

## SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

### 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Mirtazapine EG 15 mg filmomhulde tabletten  
Mirtazapine EG 30 mg filmomhulde tabletten  
Mirtazapine EG 45 mg filmomhulde tabletten

### 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

1 tablet bevat 15 mg mirtazapine.  
1 tablet bevat 30 mg mirtazapine.  
1 tablet bevat 45 mg mirtazapine.

Hulpstoffen met bekend effect:

1 filmomhulde tablet Mirtazapine EG 15 mg bevat 99,0 mg lactosemonohydraat en 0,021 mg zonnegeel FCF (E110).

1 filmomhulde tablet Mirtazapine EG 30 mg bevat 198,0 mg lactosemonohydraat.

1 filmomhulde tablet Mirtazapine EG 45 mg bevat 297,0 mg lactosemonohydraat.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

### 3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet

15 mg filmomhulde tabletten: langwerpige, biconvexe, gele, filmomhulde tabletten met een breukstreep aan één zijde.

30 mg filmomhulde tabletten: langwerpige, biconvexe, beige, filmomhulde tabletten met een breukstreep aan één zijde.

45 mg filmomhulde tabletten: ronde, biconvexe, witte, filmomhulde tabletten.

**15 mg / 30 mg:** De tablet kan verdeeld worden in gelijke doses.

### 4. KLINISCHE GEGEVENS

#### 4.1 Therapeutische indicaties

Behandeling van episoden van ernstige depressie.

#### 4.2 Dosering en wijze van toediening

##### Dosering

##### *Volwassenen*

De werkzame dosis ligt gewoonlijk tussen 15 en 45 mg per dag; de aanvangsdosis is 15 of 30 mg. Mirtazapine begint gewoonlijk na 1 tot 2 weken te werken. Behandeling met een adequate dosis zou moeten resulteren in een positieve respons binnen 2 tot 4 weken. Bij onvoldoende respons kan de dosis verhoogd worden tot de maximale dosis. Wanneer dan na nog eens 2 tot 4 weken geen respons optreedt, dient de behandeling te worden gestaakt.

### *Oudere personen*

De aanbevolen dosis is dezelfde als die voor volwassenen. Bij oudere personen dient een dosisverhoging onder nauwkeurige controle plaats te vinden om een bevredigende en veilige respons te krijgen.

### *Pediatrische patiënten*

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

### *Nierinsufficiëntie*

De klaring van mirtazapine kan verlaagd zijn bij patiënten met matige tot ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring < 40 ml/min). Bij het voorschrijven van mirtazapine aan deze categorie patiënten moet hiermee rekening gehouden worden (zie rubriek 4.4).

### *Leverinsufficiëntie*

De klaring van mirtazapine kan verlaagd zijn bij patiënten met leverinsufficiëntie. Bij het voorschrijven van mirtazapine aan deze categorie patiënten moet hiermee rekening gehouden worden, met name bij ernstige leverinsufficiëntie, omdat er geen onderzoek is verricht bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie (zie rubriek 4.4).

### Wijze van toediening

Mirtazapine heeft een eliminatiehalfwaardetijd van 20 tot 40 uur en daarom is mirtazapine geschikt om eenmaal daags te worden toegediend. Hierbij heeft een enkele inname 's avonds voor het slapengaan de voorkeur.

De dagdosis van mirtazapine kan ook verdeeld in twee dosissen worden gegeven (eenmaal 's ochtends en eenmaal 's avonds, waarbij de hogere dosis 's avonds moet worden ingenomen).

De tabletten of tablethelften dienen oraal met voldoende vloeistof ingenomen te worden en in hun geheel zonder te kauwen ingeslikt te worden.

Patiënten met een depressie moeten gedurende een voldoende lange periode van ten minste 6 maanden behandeld worden om er zeker van te zijn dat ze symptoomvrij zijn.

Het wordt aanbevolen de behandeling met mirtazapine geleidelijk af te bouwen om ontweningsverschijnselen te voorkomen (zie rubriek 4.4).

## **4.3 Contra-indicaties**

- Overgevoeligheid voor mirtazapine 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 mag niet worden gebruikt voor de behandeling van kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar.

