
1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Mirtzapine Sandoz 15 mg orodispergeerbare tabletten
Mirtzapine Sandoz 30 mg orodispergeerbare tabletten
Mirtzapine Sandoz 45 mg orodispergeerbare tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Mirtzapine Sandoz 15 mg:
Elke orodispergeerbare tablet bevat 15 mg mirtzapine.

Hulpstoffen met bekend effect
Elke orodispergeerbare tablet bevat 3 mg aspartaam (E 951), 15 nanogram sulfieten en 0,047 mg benzylalcohol.

Mirtzapine Sandoz 30 mg:
Elke orodispergeerbare tablet bevat 30 mg mirtzapine.

Hulpstoffen met bekend effect
Elke orodispergeerbare tablet bevat 6 mg aspartaam (E 951), 30 nanogram sulfieten en 0,093 mg benzylalcohol.

Mirtzapine Sandoz 45 mg:
Elke orodispergeerbare tablet bevat 45 mg mirtzapine.

Hulpstoffen met bekend effect
Elke orodispergeerbare tablet bevat 9 mg aspartaam (E 951), 45 nanogram sulfieten en 0,14 mg benzylalcohol.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Orodispergeerbare tablet.
Witte tot gebroken witte, ronde, platte tabletten met afgeronde randen en onbedrukt aan beide zijden.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Mirtzapine Sandoz is geïndiceerd bij volwassenen voor de behandeling van episoden van majeure depressie.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Volwassenen

De werzame dagdosering ligt gewoonlijk tussen 15 en 45 mg; de startdosering is 15 of 30 mg. Mirtazapine begint zijn effect doorgaans uit te oefenen na 1-2 weken behandeling. Een behandeling met een adequate dosering moet binnen 2-4 weken een positieve respons opleveren. In geval van onvoldoende respons kan de dosering worden verhoogd tot de maximumdosering. Als er na nog eens 2-4 weken geen respons is, moet de behandeling worden stopgezet.

Patiënten met een depressie moeten lang genoeg (ten minste 6 maanden) worden behandeld om ervoor te zorgen dat ze vrij van symptomen zijn.

Het wordt aanbevolen de behandeling met mirtazapine geleidelijk stop te zetten om ontwenningssymptomen te voorkomen (zie rubriek 4.4).

Ouderen

De aanbevolen dosering is dezelfde als bij volwassenen. Bij oudere patiënten moet een verhoging van de dosering gebeuren onder nauw toezicht om een bevredigende en veilige respons te verkrijgen.

Nierinsufficiëntie

De klaring van mirtazapine kan verminderen bij patiënten met matige tot ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring < 40 ml/min). Daar moet rekening mee worden gehouden bij het voorschrijven van Mirtazapine Sandoz bij deze categorie van patiënten (zie rubriek 4.4).

Leverinsufficiëntie

De klaring van mirtazapine kan verminderen bij patiënten met leverinsufficiëntie. Daar moet rekening mee worden gehouden bij het voorschrijven van Mirtazapine Sandoz bij deze categorie van patiënten, vooral patiënten met ernstige leverinsufficiëntie, aangezien patiënten met een ernstige leverinsufficiëntie niet werden onderzocht (zie rubriek 4.4).

Pediatrische patiënten

Mirtazapine Sandoz mag niet worden gebruikt bij kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar omdat de werkzaamheid niet werd aangetoond in twee korte klinische studies (zie rubriek 5.1) en gezien de veiligheidsproblemen (zie rubrieken 4.4, 4.8 en 5.1).

Wijze van toediening

Mirtazapine Sandoz heeft een eliminatiehalfwaardetijd van 20-40 uur en daarom is Mirtazapine Sandoz geschikt om eenmaal daags te worden toegediend. Het wordt bij voorkeur eenmaal per dag bij het slapengaan ingenomen. Mirtazapine Sandoz mag ook in twee verdeelde doses worden gegeven (één 's morgens en één bij het slapengaan, de hogere dosis moet worden ingenomen bij het slapengaan).

De tabletten moeten oraal worden ingenomen. De tablet zal snel uit elkaar vallen en kan zonder water worden ingeslikt.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Gelijktijdig gebruik van mirtazapine met monoamineoxidaseremmers (MAO-remmers) (zie rubriek 4.5).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Pediatrische patiënten

Mirtazapine Sandoz mag niet worden gebruikt voor de behandeling van kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar. Zelfmoordgebonden gedrag (zelfmoordpoging en zelfmoordgedachten) en vijandigheid (vooral agressie, oppositioneel gedrag en woede) zijn in klinische studies vaker gezien bij kinderen en adolescenten die werden behandeld met antidepressiva dan in de groep die werd behandeld met een placebo. Als op klinische gronden toch wordt beslist om te behandelen, moet de patiënt zorgvuldig worden gecontroleerd op het optreden van zelfmoordsymptomen. Bovendien zijn er geen gegevens over de veiligheid op lange termijn bij kinderen en adolescenten wat de groei, de ontwikkeling en de cognitieve en gedragsontwikkeling betreft.

