan klínískra

rannsóknna er byggð á tilkynningahlutfalli þessara aukaverkana í klínískum rannsóknum. Tíðni aukaverkana sem tilkynntar voru utan klínískra rannsókna ef engin tilvik í slembiröðuðu samanburðarrannsóknunum við lyfleysu með mirtazapíni komu fram, hefur verið flokkuð sem „ekki þekkt“.

Tafla 1. Aukaverkanir mirtazapíns

Flokkun eftir líffærum	Mjög algengar (≥1/10)	Algengar (≥1/100 til <1/10)	Sjaldgæfar (≥1/1.000 til <1/100)	Mjög sjaldgæfar (≥1/10.000 til <1/1.000)	Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum)
<i>Blóð og eitlar</i>					Beinmergsbæling (kyrningafæð, kyrningaleyssi, vanmyndunarblóðleysi, blóðflagnafæð) Fjölgun rauðkyrninga
<i>Innkirtlar</i>					Óeðlileg seyting á þvagtemprandi hormóni Hækkun á prólaktíni í blóði (og einkenni því tengd, mjólkurflæði og brjóstastækkun hjá körlum)
<i>Efnaskipti og næring</i>	Þyngdaraukning ¹ Aukin matarlyst ¹				Blóðnatríum-lækkun
<i>Geðræn vandamál</i>		Óeðlilegar draumfarir Rugl Kvíði ^{2,5} Svefnleysi ^{3,5}	Martraðir ² Oflæti Æsingur ² Ofskynjanir Hughreyfi-órói (psychomotor restlessness) þ.m.t. hvíldaróþol (akathisia), ofhreyfni (hyperkinesia)	Árásargirni	Sjálfsvígs-hugmyndir ⁶ Sjálfsvígshegðun ⁶ Svefnganga
<i>Taugakerfi</i>	Svefndrungi ^{1,4} Slæving ^{1,4} Höfuðverkur ²	Svefnhöfgi ¹ Sundl Skjálfti	Náladofi ² Fótaóeirð Yfirlið	Vöðva-rykkjakrampi	Krampar (áverkar) Serótónínheilkenni Náladofi í munni (oral paraesthesia)

		Minnisleysi ⁷			Tormæli (dysarthria)
<i>Æðar</i>		Stöðu- bundinn lágþrýstingur	Lágþrýstingur ²		
<i>Meltingarfæri</i>	Munnþurrkur	Ógleði ³ Niðurgangur ² Uppköst ² Hægðatregða ¹	Dofi í munni	Brisbólga	Bjúgur í munni Aukin munnavatnsmyndun
<i>Lifur og gall</i>				Aukin virkni transamínasa í sermi	
<i>Húð og undirhúð</i>		Útbrot ²			Stevens-Johnson heilkenni Blöðruhúðbólga Regnbogaroði Húðþekjudrepslos Lyfjaviðbrögð með fjölgun rauðkyrninga og altækum einkennum (DRESS)
<i>Stoðkerfi og bandvefur</i>		Liðverkir Vöðvaverkir Bakverkir ¹			Rákvöðvalýsa
<i>Nýru og þvaggfæri</i>					Þvagteppa
<i>Æxlunarfæri og brjóst</i>					Sístaða reðurs
<i>Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað</i>		Bjúgur í útlimum ¹ Þreyta			Útbreiddur bjúgur Staðbundinn bjúgur
<i>Rannsóknaniðurstöður</i>					Aukning kreatínínasa

¹ Í klínískum rannsóknum komu þessar aukaverkanir tölfraðilega marktækt oftar fram við meðferð með mirtazapíni samanborið við lyfleysu.

² Í klínískum rannsóknum komu þessar aukaverkanir oftar fram við meðferð með lyfleysu samanborið við mirtazapín. Munurinn var þó ekki tölfraðilega marktækur.

³ Í klínískum rannsóknum komu þessar aukaverkanir tölfraðilega marktækt oftar fram við meðferð með lyfleysu samanborið við mirtazapín.

⁴ Athugið að skammtaminnkun leiðir yfirleitt ekki til minni svefndrunga/slævingar en getur truflað verkun lyfsins á þunglyndi.

⁵ Kvíði og svefnleysi getur almennt komið fram eða versnað við meðferð með þunglyndislyfjum (geta einnig verið einkenni þunglyndis). Tilkynnt hefur verið um framkomu eða aukningu kvíða og svefnleysis við mirtazapín meðferð.

⁶ Tilfelli sjálfsvígshugmynda og sjálfsvígshægðunar hafa verið tilkynnt meðan á mirtazapín meðferð stendur eða fljótlega eftir að meðferð er hætt (sjá kafla 4.4).

⁷ Í flestum tilvikum gengu þessi einkenni til baka þegar lyfjameðferð var hætt.

