

SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

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

2. VIRK INNIHALDSEFNI OG STYRKLEIKAR

Hver 15 mg filmuhúðuð Míron tafla inniheldur 15 mg af mirtazapíni.
Hver 30 mg filmuhúðuð Míron tafla inniheldur 30 mg af mirtazapíni.
Hver 45 mg filmuhúðuð Míron tafla inniheldur 45 mg af mirtazapíni.

Hjálparefni:

Hver 15 mg filmuhúðuð Míron tafla inniheldur 101,8 mg af mjólkursykri (sem einhýdrat).
Hver 30 mg filmuhúðuð Míron tafla inniheldur 203,6 mg af mjólkursykri (sem einhýdrat).
Hver 45 mg filmuhúðuð Míron tafla inniheldur 305,4 mg af mjólkursykri (sem einhýdrat).

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Filmuhúðuð tafla.

15 mg: gular, filmuhúðaðar töflur með deilistriki á báðum hliðum, ávalar, kúptar 10 x 5,2 mm.

Merktar „I“ á annarri hliðinni.

30 mg: brúnleitar, filmuhúðaðar töflur með deilistriki á báðum hliðum, ávalar 12,7 x 6,5 mm og kúptar. Merktar „I“ á annarri hliðinni.

45 mg: hvítar, ávalar, filmuhúðaðar töflur, 14,5 x 7,5 mm og kúptar. Merktar „I“ á annarri hliðinni.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Meðferð gegn alvarlegu þunglyndi.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

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.

Aldraðir

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

Börn og unglíngar yngri en 18 ára

Ekki má nota Míron handa börnum og unglíngum 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).

Skert nýrnastarfsemi

Úthreinsun mirtazapíns getur verið minnkuð hjá sjúklingum með miðlungs til alvarlega skerta nýrnastarfsemi (kreatínín úthreinsun <40 ml/mín.) Þetta skal haft í huga þegar mirtazapíni er ávísað fyrir þennan sjúklingahóp (sjá kafla 4.4).

Skert lifrarstarfsemi

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

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.

Sjúklingar sem þjást af þunglyndi ætti að meðhöndla í það minnsta 6 mánuði til að tryggja að þeir séu lausir við einkenni.

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

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnum.

Samtímis notkun mirtazapíns og mónóamínóoxidasá (MAO) hemla (sjá kafla 4.5).

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Notkun hjá börnum og unglingum yngri en 18 ára

Míron ætti ekki að nota við meðhöndlun barna og unglunga yngri en 18 ára. Sjálfsvígstengd hegðun (sjálfsvígstilraunir og sjálfsvígshugsanir) og fjandskapur (aðallega árásarhneigð, fjandsamleg hegðun og reiði) komu oftast fram í klínískum rannsóknum hjá börnum og unglingum sem fengu meðferð með þunglyndislyfjum borið saman við þau sem fengu meðferð með lyfleysu. Ef ákvörðun, byggð á klínískri þörf, um að meðhöndla er engu að síður tekin, á að fylgjast náið með hvort sjálfsvígseinkenni 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, sjálfskaða 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 ætti að fylgjast náið með sjúklingum þar til framfarir eiga sér stað. Samkvæmt almennri klínískri reynslu er hættan á sjálfsvígum aukin á fyrstu stigum bata.

Sjúklingar með sögu um sjálfsvígstengda atburði eða þeir sem hafa umtalsverðar sjálfsvígshugmyndir fyrir upphaf meðferðar eru í aukinni hættu á sjálfsvígshugsunum og sjálfsvígum og ætti að fylgjast náið með þeim meðan á meðferð stendur. Safngreining á samanburðarrannsóknum með lyfleysu fyrir þunglyndislyf hjá fullorðnum sjúklingum með geðræn vandamál sýndi aukna hættu sjálfsvígshæðunar með þunglyndislyfjum samanborðið við lyfleysu hjá sjúklingum sem eru yngri en 25 ára.

Náið eftirlit með sjúklingum, sérstaklega þeim sem eru í aukinni áhættu, ætti að fylgja meðferð með þunglyndislyfjum einkum við upphaf meðferðar og eftir breytingar á skammti. Gera ætti sjúklingum (og umsjónarmönnum þeirra) viðvart um þörfina fyrir náið eftirlit með afturför, sjálfsvígshæðun eða hugsunum og óvenjulegum breytingum á hegðun. Ráðleggja ætti sjúklingum að leita sér læknishjálpar tafarlaust komi þessi einkenni fram.