Ernstige bijwerkingen van de huid

Er zijn ernstige bijwerkingen van de huid zoals syndroom van Stevens-Johnson (SJS), toxische epidermale necrolyse (TEN), geneesmiddelenreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS), dermatitis bullosa en erythema multiforme gemeld in tijdens de behandeling met Mirtazapine Sandoz.

Als zich tekenen en symptomen voordoen die duiden op deze reacties, dient het gebruik van Mirtazapine Sandoz onmiddellijk te worden stopgezet.

Als een van deze reacties voortdurend bij gebruik van Mirtazapine Sandoz, mag behandeling met Mirtazapine Sandoz bij deze patiënt nooit worden hervat.

Zelfmoord/zelfmoordgedachten of klinische verergering

Depressie gaat gepaard met een hoger risico op zelfmoordgedachten, zelfbeschadiging en zelfmoord (aan zelfmoord gerelateerde gebeurtenissen). Het risico houdt aan tot er een significante remissie optreedt. Omdat het mogelijk is dat gedurende de eerste paar weken van de behandeling of langer geen verbetering optreedt, moeten de patiënten van dichtbij worden opgevolgd tot die verbetering optreedt. Het is een algemene klinische ervaring dat het zelfmoordrisico kan toenemen tijdens de vroege fasen van herstel.

Patiënten met een voorgeschiedenis van aan zelfmoord gerelateerde gebeurtenissen of patiënten met duidelijke zelfmoordgedachten voor de start van de behandeling lopen een hoger risico op zelfmoordgedachten of -pogingen en moeten tijdens de behandeling zorgvuldig worden opgevolgd. Een meta-analyse van placebo-gecontroleerde klinische studies met antidepressiva bij volwassen patiënten met psychiatrische aandoeningen wees op een hoger risico op zelfmoordgedrag met antidepressiva dan met de placebo bij patiënten jonger dan 25 jaar. Een nauwgezet toezicht van patiënten en vooral deze met een hoog risico, is noodzakelijk bij behandeling met antidepressiva, vooral in het begin van de behandeling en na verandering van dosering. De patiënten (en hulpverleners van de patiënten) moeten de raad krijgen te letten op een eventuele klinische verergering, zelfmoordgedrag of -gedachten en ongewone gedragsveranderingen en moeten onmiddellijk medisch advies vragen als dergelijke symptomen optreden.

Gezien de kans op zelfmoord, vooral in het begin van de behandeling, mag slechts de kleinste hoeveelheid Mirtazapine Sandoz orodispergeerbare tabletten aan de patiënt worden gegeven in overeenstemming met goede patiëntenzorg, om het risico op overdosering te verminderen.

Beenmergdepressie

Beenmergdepressie, gewoonlijk in de vorm van granulocytopenie of agranulocytose, is gerapporteerd tijdens behandeling met mirtazapine. Een omkeerbare agranulocytose is zelden gerapporteerd in klinische studies met mirtazapine. In de periode na marktintroductie zijn met mirtazapine zeer zeldzame gevallen van agranulocytose gerapporteerd; die waren meestal reversibel, maar in enkele gevallen fataal. Fatale gevallen hebben zich vooral voorgedaan bij patiënten ouder dan 65 jaar. De arts moet letten op symptomen zoals koorts, keelpijn, stomatitis en andere tekenen van infectie; als dergelijke symptomen optreden, moet de behandeling worden stopgezet en moet een bloedonderzoek worden verricht om het aantal bloedcellen te meten.

Geelzucht

De behandeling moet worden stopgezet in geval van geelzucht.

Aandoeningen waarbij toezicht vereist is

Zorgvuldige dosering en regelmatige, nauwgezette opvolging zijn noodzakelijk bij patiënten met:

