

SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Míron Smelt 15 mg munn-dreifitöflur

Míron Smelt 30 mg munn-dreifitöflur

2. INNIHALDSLÝSING

Hver 15 mg Míron Smelt munn-dreifitafla inniheldur 15 mg af mirtazapíni.

Hver 30 mg Míron Smelt munn-dreifitafla inniheldur 30 mg af mirtazapíni.

Hjálparefni með þekkta verkun:

Hver 15 mg Míron Smelt munn-dreifitafla inniheldur 6 mg af aspartami, 41 µg af glúkósa og minna en 0,04 µg af súlfíti.

Hver 30 mg Míron Smelt munn-dreifitafla inniheldur 12 mg af aspartami, 82 µg af glúkósa og minna en 0,08 µg af súlfíti.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Munn-dreifitafla.

15 mg töflur: hvítar eða beinhvítar, kringlóttar, 8 mm í þvermál, kúptar, óhúðaðar töflur, merktar M1.

30 mg töflur: hvítar eða beinhvítar, kringlóttar, 10 mm í þvermál, kúptar, óhúðaðar töflur, merktar M2.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Míron Smelt er ætlað fullorðnum til meðferðar gegn alvarlegu þunglyndi.

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 fullnægjandi tíma, í að minnsta kosti 6 mánuði til að tryggja að þeir séu lausir við einkenni.

Mælt er með því að meðferð með mirtazapíni sé hætt smám saman til þess 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 á að viðhafa náð eftirlit til þess að fá viðunandi og örugga svörun.

Skert nýrnastarfsemi

Úthreinsun mirtazapíns getur verið minnkuð hjá sjúklingum með miðlungs til alvarlega skerta nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun <40 ml/mín.) Þetta skal haft í huga þegar Míron Smelt 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 Míron Smelt er ávísað fyrir þennan sjúklingahóp, sérstaklega ef um er að ræða alvarlega skerta lifrarstarfsemi vegna þess að sjúklingar með alvarlega skerta lifrarstarfsemi hafa ekki verið rannsakaðir (sjá kafla 4.4).

Börn

Ekki má nota Míron Smelt handa börnum og unglingum yngri en 18 ára vegna þess að ekki var sýnt fram á verkun þess 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 Smelt einu sinni á sólarhring. Ákjósanlegt er að taka það í einum skammti að kvöldi fyrir svefn. Míron Smelt 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. Taflan sundrast fljótt og hægt er að kyngja henni án þess að drekka vatn með.

4.3 Frábendingar

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

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Börn

Míron Smelt á ekki að nota við meðhöndlun barna og unglunga yngri en 18 ára. Sjálfsvígstengd hegðun (sjálfsvígstilraunir og sjálfsvígshugsanir) og fjandskapur (aðallega árársarhneigð, 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, sjálf skaða og sjálfsvígum (sjálfsvígstengdum atburðum). Hættan er til staðar þar til marktækt sjúkdómshlé verður. Vegna þess að framfarir verða hugsanlega ekki á fyrstu vikum meðferðar eða lengur á 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 sjálfsvígstilraunum og á 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, á að fylgja meðferð með þunglyndislyfjum einkum við upphaf meðferðar og eftir breytingar á skammti.

Gera á sjúklingum (og umsjónarmönnum þeirra) viðvart um þörfina fyrir náíð eftirlit með afturför, sjálfsvígshegðun eða hugsunum og óvenjulegum breytingum á hegðun. Ráðleggja á sjúklingum að leita sér læknishjálpar tafarlaust komi þessi einkenni fram.

Vegna möguleikans á sjálfsvígum, sérstaklega í upphafi meðferðar skal afhenda sjúklingum eins lítinn skammt af Míron Smelt munndreifitöflum og unnt er í samræmi við góðar starfsvenjur við meðhöndlun sjúklinga til þess að draga úr áhættunni á ofskömmtnun.

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 kyrningahrap, 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.

Alvarlegar aukaverkanir í húð

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

Ef teikn eða einkenni sem benda til þessara húðviðbragða koma fram skal samstundis hætta meðferð með Míron Smelt. Hafi einhver þessara húðviðbragða komið fram hjá sjúklingi við notkun mirtazapíns, má ekki undir nokkrum kringumstæðum hefja meðferð á ný með Míron Smelt hjá þessum sjúklingi.