In klinische studies werden aan zelfmoord gerelateerd gedrag (zelfmoordpogingen en zelfmoordgedachten) en vijandigheid (voornamelijk agressie, oppositioneel gedrag en woede) vaker waargenomen bij kinderen en adolescenten die met antidepressiva werden behandeld dan bij degenen die met placebo werden behandeld. Indien, op grond van een klinische noodzaak, toch wordt besloten om te behandelen, dan dient de patiënt zorgvuldig gecontroleerd te worden op het optreden van suïcidale symptomen. Bovendien ontbreken langetermijn veiligheidsgegevens bij kinderen en adolescenten over groei, maturatie, cognitieve ontwikkeling en gedragsontwikkeling.

### *Zelfmoord/zelfmoordgedachten of verergering van de aandoening*

Depressie is geassocieerd met een verhoogd risico op zelfmoordgedachten, zelfverwonding en zelfmoord (aan zelfmoord gerelateerde gebeurtenissen). Dit risico blijft bestaan tot significante remissie optreedt. Omdat het mogelijk is dat tijdens de eerste paar weken van de behandeling of langer geen verbetering optreedt, moeten patiënten zeer goed gevolgd worden tot een dergelijke verbetering wel optreedt. Het is een algemene klinische ervaring dat het risico op zelfmoord in de vroege stadia van het herstel kan toenemen.

Van patiënten met een voorgeschiedenis van aan zelfmoord gerelateerde gebeurtenissen, of van patiënten die voor het begin van de behandeling een significante mate van suïcidale ideevorming vertonen, is bekend dat ze een groter risico lopen op het ontwikkelen van zelfmoordgedachten of zelfmoordpogingen, en deze patiënten moeten tijdens de behandeling zeer goed gevolgd worden.

Een meta-analyse van placebogecontroleerde klinische studies met antidepressiva bij volwassen patiënten met psychische stoornissen toonde een toegenomen risico op zelfmoordgedrag bij het gebruik van antidepressiva, vergeleken met placebo, bij patiënten jonger dan 25 jaar.

Patiënten, in het bijzonder patiënten die een hoog risico lopen, dienen nauwkeurig gevolgd te worden tijdens behandeling met antidepressiva, vooral in het begin van de behandeling en na dosisaanpassingen. Patiënten (en zorgverleners van patiënten) moeten op de hoogte worden gebracht van de noodzaak om te letten op klinische verergering, zelfmoordgedrag, zelfmoordgedachten en ongewone gedragsveranderingen, en van de noodzaak om onmiddellijk medisch advies in te winnen als deze symptomen zich voordoen.

In verband met de kans op zelfmoord, vooral in het begin van de behandeling, moet slechts een beperkte hoeveelheid mirtazapine filmomhulde tabletten aan de patiënt worden meegegeven.

### *Beenmergdepressie*

Beenmergdepressie, doorgaans in de vorm van granulocytopenie of agranulocytose, is waargenomen tijdens behandeling met mirtazapine. In klinische studies met mirtazapine is in zeldzame gevallen reversibele agranulocytose gemeld. In de postmarketing periode zijn met mirtazapine zeer zeldzame gevallen gemeld van agranulocytose, meestal reversibel, in enkele gevallen echter fataal. Meestal betroffen de fatale gevallen patiënten ouder dan 65 jaar. De arts dient alert te zijn op het optreden van symptomen zoals koorts, keelpijn en stomatitis of andere verschijnselen van infectie. Bij het optreden hiervan moet de behandeling gestaakt worden en het bloedbeeld gecontroleerd worden.

### *Geelzucht*

Bij het optreden van geelzucht dient de behandeling te worden gestaakt.