- epilepsie en organisch hersensyndroom: hoewel de klinische ervaring erop wijst dat epilepsieaanvallen zeldzaam zijn tijdens behandeling met mirtazapine, is net als met andere antidepressiva voorzichtigheid geboden als een behandeling met Mirtazapine Sandoz wordt gestart bij patiënten met een voorgeschiedenis van convulsies. De behandeling moet worden stopgezet als een patiënt aanvallen krijgt of als de aanvallen frequenter worden.
- leverinsufficiëntie: na één enkele orale dosis van 15 mg mirtazapine was de klaring van mirtazapine ongeveer 35% lager bij patiënten met lichte tot matige leverinsufficiëntie dan bij proefpersonen met een normale leverfunctie. De gemiddelde plasmaconcentratie van mirtazapine was ongeveer 55% hoger.
- nierinsufficiëntie: na één enkele orale dosis van 15 mg mirtazapine bij patiënten met matige (creatinineklaring < 40 ml/min) of ernstige (creatinineklaring \leq 10 ml/min) nierinsufficiëntie was de klaring van mirtazapine respectievelijk ongeveer 30% en 50% lager dan bij normale proefpersonen. De gemiddelde plasmaconcentratie van mirtazapine was respectievelijk ongeveer 55% en 115% hoger. Er werden geen significante verschillen waargenomen tussen patiënten met lichte nierinsufficiëntie (creatinineklaring < 80 ml/min) en de controlegroep.
- hartziekten zoals geleidingsstoornissen, angina pectoris en recent myocardinfarct, waarbij de normale voorzorgsmaatregelen in acht dienen te worden genomen en gelijktijdig toegediende geneesmiddelen zorgvuldig dienen te worden toegediend.
- lage bloeddruk.
- diabetes mellitus: bij patiënten met diabetes kunnen antidepressiva de glykemiecontrole verstoren. Het zou kunnen dat de dosis van insuline en/of orale antidiabetica moet worden aangepast en een nauwgezette opvolging wordt aanbevolen.

Zoals met andere antidepressiva moet rekening worden gehouden met het volgende:

- Een verergering van psychotische symptomen is mogelijk als antidepressiva worden toegediend aan patiënten met schizofrenie of andere psychotische stoornissen; paranoïde gedachten kunnen toenemen.
- Als de depressieve fase van een bipolaire stoornis wordt behandeld, kan die omslaan in een manische fase. Patiënten met een voorgeschiedenis van manie/hypomanie moeten nauwgezet worden opgevolgd. Mirtazapine moet worden stopgezet als de patiënt in een manische fase gaat.
- Hoewel Mirtazapine Sandoz niet verslavend is, leert de ervaring na marktintroductie dat een plotselinge stopzetting van de behandeling na langdurige toediening soms ontwenningsymptomen kan veroorzaken. De meeste ontwenningsreacties zijn mild en genezen vanzelf. De frequentste ontwenningsymptomen zijn duizeligheid, agitatie, angst, hoofdpijn en nausea. Hoewel ze worden

gerapporteerd als ontwenningssymptomen, moet er rekening mee worden gehouden dat die symptomen ook te wijten kunnen zijn aan de onderliggende ziekte. Zoals aangeraden in rubriek 4.2, wordt aanbevolen de behandeling met mirtazapine geleidelijk stop te zetten.

- Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met stoornissen van de urinelozing zoals prostaathypertrofie en bij patiënten met een acuut geslotenhoekglaucoom en een verhoogde oogdruk (hoewel er weinig kans op problemen is met Mirtazapine Sandoz gezien de zeer geringe anticholinerge activiteit).
- Acathisie/psychomotorische rusteloosheid: het gebruik van antidepressiva is in verband gebracht met de ontwikkeling van acathisie, gekenmerkt door een subjectief onaangename of vermoeiende rusteloosheid en bewegingsdrang, die vaak gepaard gaat met niet stil kunnen zitten of staan. Die kans is het grootst tijdens de eerste weken van de behandeling. Bij patiënten die die symptomen ontwikkelen, kan een verhoging van de dosering schadelijk zijn.
- Er zijn gevallen van QT-verlenging, Torsade de Pointes, ventrikeltachycardie en plotselinge dood gemeld tijdens het gebruik van mirtazapine na marktintroductie. De meeste meldingen deden zich voor in verband met overdosering of bij patiënten met andere risicofactoren voor QT-verlenging, waaronder gelijktijdig gebruik van QTc-verlengende geneesmiddelen (zie rubriek 4.5 en rubriek 4.9). Voorzichtigheid is geboden wanneer Mirtazapine Sandoz wordt voorgeschreven bij patiënten met bekende cardiovasculaire ziekte of een familiale voorgeschiedenis van QT-verlenging, en bij gelijktijdig gebruik met andere geneesmiddelen waarvan wordt aangenomen dat ze het QTc-interval verlengen.

Hyponatriëmie

Hyponatriëmie, waarschijnlijk door ongepaste secretie van antidiuretisch hormoon (SIADH), werd zeer zelden gerapporteerd bij gebruik van mirtazapine. Voorzichtigheid is geboden bij risicopatiënten, zoals oudere patiënten of patiënten die tevens worden behandeld met geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze hyponatriëmie kunnen veroorzaken.