Gula

Hætta skal meðferð ef gula kemur fram.

Aðstæður sem krefjast eftirlits

Nauðsynlegt er að gæta varúðar við skömmtnun og fylgjast reglulega og náíð með sjúklingum með:

- flogaveiki og vefræn 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 mirtazapín 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 (kreatínínúthreinsun <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 leiðslutrufanir, hjartaöng og nýlegt hjartadrep. Gera skal venjulegar varúðarráðstafanir og gæta varúðar við samtímisgjöf 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 á 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 greint var frá var oftast tilkynnt um sundl, æsing, kvíða, höfuðverk og ógleði. Þrátt fyrir að þessi einkenni hafi verið tilkynnt sem fráhrarfseinkenni á 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 blöðruhálskirtils og hjá sjúklingum með bráða þrönghornsgláku og aukinn augnþrýsting (þó er lítil hættu á vandkvæðum vegna þess að Míron Smelt hefur aðeins mjög væg andkólínvirk áhrif).
- Hvíldarþol/hreyfióeirð: Notkun þunglyndislyfja hefur verið tengd við hvíldarþol, sem kemur fram sem huglæg óþægindi eða þjakandi óróleiki sem oft fylgir 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 markaðsetningu. Meirihluti tilfellanna sem greint var frá komu fram í tengslum við ofskömmun eða hjá sjúklingum með aðra áhættuþætti fyrir QT-lengingu, þar með talið samhliðanotkun lyfja sem lengja QTc (sjá kafla 4.5 og 4.9). Gæta skal varúðar þegar Míron Smelt er ávísað handa sjúklingum með þekkta hjarta- og æðasjúkdóma eða fjölskyldusögu um QT-lengingu og við samhliðanotkun með öðrum lyfjum sem talin eru lengja QTc bilið.

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.

Serótónínheilkenni

Milliverkun við serótónvirk efni: serótónínheilkenni getur komið fram þegar sérhæfðir serótónín-endurupptökuhemlar (SSRI) eru notaðir ásamt öðrum serótónvirkum efnum (sjá kafla 4.5). Einkenni serótónínheilkennis geta verið hár líkamshiti, stirðleiki, vöðvakippir, óstöðugleiki í ósjálfráða taugakerfinu hugsanlega með hröðum breytingum á lífsmörkum, breytingar á andlegu ástandi þar með talið rugl, skapstygð og mikill æsingur sem getur leitt til óráðs og dás. Gæta skal varúðar og auka eftirlit þegar þessi virku efni eru notuð með mirtazapíni. Ef þessi einkenni koma fram skal meðferð með mirtazapíni hætt og hefja stuðningsmeðferð við einkennum. 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 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.

Hjálprefni

Aspartam

Aspartam er vatnsrofið í meltingarveginum þegar það er tekið inn. Ein helsta vatnsrofsafurðin er fenýlalanín. Það getur valdið sjúklingum með fenýlketónúríu (PKU) skaða.

Glúkósi

Sjúklingar með arfgengt glúkósa-galaktósa vanfrásog, sem er mjög sjaldgæft, skulu ekki nota lyfið. Getur verið skaðlegt fyrir tennur.

Súlfít

Getur í undantekningartilvikum valdið ofnæmisviðbrögðum og berkjukrampa.

Natríum

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

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Lyfhrif-milliverkanir

- Mirtazapín á ekki að gefa samtímis MAO-hemlum eða innan tveggja vikna eftir að meðferð með MAO-hemlum er hætt. Á sama hátt ættu tvær vikur að líða áður en sjúklingur á mirtazapín meðferð er meðhöndlaður með MAO-hemlum (sjá kafla 4.3). Ef SSRI-lyf eru gefin ásamt öðrum serótónvirkum efnum (L-tryptófan, triptan-lyf, tramadol, linezólíð, metýlenblátt, SSRI-lyf, venlafaxín, litíum og jóhannesarjurt – lyf sem innihalda *Hypericum perforatum*) er þar að auki hætt á serótónín tengdum milliverkunum (serótónínheilkenni: 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 Smelt 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 samhliðameðferð warfaríns og mirtazapíns.
- Hættan á QT-lengingu og/eða sleglahraðtakti (t.d. *Torsades de Pointes*) getur aukist við samhliðanotkun með lyfjum sem lengja QTc bilið (t.d. sum geðrofslyf og sýklalyf).