Vegna möguleikans á sjálfsvígum, sérstaklega í upphafi meðferðar, ætti að afhenda sjúklingum takmarkaðan fjölda af Míron filmuhúðuðum töflum.

Beinmergsbæling

Beinmergsbæling, sem lýsir sér venjulega sem kyrningafæð eða kyrningahrap, hefur komið fram í meðferð með mirtazapíni. Tilkynnt hefur verið um afturkræfa kyrningafæð í mjög sjaldgæfum tilvikum í klínískum rannsóknum á mirtazapíni. Eftir markaðssetningu mirtazapíns hefur verið tilkynnt um örfá tilvik kyrningahraps, 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, bólgu í munni eða aðrar vísbendingar um sýkingu. Verði slíkra einkenna vart á að hætta meðferð og gera blóðkornatalningu.

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 vefræn heilkenni í heila. 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 á meðferð hjá öllum sjúklingum sem fá flog eða ef um er að ræða aukningu á flogum.
- skert 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 plasmaþéttni mirtazapíns var aukin um u.þ.b. 55 %.
- skert nýrnastarfsemi: Eftir einn 15 mg skammt til inntöku af mirtazapíni hjá sjúklingum með miðlungs skerta (kreatínín úthreinsun <40 ml/mín.) og alvarlega skerta nýrnastarfsemi (kreatínín úthreinsun ≤10 ml/mín.) var úthreinsun mirtazapíns minnkuð um u.þ.b. 30 % annars vegar og 50 % hins vegar miðað við sjúklinga með eðlilega nýrnastarfsemi. Meðal plasmaþéttni mirtazapíns var aukin um u.þ.b. 55 % annars vegar og 115 % hins vegar. Enginn marktækur munur fannst hjá sjúklingum með vægt skerta nýrnastarfsemi (kreatínín úthreinsun <80 ml/mín.) miðað við viðmiðunarhóp.
- hjartasjúkdóma, svo sem leiðslutruflanir, hjartaöng og nýlegt hjartadrep. Gera skal venjulegar varúðarráðstafanir og gæta varúðar við samtímis gjöf lyfja.
- 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 ætti 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 að sjálfu sér. Meðal mismunandi fráhrarfseinkenna sem skýrt var frá var oftast tilkynnt um sundl, æsing, kvíða, höfuðverk og ógleði. Þrátt fyrir að þessi einkenni hafi verið tilkynnt sem fráhrarfseinkenni ætti að 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).
- Hreyfióeirð: Notkun þunglyndislyfja hefur verið tengd við hreyfióeirð, sem lýsir sér í óþægindum í hvíld og erfiðleikum 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.

Blóðnatríumlækkun

Örsjaldan hefur verið getið um blóðnatríumlækkun, sennilega vegna óeðlilegrar seytingar á þvagtemprandi hormóni (SIADH) vegna notkunar mirtazapíns. Varúðar skal gæta við notkun sjúklinga í áhættuhópi eins og hjá öldruðum sjúklingum eða sjúklingum sem verið er að meðhöndla með lyfjum sem þekkt eru fyrir að valda blóðnatríumlækkun.

Serótónín heilkenni

Milliverkun við serótónvirk efni: serótónín heilkenni getur komið fram þegar sérvirkir serótónín endurupptökuhæmlar (SSRI) eru notaðir ásamt öðrum serótónvirkum efnum (sjá kafla 4.5). Einkenni serótónín heilkennis geta verið hár líkamshiti, stirðleiki, vöðvakippir, óstöðugleiki í ósjálfráða taugakerfinu mögulega með hröðum breytingum á lífsmörkum, breytingar á andlegu ástandi þar með talið rugl, skapstygð og mikill æsingur sem getur leitt til óráðs og dás. Reynsla eftir markaðssetningu hefur leitt í ljós að serótónín heilkenni 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.