Serotoninesyndroom

Interacties met serotonerg werkzame stoffen: er kan een serotoninesyndroom optreden als selectieve serotonineheropnameremmers (SSRI's) worden gebruikt in combinatie met andere serotonerg werkzame stoffen (zie rubriek 4.5). Symptomen van het serotoninesyndroom kunnen zijn hyperthermie, rigiditeit, myoclonus, autonome instabiliteit met mogelijk snelle fluctuaties van de vitale tekenen, veranderingen van de geestelijke toestand zoals verwardheid, prikkelbaarheid en extreme agitatie gaande tot delirium en coma. Voorzichtigheid is geboden en een nauwgezetere klinische monitoring is vereist als die werkzame stoffen worden gecombineerd met mirtazapine. De behandeling met mirtazapine moet worden stopgezet als dergelijke bijwerkingen optreden en er moet een ondersteunende symptomatische behandeling worden gestart. Uit de ervaring na marktintroductie blijkt dat het serotoninesyndroom zeer zelden optreedt bij patiënten die alleen met Mirtazapine Sandoz worden behandeld (zie rubriek 4.8).

Ouderen

Oudere patiënten zijn vaak gevoeliger, vooral voor de bijwerkingen van antidepressiva. Tijdens klinisch onderzoek met mirtazapine werden niet vaker bijwerkingen gerapporteerd bij oudere patiënten dan in andere leeftijdsgroepen.

Mirtazapine Sandoz bevat aspartaam, benzylalcohol, sulfieten en natrium

15 mg orodispergeerbare tabletten:

Dit middel bevat 3 mg aspartaam in elke orodispergeerbare tablet. Aspartaam is een bron van fenylnalanine. Het kan schadelijk zijn voor patiënten met fenylnketonurie.

Dit middel bevat 0,047 mg benzylalcohol in elke orodispergeerbare tablet. Benzylalcohol kan allergische reacties veroorzaken. Grote hoeveelheden moeten met voorzichtigheid en alleen indien nodig worden gebruikt, vooral bij personen met een verminderde lever- of nierfunctie, vanwege het risico op accumulatie en toxiciteit (metabole acidose). Benzylalcohol is in verband gebracht met het risico op ernstige bijwerkingen, waaronder ademhalingsproblemen (zogenoemd 'gaspings'-syndroom) bij jonge kinderen.

30 mg orodispergeerbare tabletten:

Dit middel bevat 6 mg aspartaam in elke orodispergeerbare tablet. Aspartaam is een bron van fenylnalanine. Het kan schadelijk zijn voor patiënten met fenylnketonurie.

Dit middel bevat 0,093 mg benzylalcohol in elke orodispergeerbare tablet. Benzylalcohol kan allergische reacties veroorzaken. Grote hoeveelheden moeten met voorzichtigheid en alleen indien nodig worden gebruikt, vooral bij personen met een verminderde lever- of nierfunctie, vanwege het risico op accumulatie en toxiciteit (metabole acidose). Benzylalcohol is in verband gebracht met het risico op ernstige bijwerkingen, waaronder ademhalingsproblemen (zogenoemd 'gaspings'-syndroom) bij jonge kinderen.

45 mg orodispergeerbare tabletten:

Dit middel bevat 9 mg aspartaam in elke orodispergeerbare tablet. Aspartaam is een bron van fenylnalanine. Het kan schadelijk zijn voor patiënten met fenylnketonurie.

Dit middel bevat 0,14 mg benzylalcohol in elke orodispergeerbare tablet. Benzylalcohol kan allergische reacties veroorzaken. Grote hoeveelheden moeten met voorzichtigheid en alleen indien nodig worden gebruikt, vooral bij personen met een verminderde lever- of nierfunctie, vanwege het risico op accumulatie en toxiciteit (metabole acidose). Benzylalcohol is in verband gebracht met het risico op ernstige bijwerkingen, waaronder ademhalingsproblemen (zogenoemd 'gaspings'-syndroom) bij jonge kinderen.

Dit geneesmiddel bevat een zeer kleine hoeveelheid sulfieten als ingrediënt van het pepermuntaroma. Sulfieten veroorzaken zelden ernstige overgevoeligheidsreacties en bronchospasme.

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per orodispergeerbare tablet, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Farmacodynamische interacties

- Mirtazapine mag niet samen worden toegediend met MAO-remmers of binnen twee weken na stopzetting van een behandeling met een MAO-remmer. Omgekeerd mogen patiënten die met mirtazapine werden behandeld, pas ongeveer twee weken na stopzetting van mirtazapine worden behandeld met MAO-remmers (zie rubriek 4.3).