Lyfjahvörf-milliverkanir

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

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 (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).

Gæta skal varúðar við ávísun handa þunguðum konum. Ef Míron Smelt er notað fram að fæðingu eða stuttu fyrir fæðingu skal fylgjast náið með nýburanum vegna hugsanlegra meðferðarrofseinkenna.

Brjóstagjöf

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

Frijósemi

Forklínískar rannsóknir á eiturvekunum á æxlun hjá dýrum sýndu engin áhrif á frijósemi.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Míron Smelt hefur lítil eða væg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

Míron Smelt 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

Samantekt á öryggi

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 Smelt 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.

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 í tengslum við meðferð með mirtazapíni (sjá kafla 4.4).

Allar slembiraðaðar samanburðarrannsóknir við lyfleysu hjá sjúklingum (þ.á.m. 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 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 slembiröðuðu samanburðarrannsóknunum við lyfleysu með mirtazapíni komu fram, hefur verið flokkuð sem „ekki þekkt“.

Tafla 1. Aukaverkanir Míron Smelt

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, kyrningahrap, vanmyndunar-blóðleysi, blóðflagnafæð) Fjólgun eosínfíkla
<i>Innkirtlar</i>					Óeðlileg seyting á þvagtemprandi hormóni Blóðprólaktín-hækkun (og tengd einkenni sem eru mjólkurflæði og brjóstastækkun hjá körlum)
<i>Efnaskipti og næring</i>	Þyngdaraukning ¹ Aukning á matarlyst ¹				Blóðnatríumlækkun
<i>Geðræn vandamál</i>		Óeðlilegar draumfarir Rugl Kvíði ^{2,5} Svefnleysi ^{3,5}	Martraðir ² Oflæti Æsingur ² Ofskynjanir Hughreyfiórói (psychomotor restlessness) þ.á m. hvíldaróþol, hreyfisýki (akathisia, hyperkinesia)	Árásargirmi	Sjálfsvígshugsanir ⁶ (suicidal ideation) Sjálfsvígshvegðun ⁶ Svefnganga
<i>Taugakerfi</i>	Svefndrungi ^{1,4} Róandi áhrif ^{1,4} Höfuðverkur ²	Svefnhöfgi ¹ Sundl Skjálfti Minnisleysi ⁷	Náladofi ² Fótaórói Yfirlið	Vöðvarekkljakrampi	Krampar (áverkar) Serótónín heilkenni Náladofi í munni (oral paraesthesia) Tormæli (dysarthria)
<i>Æðar</i>		Stöðubundinn lágþrýstingur	Lágþrýstingur		
<i>Meltingarfæri</i>	Munnþurrkur	Ógleði ³ Niðurgangur ² Uppköst ² Hægðatregða ¹	Dofi í munni	Brisbólga	Bjúgur í munni Aukin munnvatnsmyndun
<i>Lifur og gall</i>				Hækkun á transamínasavirkni í sermi Gula	
<i>Húð og undirhúð</i>		Útbrot ²			Stevens-Johnson heilkenni Blóðruháðbólga Regnbogaroðasótt Húðþekjudrepslos Lyfjaviðbrögð með fjölgun rauðkyrninga og altækum einkennum

				(DRESS).
<i>Stoðkerfi og bandvefur</i>		Liðverkir Vöðvaverkir Bakverkir ¹		Rákvöðvalýsa
<i>Nýru og þvagfæri</i>				Þvagteppa
<i>Æxlunarfæri og brjóst</i>				Sístaða reður
<i>Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað</i>		Bjúgur í útlimum ¹ Þreyta		Útbreiddur bjúgur Staðbundin bjúgur
<i>Rannsóknaniðurstöður</i>				Aukning kreatínínkínasa

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.

⁴Athugið að skammtaminnkun leiðir yfirleitt ekki til minni svefnrunga/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 tilkynt meðan á mirtazapín meðferð stendur eða snemma eftir að meðferð er hætt (sjá kafla 4.4).

⁷Í flestum tilvikum batnaði sjúklingum þegar lyfjameðferð var hætt.

Lýsing á völdum aukaverkunum

Mat sem fram fór á rannsóknarstofu í klínískum rannsóknum leiddi í ljós tímabundna aukningu á transamínösum og gamma-glútamýltransferösum (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

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

Tilkyning 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 samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

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.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. Í þessum 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.