Lýsing á völdum aukaverkunum

Í klínískum rannsóknum leiddi mat sem fram fór á rannsóknarstofu í ljós tímabundna aukningu á transamínösum og gamma-glútámýltransferasa (hins vegar komu tengdar aukaverkanir ekki tölfraðilega marktækt oft fram hjá þeim sem tóku mirtazapín miðað við lyfleysuhóp).

Börn

Eftirfarandi aukaverkanir voru algengar í klínískum rannsóknum hjá börnum: þyngdaraukning, ofsakláði og aukning þríglýseríða í blóði (sjá einnig kafla 5.1).

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu til Lyfjastofnunar, www.lyfjastofnun.is.

4.9 Ofskömmun

Reynsla sem nú er fyrir hendi varðandi ofskömmun mirtazapíns eins og sér bendir til þess að einkenni séu venjulega væg. Greint hefur verið frá bælingu miðtaugakerfis með vistarfiringu (disorientation) og langvarandi slævingu ásamt hraðtakti og vægum lág- eða háþrýstingi. Hins vegar er möguleiki á alvarlegri afleiðingum (þ.m.t. dauða) við skammta sem eru mun hærri en meðferðarskammtar, sérstaklega ef um er að ræða blöndu lyfja sem tekin eru í of stórum skömmum. Í slíkum tilfellum hefur einnig verið greint frá QT-lengingu og Torsade de Pointes.

Tilfelli ofskömmunar skal meðhöndla á viðeigandi hátt og veita einkenna- og stuðningsmeðferð fyrir lífsnauðsynlega líkamsstarfsemi. Taka skal hjartalínurit. Einnig skal íhuga notkun lyfjakola (activated charcoal) eða magatæmingu.

Börn

Veita skal samskonar viðeigandi meðferð og hjá fullorðnum ef um ofskömmun hjá börnum er að ræða.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Önnur þunglyndislyf, ATC-flokkur: N06AX11

Verkunarháttur/lyfhrif

Mirtazapín er $\alpha 2$ -blokki sem virkar miðlægt framan taugamóta (presynaptic) og eykur miðlægan flutning noradrenvirkra og serótónvirkra taugaboðefna. Aukning á flutningi serótónvirkra boðefna er miðlað sértækt fyrir tilstilli 5-HT₁ viðtaka, þar sem 5-HT₂ og 5-HT₃ viðtakar blokkast af mirtazapíni. Talið er að báðar handhverfur mirtazapíns taki þátt í áhrifum lyfsins við þunglyndi. S(+)-handhverfan með því að blokkar $\alpha 2$ - og 5-HT₂-viðtaka og R(-)-handhverfan með því að blokkar 5-HT₃-viðtaka.

Verkun og öryggi

Histamín H₁-blokkandi virkni mirtazapíns tengist slævandi verkun lyfsins. Það hefur nær því engin andkólínvirk áhrif og við meðferðarskammta hefur það aðeins takmörkuð áhrif (t.d. stöðubundinn lágþrýstingur) á hjarta- og æðakerfi.

Áhrif mirtazapíns á QTc-bil voru metin í slembiraðaðri klínískri rannsókn með samanburði við moxifloxacin og lyfleysu hjá 54 heilbrigðum sjálfboðaliðum sem fengu venjulegan 45 mg skammt og 75 mg skammt, sem er yfir venjulegum meðferðarskammti. Línulegt „e-max“ líkan sýndi að lenging QTc-bils var undir viðmiðunarmörkum þess að teljast klínískt marktæk (sjá kafla 4.4).

Börn

Í tveimur slembiröðuðum, tvíblindum rannsóknum með lyfleysu hjá 7 til 18 ára börnum með alvarlegt þunglyndi (n=259) með breytilegum skömmtum fyrstu 4 vikurnar (15–45 mg mirtazapín) sem fylgt var eftir með föstum skömmtum (15, 30 eða 45 mg mirtazapín) í næstu 4 vikur kom ekki fram marktækur munur á mirtazapíni og lyfleysu á fyrsta endapunkti og öllum aukaendapunktum. Marktæk þyngdaraukning ($\geq 7\%$) kom fram hjá 48,8% sjúklinga sem fengu mirtazapín til samanburðar við 5,7% þeirra sem fengu lyfleysu. Einnig var oft greint frá ofsakláða (11,8% samanborið við 6,8%) og aukningu þríglýseríða í blóði (2,9% samanborið við 0%).

5.2 Lyfjahvörf

Frásog

Eftir inntöku mirtazapíns frásogast virka efnið, mirtazapín, hratt og vel (aðgengi $\approx 50\%$) og næst hámarksþéttni í plasma eftir u.þ.b. tvær klukkustundir. Neysla fæðu hefur ekki áhrif á lyfjahvörf mirtazapíns.

Dreifing

Binding mirtazapíns við plasmaprótein er um 85%.