Bovendien kan, net zoals met SSRI's, gelijktijdige toediening met andere serotonerg werkzame stoffen (L-tryptofaan, triptanen, tramadol, linezolid, methyleenblauw, SSRI's, venlafaxine, lithium en preparaten met sint-janskruid, *Hypericum perforatum*) leiden tot een incidentie van met serotonine samenhangende effecten (serotoninesyndroom: zie rubriek 4.4). Voorzichtigheid is geboden en nauwgezetere klinische controle is vereist als deze geneesmiddelen gecombineerd worden met mirtazapine.

-
- Mirtazapine kan de sedatieve eigenschappen van benzodiazepines en andere sedativa versterken (vooral de meeste antipsychotica, H1-antihistaminica, opiaten). Voorzichtigheid is geboden als die geneesmiddelen samen met mirtazapine worden voorgeschreven.
 - Mirtazapine kan het onderdrukkende effect van alcohol op het CZS versterken. De patiënten moeten dan ook de raad krijgen om alcoholhoudende dranken te mijden als ze mirtazapine innemen.
 - Mirtazapine in een dosering van 30 mg eenmaal per dag veroorzaakte een lichte, maar statistisch significante stijging van de international normalized ratio (INR) bij patiënten die werden behandeld met warfarine. Aangezien een sterker effect niet kan worden uitgesloten bij toediening van een hogere dosering van mirtazapine, is het raadzaam de INR te controleren in geval van gelijktijdige behandeling met warfarine en mirtazapine.
 - Het risico op QT-verlenging en/of ventrikularitmieën (bijv. Torsade de Pointes) kan worden verhoogd door gelijktijdig gebruik van geneesmiddelen die het QTc-interval verlengen (bijv. sommige antipsychotica en antibiotica).

Farmacokinetische interacties

- Carbamazepine en fenytoïne, CYP3A4-inductoren, verhoogden de klaring van mirtazapine met ongeveer factor twee, waardoor de gemiddelde plasmaconcentratie van mirtazapine met respectievelijk 60% en 45% daalde. Als carbamazepine of een andere inductor van het levermetabolisme (zoals rifampicine) wordt toegevoegd aan een behandeling met mirtazapine, moet de dosering van mirtazapine eventueel worden verhoogd. Als een behandeling met een dergelijk geneesmiddel wordt stopgezet, kan het nodig zijn de dosering van mirtazapine te verlagen.
- Gelijktijdige toediening van de krachtige CYP3A4-remmer ketoconazol verhoogde de piekplasmaconcentraties en de AUC van mirtazapine met respectievelijk ongeveer 40% en 50%.
- Als cimetidine (een zwakke remmer van CYP1A2, CYP2D6 en CYP3A4) samen met mirtazapine wordt toegediend, kan de gemiddelde plasmaconcentratie van mirtazapine met meer dan 50% stijgen.
Voorzichtigheid is geboden en de dosering moet misschien worden verlaagd bij gelijktijdige toediening van mirtazapine met krachtige CYP3A4-remmers, hiv-proteaseremmers, azolantimycotica, erytromycine, cimetidine en nefazodon.
- Interactiestudies wezen niet op relevante farmacokinetische effecten bij gelijktijdige behandeling met mirtazapine en paroxetine, amitriptyline, risperidon of lithium.

Pediatrische patiënten

Er zijn alleen interactiestudies uitgevoerd bij volwassenen.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Beperkte gegevens over het gebruik van mirtazapine bij zwangere vrouwen wijzen niet op een verhoogd risico op aangeboren misvormingen. De resultaten van dieronderzoek duiden niet op klinisch relevante teratogene effecten, maar er werd ontwikkelingstoxiciteit waargenomen (zie rubriek 5.3).

Epidemiologische gegevens laten uitschijnen dat het gebruik van SSRIs tijdens de zwangerschap, in het bijzonder in de late zwangerschap, het risico van persistente pulmonale hypertensie bij de pasgeborene (PPHN) kan verhogen. Alhoewel er geen onderzoek is verricht naar de het verband van PPHN en behandeling met mirtazapine, kan het potentiële risico niet uitgesloten worden, wanneer het verwante werkingsmechanisme in beschouwing wordt genomen (verhoging van de serotonine concentraties).

Voorzichtigheid is geboden bij het voorschrijven aan zwangere vrouwen. Als Mirtazapine Sandoz wordt gebruikt tot of kort voor de geboorte, wordt postnatale opvolging van de pasgeborene aanbevolen om mogelijke ontwenningseffecten op te sporen.

Borstvoeding

De resultaten van dieronderzoek en beperkte humane gegevens wijzen op excretie van slechts zeer kleine hoeveelheden mirtazapine in moedermelk. Er moet worden besloten of borstvoeding moet worden verder gezet/gestaakt of dat behandeling met Mirtazapine Sandoz moet worden verder gezet/gestaakt, waarbij het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van de behandeling met Mirtazapine Sandoz voor de vrouw in overweging moeten worden genomen.