Hafa skal í huga lyfjakol (activated charcoal) eða magatæmingu.

Börn

Veita skal samskonar viðeigandi meðhöndlun 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 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.

Verkun og öryggi

Histamín H₁ blokkun lyfsins er sennilega ástæða róandi verkunar lyfsins. Mirtazapín hefur mjög lítil andkólínvirk áhrif og við ráðlagða skammta hefur það aðeins takmörkuð áhrif (t.d. réttstöðubrýstingsfall) á hjarta og æðakerfi.

Áhrif mirtazapíns á QTc-bil var metið í slembiraðaðri rannsókn með lyfleysu og moxiflozasíni þar sem þátt tóku 54 heilbrigðir sjálfboðaliðar sem fengu venjulegan 45 mg skammt og 75 mg skammt, sem er yfir meðferðarmörkum. Línulegt líkan yfir hámarksáhrif (e-max) benti til þess að lenging QTc-bils héldist undir mörkum klínískt marktækrar lengingar (sjá kafla 4.4).

Börn

Tvær slembaðar, tvíblindar, samanburðarrannsóknir við lyfleysu, sem gerðar voru hjá börnum á aldrinum 7 til 18 ára með alvarlega geðdeyfð (n=259) sem fengu breytilega skammta (15-45 mg) fyrstu 4 vikurnar sem fylgt var eftir með föstum skömmtum (15, 30 og 45 mg mirtazapín) næstu 4 vikurnar, sýndu ekki fram á marktækan mun milli mirtazapíns og lyfleysu á fyrsta og öðrum endapunkti. Veruleg þyngdaraukning ($\geq 7\%$) kom fram hjá 48,8% þeirra sem fengu mirtazapín til samanburðar við 5,7% þeirra sem fengu lyfleysu. Ofsakláði (11,8% miðað við 6,8%) og hækkuð gildi þríglyseríða í blóði (2,9% miðað við 0%) voru algengar aukaverkanir.

5.2 Lyfjahvörf

Frásog

Eftir inntöku Míron Smelt taflna frásogast virka efnið, mirtazapín, hratt og vel (aðgengi $\approx 50\%$) og næst hámarksþéttni í plasma eftir um 2 klst. 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 cytókróm 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 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 sólarhringum. 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

Mirtazapín hefur línulegt lyfjahvörf á því skammtabili sem ráðlagt er.

Sérstakir sjúklingshópar

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 erfðafni, krabbameinsvaldandi áhrifum og eiturverkunum á æxlun og þroska.

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 erfðafni í röð prófa fyrir stökkbreytingu erfðafnis 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 erfðafni og tengist langtímameðferð með stórum skömmtum af lifrarenisímvirkjum.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Mannitól

Örkristallaður sellulósi

Þungt magnesíumkarbónat

Hýdroxýprópýlsellulósi

Krospóvídón

Kísilkvoða, vatnsfrí

L-Metiónín

Örkristallaður sellulósi og Guar gúmmí (Avicel CE-15)

Aspartam (E951)

Appelsínubragðefni (maltódestrín, arabískt gúmmí (E414), tríasetín (E1518), glúkósi, natríumsúlfít (E221) og bragðefni)

Magnesíumsterat

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

3 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Þynnupakkningar: Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka og ljósi.

Töfluflúlat: Geymið í upprunalegu töfluflúlati og geymið það vel lokað til varnar gegn raka og ljósi.

6.5 Gerð fláts og innihald

Ál/ál þynnur:

Pakkningastærðir: 6, 18, 30, 48, 90, 96, 180 (18 x 10 sjúkrahúspakkning) töflur.

Ál/ál þynnur sem flett er í sundur við opnun, rifgataðar stakskammta þynnur.

Pakkningastærðir: 6, 18, 30, 48, 90, 96, 180 (18 x 10 sjúkrahúspakkning) töflur.

Pólýprópýlen eða HDPE töfluglös með LDPE eða LDPE/HDPE lok og þurrkhyliki:

Pakkningastærðir: 50 og 100 töflur.

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

15 mg: IS/1/07/018/01
30 mg: IS/1/07/018/02

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 29. maí 2007.
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 18. október 2011.

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

10. febrúar 2023.