Mjólkursykur

Þetta lyf inniheldur mjólkursykur (laktósa). Sjúklingar með galaktósaóþol, laktasaþurrð eða glúkósa-galaktósa vanfrásog, sem eru arfgengir kvillar, skulu ekki taka lyfið.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Lyfhrif-milliverkanir

- Mirtazapín á ekki að gefa samtímis MAO-hæmlum eða innan tveggja vikna eftir að meðferð með MAO-hæmlum er hætt. Á sama hátt ættu tvær vikur að líða áður en sjúklingur á mirtazapín meðferð er meðhöndlaður með MAO-hæmlum (sjá kafla 4.3).
Ef SSRI-lyf eru gefin ásamt öðrum serótónvirkum efnum (L-tryptófan, triptan-lyf, tramadol, linezólíð, SSRI-lyf, venlafaxín, lítíum og jóhannesarjurt – lyf sem innihalda *Hypericum perforatum*) er þar að auki hætt á serótónín tengdum milliverkunum (serótónín heilkenni: sjá kafla 4.4). Gæta skal varúðar og þörf er á tíðara eftirliti ef þessi lyf eru notuð ásamt 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 samtímis mirtazapíni.
- Mirtazapín getur aukið slævandi verkun áfengis á miðtaugakerfið. Sjúklingum skal því ráðlagt að forðast áfengi meðan á Míron meðferð stendur.
- Mirtazapín í skammtinum 30 mg einu sinni á sólarhring olli lítilli en tölfræðilega marktækri aukningu 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 sé um að ræða samhliða meðferð warfaríns og mirtazapíns.

Lyfjahvörf-milliverkanir

- Carbamazepín og fenýtóín, sem eru CYP3A4 örvar, juku úthreinsun mirtazapíns tvöfalt sem leiddi til lækkunar á meðal plasmagildum um 60 % annars vegar og 45 % hins vegar. Þegar carbamazepíni eða öðru efni sem örvar umbrot lyfja í lifur (svo sem rifampísíni) er bætt við mirtazapínmeðferð, gæti þurft að stækka skammta mirtazapíns. Ef meðferð með örva er hætt gæti þurft að minnka skammt mirtazapíns.
- Samtímis gjöf öfluga CYP3A4 hemilsins ketókónazólís 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 plasmaþétni 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, eryþrómýsíní, cimetidíni og nefazódóni.
- Milliverkanarannsóknir gáfu ekki til kynna nein áhrif á lyfjahvörf við samhliða meðferð mirtazapíns með paroxetíni, amitriptylíni, risperidóni eða litíum.

4.6 Meðganga og brjóstgjöf

Takmarkaðar upplýsingar um notkun mirtazapíns hjá þunguðum konum benda ekki til þess að hætta á meðfæddri vansköpun sé aukin. Rannsóknir á dýrum hafa ekki sýnt fram á fósturskemmandi áhrif, sem hefur kíníska þýðingu, hins vegar hafa eiturvekanir á þroska sést (sjá kafla 5.3). 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 meðferðarrofseinkenna.

Faraldsfræðilegar rannsóknir hafa bent til þess að notkun sérhæfðra serótónínendurupptökuhemla á meðgöngu, sérstaklega seint á meðgöngu, geti leitt til aukinnar hættu á viðvarandi 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 (aukinn styrkur serótóníns).

Rannsóknir á dýrum og takmarkaðar upplýsingar úr rannsóknum á konum hafa sýnt fram á að mirtazapín skilst einungis í mjög litlu magni út í brjóstamjólk. Ákvörðun varðandi hvort skal halda áfram/hætta brjóstgjöf eða halda áfram/hætta meðferð með Míron, ætti að vera tekin á grundvelli ávinnings þess að barnið sé á brjósti og ávinnings Míron meðferðar fyrir konuna.

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 eiga því að forðast hugsanlega áhættusöm verk sem krefjast viðbragðsflýtis og góðrar einbeitingar svo sem akstur og notkun véla, þann tíma sem áhrif vara.

4.8 Aukaverkanir

Hjá sjúklingum með þunglyndi koma fram ýmis einkenni sem tengjast sjálfum sjúkdómnum. Því er oft erfitt að ganga úr skugga um hvaða einkenni eru vegna sjúkdómsins sjálfs og hver eru vegna Míron meðferðar.

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

Allar slembiraðaðar samanburðarrannsóknir við lyfleysu hjá sjúklingum (þ.á.m. við öðrum ábendingum en alvarlegu þunglyndi) hafa verið metnar m.t.t. aukaverkana Mírons. 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 1 sýnir tíðniflokkun aukaverkana sem komu fram tölfræðilega marktækt oftar 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 rannsókna er byggð á tilkynningahlutfalli þessara aukaverkana í klínískum rannsóknum. Tíðni aukaverkana sem tilkynntar voru utan klínískra rannsókna ef engin tilvik í slembiröðuðum samanburðarrannsóknunum við lyfleysu með mirtazapíni komu fram, hefur verið flokkuð sem „ekki þekkt“.