Vruchtbaarheid

Uit niet-klinische studies naar de reproductietoxiciteit bij dieren is geen effect op de vruchtbaarheid gebleken.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Mirtazapine Sandoz heeft een geringe of matige invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Mirtazapine Sandoz kan de concentratie en de alertheid verstoren (vooral in de initiële fase van de behandeling). Patiënten moeten mogelijk gevaarlijke taken die alertheid en een goede concentratie vergen, zoals met een voertuig rijden of machines bedienen, mijden als ze daar last van hebben.

4.8 Bijwerkingen

Depressieve patiënten vertonen allerhande symptomen die te wijten zijn aan de ziekte zelf. Daarom is het soms moeilijk om uit te maken welke symptomen een gevolg zijn van de ziekte zelf en welke een gevolg zijn van de behandeling met Mirtazapine Sandoz.

Er zijn ernstige bijwerkingen van de huid als Stevens-Johnson-syndroom (SJS), toxische epidermale necrolyse (TEN), geneesmiddelenreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS), dermatitis bullosa en erythema multiforme gemeld tijdens de behandeling met Mirtazapine Sandoz (zie rubriek 4.4).

De frequentste bijwerkingen, die zijn opgetreden bij meer dan 5% van de patiënten die met mirtazapine werden behandeld in gerandomiseerde, placebogecontroleerde studies (zie verder), zijn somnolentie, sedatie, droge mond, gewichtstoename, meer eetlust, duizeligheid en vermoeidheid. In alle gerandomiseerde, placebogecontroleerde studies bij patiënten (met inbegrip van andere indicaties dan majeure depressieve stoornis) werden de bijwerkingen van mirtazapine geëvalueerd. Er werd een meta-analyse uitgevoerd van 20 studies met een geplande behandelingsduur tot 12 weken met 1 501 patiënten (134 patiëntjaren) die mirtazapine kregen in een dosering tot 60 mg, en 850 patiënten (79 patiëntjaren) die een placebo kregen. De extensiefasen van die studies werden uitgesloten om de vergelijkbaarheid met de placebobehandeling te kunnen handhaven. Tabel 1 toont de incidentie per categorie van de bijwerkingen die in de klinische studies statistisch significant vaker zijn opgetreden tijdens behandeling met mirtazapine dan met de placebo, plus de bijwerkingen die spontaan werden gerapporteerd. De frequenties van de spontaan gerapporteerde bijwerkingen zijn gebaseerd op de frequentie van die bijwerkingen die in de klinische studies werden gerapporteerd. De frequentie van spontaan gerapporteerde bijwerkingen waarvoor er geen gevallen in

de gerandomiseerde, placebogecontroleerde klinische studies met mirtazapine werden waargenomen, worden geklasseerd als 'niet bekend'.

Tabel 1. Bijwerkingen van Mirtazapine Sandoz

Systeem/ orgaanklasse	Zeer vaak (≥1/10)	Vaak (≥ 1/100 tot < 1/10)	Soms (≥1/1 000 tot <1/100)	Zelden (≥1/10 000 tot <1/1 000)	Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)
Bloed- en lymfestelsel- aandoeningen					Beenmergdepressie (granulocytopenie, agranulocytose, aplastische anemie, trombocytopenie) Eosinofilie
Endocriene aandoeningen					Ongepaste secretie van antidiuretisch hormoon, hyperprolactinemie (en verwante symptomen galactorrhoea en gynaecomastie)
Voedings- en stofwisselingssto- ornissen	Verhoogde eetlust ¹ , gewichtstoe- name ¹				Hyponatriëmie
Psychische stoornissen		Abnormale dromen, verwardheid, angst ^{2, 5} , insomnia ^{3, 5}	Nachtmerries ² , manie, agitatie ² , hallucinaties, psychomoto- rische rusteloosheid (waaronder acathisie, hyperkinesie)	Agressie	Zelfmoord- gedachten ⁶ , zelfmoordgedrag ⁶ , slaapwandelen
Zenuwstelsel- aandoeningen	Somnolentie ^{1, 4} , sedatie ^{1, 4} , hoofdpijn ²	Lethargie ¹ , duizeligheid, tremor, geheugenverlies ⁷	Paresthesie ² , rusteloze benen, syncope	Myoclonus	Convulsies (insulten), serotonine-syndroom, orale paresthesie, dysartrie
Bloedvataan- doeningen		Orthostatische hypotensie	Hypotensie ²		
Maag- darmstelsel- aandoeningen	Droge mond	Nausea ³ , diarree ² , braken ² , obstipatie ¹	Orale hypoesthesie	Pancreatitis	Oedeem van de mond, verhoogde speekselsecretie
Lever- en galaandoenin-				Stijging van de activiteit van de	

gen				serumtrans-aminasen	
Huid- en onderhuid-aandoeningen		Exantheem ²			Stevens-Johnsonsyndroom, bulleuze dermatitis, erythema multiforme, toxische epidermale necrolyse, geneesmiddelenreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS)
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen		Gewrichtspijn, spierpijn, rugpijn ¹			Rabdomyolyse
Nier- en urinewegaandoeningen					Urineretentie
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen		Perifeer oedeem ¹ , vermoeidheid			Gegeneraliseerd oedeem, plaatselijk oedeem
Onderzoeken					Creatinekinase verhoogd