Umbrot

Aðalumbrotsferlar eru metýlsvipting og oxun, sem fylgt er eftir með samtengingu. Upplýsingar sem fengust in vitro af lifrarfrýmisögnum manna benda til að cýtókróm P450-ensímin CYP2D6 og CYP1A2 taki þátt í myndun 8-hýdroxý-umbrotsefnis mirtazapíns en aftur á móti er CYP3A4 talið eiga mestan þátt í myndun N-metýlsviptra- og N-oxíðumbrotsefna. Metýlsvipta umbrotsefnið er lyfjafræðilega virkt og lyfjahvörf þess virðast vera eins og fyrir óbreytta efnið.

Brotthvarf

Mirtazapín umbrotnar nær alveg og brotthvarf verður með þvagi og hægðum á nokkrum dögum. Miðgildi helmingunartíma brotthvarfs er 20–40 klst. Lengri helmingunartímar allt upp í 65 klst. hafa stöku sinnum mælst og styttri helmingunartímar hafa sést hjá ungum karlmönnum. Helmingunartími brotthvarfs er nægjanlegur til að réttlæta gjöf einu sinni á sólarhring. Jafnvægi næst eftir 3–4 daga og eftir það verður ekki frekari uppsöfnun.

Línulegt/ólínulegt samband

Lyfjahvörf mirtazapíns eru línuleg á því skammtabili sem ráðlagt er.

Sérstakir sjúklingahópar

Úthreinsun mirtazapíns getur minnkað við skerta nýrna- og lifrarstarfsemi.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Forklínískar upplýsingar benda ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn, á grundvelli hefðbundinna rannsókna á lyfjafræðilegu öryggi, eiturverkunum eftir endurtekna skammta, eiturverkunum á erfðaefni, krabbameinsvaldandi áhrifum og eiturverkunum á æxlun og þroska. Í rannsóknum á eiturverkunum á æxlun hjá rottum og kaninum komu engin vanskapandi áhrif fram. Við tvöfalda altæka útsetningu mirtazapíns samanborið við hámarks meðferðarskammt hjá mönnum sást aukning á tapi fósturvísa eftir hreiðrun (post-implantation loss), minnkun á fæðingarþyngd ungvíðis og minni lifun hjá ungvíði á fyrstu þremur dögum mjólkurmyndunartímabils hjá rottum. Mirtazapín hafði ekki eiturverkun á erfðaefni í röð prófa fyrir stökkbreytingu erfðaefnis og litninga- og DNA-skemmdir. Skjaldkirtilsæxli sem fundust í rannsóknum á krabbameinsvaldandi áhrifum hjá rottum og lifrarfrumuæxli sem fundust í rannsóknum á krabbameinsvaldandi áhrifum hjá músum eru talin vera

tegundasértæk svörun sem ekki er vegna eiturverkunar á erfðæfni og tengist langtímameðferð með stórum skömmtum af lifrarensímverkjum.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Kjarni:

Laktósaeinhýdrat

Forhleypt maíssterkja

Vatnsfrí kísilkvoða (E551)

Natríumkroskarmellósi (E4684)

Magnesíumsterat (E470b)

Töfluhúð:

15 mg töflur:

Opadry gult 03F22322 sem inniheldur:

Hýprómellósa (E464)

Makrógól 8000 (E1521)

Títantvíoxíð (E171)

Gult járnnoxíð (E172)

Rautt járnnoxíð (E172)

Talkúm

30 mg töflur:

Opadry appelsínugult 03F23252 sem inniheldur:

Hýprómellósa (E464)

Makrógól 8000 (E1521)

Títantvíoxíð (E171)

Gult járnnoxíð (E172)

Rautt járnnoxíð (E172)

Talkúm

45 mg töflur:

Opadry hvítt 03F28635 sem inniheldur:

Hýprómellósa (E464)

Makrógól 8000 (E1521)

Títantvíoxíð (E171)

Talkúm

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

3 ár

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

6.5 Gerð íláts og innihald

Eftirfarandi pakkningastærðir af 15 mg filmuhúðuðum töflum eru fáanlegar: 10, 20, 30, 50, 60 og 100 töflur í glærum PVC-/álþynnnum.

Eftirfarandi pakkningastærðir af 30 mg filmuhúðuðum töflum eru fáanlegar:
20, 30, 50 og 100 töflur í glærum PVC-/álþynnum.

Eftirfarandi pakkningastærðir af 45 mg filmuhúðuðum töflum eru fáanlegar:
20, 30, 50 og 100 töflur í glærum PVC-/álþynnum.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Engin sérstök fyrirmæli.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Teva B.V., Swensweg 5, 2031 GA Haarlem, Holland.

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

IS/1/23/034/01-03

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 30. maí 2023.

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

30. maí 2023.