Tafla 1. Aukaverkanir Míron

Flokkun eftir líffærum	Mjög algengar (≥1/10)	Algengar (≥1/100 til < 1/10)	Sjaldgæfar (≥1/1000 til <1/100)	Mjög sjaldgæfar (≥ 1/10.000 til <1/1.000)	Tíðni ekki þekkt
<i>Rannsóknaniðurstöður</i>	Þyngdaraukning ¹				
<i>Blóð og eitlar</i>					Beinmergsbæling (kyrningafæð, kyrningahrap, vanmyndunarblóðleysi, blóðflagnafæð) Fjölgun eosínfíkla
<i>Taugakerfi</i>	Svefndrungi ^{1,4} Róandi áhrif ^{1,4} Höfuðverkur ²	Svefnhöfgi ¹ Sundl Skjálfti	Náladofi ² Fótaórói Yfirlið	Vöðvarekkljakrampi	Krampar (áverkar) Serótónín heilkenni Náladofi í munni (oral paraesthesia)
<i>Meltingarfæri</i>	Munnþurrkur	Ógleði ³ Niðurgangur ² Uppköst ²	Dofi í munni		Bjúgur í munni
<i>Húð og undirhúð</i>		Útbrot ²			
<i>Stoðkerfi og stoðvefur</i>		Liðverkir Vöðvaverkir Bakverkir ¹			
<i>Efnaskipti og næring</i>	Aukning á matarlyst ¹				Blóðnatríumlækkun
<i>Æðar</i>		Stöðubundinn lágþrýstingur	Lágþrýstingur		
<i>Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað</i>		Bjúgur í útlimum ¹ Þreyta			
<i>Lifur og gall</i>				Hækkun á transamínasavirkni í sermi	
<i>Geðræn vandamál</i>		Óeðlilegar draumfarir Rugl Kvíði ^{2,5} Svefnleysi ^{3,5}	Martraðir ² Oflæti Æsingur ² Ofskynjanir Hughreyfiórói/hvíldaróþol (psychomotor restlessness/akathisia)		Sjálfsvígshugsanir ⁶ (suicidal ideation) Sjálfsvígshögðun ⁶
<i>Innkirtlar</i>					Óeðlileg seyting á þvagtemprandi hormóni

¹Þessar aukaverkanir komu tölfraðilega marktækt oft fram í klínískum rannsóknum á mirtazapíni miðað við lyfleysu.

²Þessar aukaverkanir komu oft fram í klínískum rannsóknum á lyfleysu miðað við mirtazapín. Munurinn var þó ekki tölfraðilega marktækur.

³Þessar aukaverkanir komu tölfraðilega marktækt oft fram á lyfleysu meðferð miðað við mirtazapín.

⁴N.B. skammtaminnkun leiðir yfirleitt ekki til minni svefndrunga/róandi áhrifa en getur haft áhrif á verkun á þunglyndi.

⁵Kvíði og svefnleysi getur almennt verið til staðar eða versnað við meðferð á þunglyndislyfjum (geta einnig verið einkenni þunglyndis). Tilkynt hefur verið um þróun eða aukningu kvíða og svefnleysis á mirtazapín meðferð.

⁶Tilfelli sjálfsvígshugsana og sjálfsvígshögðunar hafa verið tilkynnt meðan á mirtazapín meðferð stendur eða snemma eftir að meðferð er hætt (sjá kafla 4.4).

Mat sem fram fór á rannsóknarstofu í klínískum rannsóknum leiddi í ljós tímabundna aukningu á transamínösum og gammaglútamýltransferösum (hins vegar kom þessi aukaverkun ekki tölfraðilega marktækt oft fram hjá þeim sem tóku mirtazapín miðað við lyfleysuhóp).

Börn og unglingar yngri en 18 ára

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

4.9 Ofskömmun

Reynsla sem nú er fyrir hendi varðandi ofskömmtun mirtazapíns eins og sér, bendir til þess að einkenni séu venjulega væg. Skýrt 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.á.m. dauða) við skammta sem eru mun hærri en ráðlagðir skammtar sérstaklega ef um er að ræða blöndu lyfja sem tekin eru í of stórum skömmtum. Tilfelli ofskömmtunar skal meðhöndla á viðeigandi hátt og veita einkenna- og stuðningsmeðferð fyrir lífsnauðsynlega líkamsstarfsemi. Hafa skal í huga lyfjakol (activated charcoal) eða magatæmingu.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Þunglyndislyf. ATC flokkur: N06AX11