¹ In klinische studies is deze bijwerking statistisch significant vaker opgetreden tijdens behandeling met mirtazapine dan met de placebo.

² In klinische studies zijn deze bijwerkingen vaker opgetreden tijdens behandeling met de placebo dan met mirtazapine, maar niet statistisch significant vaker.

³ In klinische studies zijn deze bijwerkingen statistisch significant vaker opgetreden tijdens behandeling met de placebo dan met mirtazapine.

⁴ N.B. een verlaging van de dosering leidt doorgaans niet tot minder somnolentie/sedatie, maar kan de antidepressieve doeltreffendheid in het gedrang brengen.

⁵ Bij behandeling met antidepressiva in het algemeen kunnen angst en insomnia (die symptomen kunnen zijn van depressie) ontstaan of verergeren. Tijdens een behandeling met mirtazapine werden ontwikkeling of verergering van angst en insomnia gemeld.

⁶ Gevallen van zelfmoordgedachten en zelfmoordgedrag zijn gerapporteerd tijdens de behandeling met mirtazapine of kort na stopzetting van de behandeling (zie rubriek 4.4).

⁷ In de meeste gevallen herstelden de patiënten na stoppen met het medicijngebruik.

Bij laboratoriumonderzoek in klinische studies werd een tijdelijke stijging van de transaminasen en gammaglutamyltransferase waargenomen (maar daarmee samenhangende bijwerkingen werden niet statistisch significant vaker gerapporteerd met mirtazapine dan met de placebo).

Pediatrie patiënten:

De volgende bijwerkingen werden vaak waargenomen in klinische studies bij kinderen: gewichtstoename, urticaria en hypertriglyceridemie (zie ook rubriek 5.1).

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Federaal agentschap voor geneesmiddelen en gezondheidsproducten, Afdeling Vigilantie, Postbus 97, B-1000 Brussel Madou, Website: www.eenbijwerkingmelden.be, e-mail: adr@fagg.be

4.9 Overdosering

Volgens de huidige ervaring met overdosering van mirtazapine alleen zijn de symptomen gewoonlijk mild. Depressie van het centrale zenuwstelsel met desoriëntatie en langdurige sedatie werd gerapporteerd, samen met tachycardie en lichte hyper- of hypotensie. De mogelijkheid bestaat echter van een slechtere afloop (met inbegrip van fatale gevallen) bij veel hogere doseringen dan de therapeutische dosering, vooral in geval van een gemengde overdosering. In deze gevallen is ook melding gemaakt van QT-verlenging en Torsade de Pointes.

Gevalen van overdosering moeten symptomatisch worden behandeld, met ondersteuning van de vitale functies. Er dient ECG-controle plaats te vinden. Ook actieve kool of maagspoeling moeten worden overwogen.

Pediatrische patiënten

In het geval van een overdosis bij pediatrische patiënten dienen de desbetreffende maatregelen te worden genomen die voor volwassenen zijn beschreven.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: andere antidepressiva, ATC-code: NO6AX11

Werkingsmechanisme/farmacodynamische effecten:

Mirtazapine is een centraal werkende presynaptische α_2 -antagonist, die de centrale noradrenerge en serotonerge neurotransmissie verhoogt. De toename van de serotonerge neurotransmissie wordt specifiek gemedieerd door 5-HT₁-receptoren, aangezien 5-HT₂- en 5-HT₃-receptoren door mirtazapine worden geblokkeerd. Vermoedelijk dragen beide enantiomeren van mirtazapine bij tot de antidepressieve activiteit, het S(+)-enantiomeer door de α_2 - en 5-HT₂-receptoren te blokkeren en het R(-)-enantiomeer door de 5-HT₃-receptoren te blokkeren.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Door zijn H₁-histamineantagonistische activiteit heeft mirtazapine sedatieve eigenschappen. Het heeft nagenoeg geen anticholinerge activiteit en heeft in therapeutische doseringen slechts beperkte effecten (bijv. orthostatische hypotensie) op het cardiovasculaire systeem.