Mirtazapín er alfa₂ blokki með miðlæg presýnaptísk áhrif sem eykur noradrenvirkan og serótónínvirkan taugaboðflutning. Aukning serótónínvirks boðflutnings er aðallega vegna 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 blokka alfa₂ og 5-HT₂-viðtaka og R(-)-handhverfan með því að blokka 5-HT₃-viðtaka. Histamín H₁ blokkun lyfsins er sennilega ástæða róandi verkunar lyfsins. Mirtazapín hefur mjög lítil andkólínvirk áhrif og við ráðlagða skammta hefur það nánast engin áhrif á hjarta og æðakerfi.

Börn og unglingar yngri en 18 ára

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 og öðrum endapunkti.

Veruleg þyngdaraukning (≥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% á móti 6,8%) og aukningu þríglýseríða í blóði (2,9% á móti 0%).

5.2 Lyfjahvörf

Eftir inntöku Míron taflna frásogast virka efnið, mirtazapín, hratt og vel (aðgengi ≈ 50 %) og næst hámarksþéttni í plasma eftir um 2 klst. Binding mirtazapíns við plasmaprótein er um 85 %. Miðgildi helmingunartíma brothvarfs er 20-40 klst. Lengri helmingunartímar allt upp í 65 klst. hafa stöku sinnum mælst og styttri helmingunartímar hafa sést hjá ungum karlmönnum. Helmingunartími brothvarfs er nægjanlegur til að réttlæta gjöf einu sinni á sólarhring. Jafnvægi næst eftir 3-4 daga og eftir það verður ekki frekari uppsöfnun. Mirtazapín hefur línuleg lyfjahvörf á því skammtabili sem ráðlagt er. Neysla fæðu hefur ekki áhrif á lyfjahvörf mirtazapíns.

Mirtazapín umbrotnar nær alveg og brothvarf verður með þvagi og hægðum á nokkrum dögum. 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 tengist myndun 8-hýdroxýumbrotsefnis mirtazapíns en aftur á móti er CYP3A4 talið eiga þátt í myndun N-metýlsviptra- og N-oxíðumbrotsefna. Metýlsvipta umbrotsefnið er lyfjafraðilega virkt og lyfjahvörf þess virðast vera eins og fyrir óbreytta efnið. 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 lyfjafraðilegu öryggi, eiturverkunum eftir endurtekna skammta, krabbameinsvaldandi áhrifum og eiturverkunum á erfðaefni.

Í rannsóknum á eituráhrifum á æxlun hjá rottum og kaninum komu engin fósturskemmandi áhrif fram. Þegar mirtazapín var gefið í tvöföldum skammti miðað við hámarksútsetningu 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 erfðaeefni í röð prófa fyrir stökkbreytingu erfðaefnis og litninga- og DNA-skemmdir. Skjaldkirtilsæxli sem fundust í rottum í rannsóknum á krabbameinsvaldandi áhrifum og lifrarfrumuæxli sem fundust í krabbameinsrannsóknum á músum eru talin vera tegundasértæk svörun sem ekki hefur eiturverkun á erfðaeefni og tengist langtímameðferð með stórum skömmtum af lifrarenímörvum.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Kjarni:

Laktósaeinhýdrat
Forhleypt maíssterkja
Vatnsfrí kísilkvoða
Kroskarmellósi
Magnesíumsterat

Töfluhúð:

15 mg töflur:
Hýprómellósi
Makrógól 8000
Títantvíoxíð (E171)
Gult járnoxíð (E172)
Rautt járnoxíð (E172).

30 mg töflur:
Hýprómellósi
Makrógól 8000
Títantvíoxíð (E171)
Gult járnoxíð (E172)
Rautt járnoxíð (E172).

45 mg töflur:
Hýprómellósi
Makrógól 8000
Títantvíoxíð (E171)

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

2 ár

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið ekki við hærri hita en 25°C.

6.5 Gerð íláts og innihald

Hvít lyfjaglös úr plasti, með innsigliðum hvítum plasttappa eða þynnur.
30 töflur eða 100 töflur.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Engin sérstök fyrirmæli.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Actavis hf.
Reykjavíkurvegi 76-78
220 Hafnarfjörður

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

15 mg: IS/1/03/107/01
30 mg: IS/1/03/107/02
45 mg: IS/1/03/107/03

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 3. apríl 2003.
Dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 20. maí 2009.

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

31. október 2011.