Pediatrische patiënten:

In twee gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde studies bij kinderen in de leeftijdsgroep van 7 tot 18 jaar met een depressie in engere zin (n = 259) die een flexibele dosering gebruikten tijdens de eerste 4 weken (15-45 mg mirtazapine), gevolgd door een vaste dosering (15, 30 of 45 mg mirtazapine) gedurende nog eens 4 weken, konden geen significante verschillen in de primaire en alle secundaire eindpunten worden aangetoond tussen mirtazapine en de placebo. Een significante gewichtstoename ($\geq 7\%$) werd waargenomen bij 48,8% van de kinderen die met mirtazapine werden behandeld, versus 5,7% in de placebogroep. Ook werden vaak urticaria (11,8% vs. 6,8%) en hypertriglyceridemie (2,9% vs. 0%) gezien.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie:

Na orale toediening van Mirtazapine Sandoz wordt de werkzame stof mirtazapine snel en goed geabsorbeerd (biologische beschikbaarheid $\approx 50\%$) en worden de piekplasmaconcentraties bereikt na ongeveer twee uur. Voedsel heeft geen invloed op de farmacokinetiek van mirtazapine.

Distributie:

De plasma-eiwitbinding van mirtazapine is ongeveer 85%.

Biotransformatie:

Belangrijke routes van biotransformatie zijn demethylering en oxidatie, gevolgd door conjugatie. In-vitro gegevens van humane levermicrosomen wijzen uit dat de cytochroom P450-enzymen CYP2D6 en CYP1A2 een rol spelen bij de vorming van de 8-hydroxymetabooliet van mirtazapine, terwijl CYP3A4 verantwoordelijk wordt geacht voor de vorming van de N-demethyl- en de N-oxidemetaboolieten. De demethylmetabooliet is farmacologisch actief en blijkt eenzelfde farmacokinetische profiel te hebben als de moederverbinding.

Eliminatie:

Mirtazapine wordt sterk gemetaboliseerd en binnen enkele dagen geëlimineerd via de urine en de stoelgang. De gemiddelde eliminatiehalfwaardetijd is 20-40 uur; af en toe werd een langere halfwaardetijd, gaande tot 65 uur, gemeten en bij jonge mannen werd een kortere halfwaardetijd gemeten.

De eliminatiehalfwaardetijd volstaat om een toediening eenmaal per dag te wettigen. De evenwichtstoestand wordt na 3-4 dagen bereikt; daarna treedt geen verdere accumulatie op.

Lineariteit/non-lineariteit:

Mirtazapine vertoont een lineaire farmacokinetiek binnen het aanbevolen doseringsbereik.

Speciale populaties:

De klaring van mirtazapine kan verminderen bij nier- of leverinsufficiëntie.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit, carcinogeen potentieel, reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit.

In studies van de reproductietoxiciteit bij ratten en konijnen werden geen teratogene effecten waargenomen. Bij een tweemaal hogere systemische blootstelling dan het maximale niveau waaraan de mens wordt blootgesteld, was er meer verlies na implantatie, daalde het geboortegewicht van de jongen en was de overleving van de jongen slechter de eerste drie dagen van de borstvoeding bij ratten.

Mirtazapine was niet genotoxisch in een reeks tests van genmutatie en chromosomale en DNA-beschadiging. Schildkliertumoren vastgesteld in een studie van het carcinogene potentieel bij ratten en hepatocellulaire neoplasmata vastgesteld in een studie van het carcinogene potentieel bij muizen worden beschouwd als zijnde een species specifieke, niet-genotoxische respons op een langdurige behandeling met hoge doseringen van leverenzyminductoren.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Mannitol (E 421)

Povidon K30

Crospovidon

Watervrij colloïdaal siliciumdioxide

Aspartaam (E 951)

Calciumstearaat

Sinaasappelaroma [maltodextrine, natuurlijke en kunstmatige smaakstoffen, dl-alfatocoferol, benzylalcohol, natrium]

Pepermuntaroma [maltodextrine, natuurlijke smaakstoffen, dextrine, sulfieten]

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 30°C. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Aluminium/aluminium blisterverpakkingen met 6, 10, 14, 18, 20, 28, 30, 30 (eenheidsdosis), 48, 50, 56, 60, 84, 90, 96, 100 of 100 (eenheidsdosis) orodispergeerbare tabletten

Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Sandoz nv/sa
Telecom Gardens
Medialaan 40
B-1800 Vilvoorde

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Mirtazapine Sandoz 15 mg orodispergeerbare tabletten :	BE294953
Mirtazapine Sandoz 30 mg orodispergeerbare tabletten :	BE294962
Mirtazapine Sandoz 45 mg orodispergeerbare tabletten :	BE294971

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning:	14 mei 2007
Datum van laatste verlenging:	11 augustus 2010

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

02/2021
Goedkeuringsdatum: 07/2021