### *Aandoeningen waarbij toezicht vereist is*

Voorzichtig doseren evenals regelmatige en zorgvuldige controle is noodzakelijk bij patiënten met:

- epilepsie en organisch hersensyndroom: Hoewel uit klinische ervaring blijkt dat epileptische aanvallen, net als bij andere antidepressiva, zelden voorkomen tijdens behandeling met mirtazapine, dient men waakzaam te zijn bij initieel gebruik van mirtazapine bij patiënten met een voorgeschiedenis van epileptische aanvallen. De behandeling dient te worden gestaakt bij elke patiënt die epileptische aanvallen ontwikkelt of wanneer de frequentie van aanvallen toeneemt.
- leverinsufficiëntie: Na een eenmalige orale dosis mirtazapine van 15 mg was de klaring van mirtazapine bij patiënten met lichte tot matige leverinsufficiëntie ongeveer 35% lager dan bij personen met een normale leverfunctie. De gemiddelde plasmaconcentratie van mirtazapine was ongeveer 55% hoger.
- nierinsufficiëntie: Na een eenmalige orale dosis mirtazapine van 15 mg bij patiënten met matige (creatinineklaring < 40 ml/min) en ernstige (creatinineklaring ≤ 10 ml/min) nierinsufficiëntie was de klaring van mirtazapine respectievelijk ongeveer 30% en 50% lager dan bij personen met een normale nierfunctie. De gemiddelde plasmaconcentratie van mirtazapine was respectievelijk ongeveer 55% en 115% hoger. Bij patiënten met lichte nierinsufficiëntie (creatinineklaring < 80 ml/min) werden ten opzichte van de controlegroep geen significante verschillen gevonden.
- hartaandoeningen, zoals geleidingsstoornissen, angina pectoris en een 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 glykemische controle veranderen. De dosering van insuline en/of orale hypoglykemische middelen moet mogelijk worden aangepast en nauwgezette controle wordt aanbevolen.

Zoals ook bij andere antidepressiva het geval is, moet rekening worden gehouden met het volgende:

- Een verergering van psychotische symptomen kan optreden wanneer antidepressiva toegediend worden aan patiënten met schizofrenie of andere psychotische stoornissen; paranoïde gedachten kunnen geïntensiveerd worden.
- Wanneer de depressieve fase van een bipolaire stoornis wordt behandeld, kan deze overgaan in de manische fase. Patiënten met een voorgeschiedenis van manie/hypomanie moeten goed gevolgd worden. Mirtazapine dient te worden gestaakt bij iedere patiënt die overgaat in een manische fase.
- Hoewel mirtazapine niet verslavend is, blijkt uit postmarketing gegevens dat abrupt afbreken van de behandeling na langdurige toediening soms tot ontwenningsverschijnselen leidt. De meeste ontwenningsverschijnselen zijn licht en zelflimiterend. De meest waargenomen ontwenningsverschijnselen zijn duizeligheid, agitatie, angst, hoofdpijn en misselijkheid. Hoewel deze verschijnselen gemeld zijn als ontwenningsverschijnselen, dient men zich te realiseren dat deze symptomen gerelateerd kunnen zijn aan de onderliggende ziekte. Zoals in rubriek 4.2 wordt geadviseerd, wordt aanbevolen de behandeling met mirtazapine geleidelijk af te bouwen.
- Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met mictiestoornissen zoals prostaathypertrofie en bij patiënten met acuut nauwe-kamerhoek glaucoom en verhoogde intraoculaire druk (hoewel er weinig kans is op problemen met mirtazapine vanwege de zeer zwakke anticholinerge werking ervan).
- Acatisie/psychomotorische rusteloosheid. Het gebruik van antidepressiva is geassocieerd met de ontwikkeling van acatisie, een aandoening die gekenmerkt wordt door een subjectief onaangename of verontrustende rusteloosheid en drang om te bewegen, vaak gepaard gaande met een onvermogen om stil te zitten of te staan. Tijdens de eerste behandelingsweken is de kans op deze verschijnselen het grootst. Bij patiënten die deze symptomen ontwikkelen, kan het verhogen van de dosis schadelijk zijn.

#### *Hyponatriëmie*

Hyponatriëmie, waarschijnlijk als gevolg van inadequate secretie van het antidiuretisch hormoon (SIADH), is zeer zelden gerapporteerd bij gebruik van mirtazapine. Voorzichtigheid is geboden bij risicopatiënten, zoals oudere personen of patiënten die gelijktijdig behandeld worden met geneesmiddelen die bekend staan hyponatriëmie te veroorzaken.

#### *Serotoninesyndroom*

Interactie met serotonerg werkzame stoffen: wanneer selectieve serotonineheropnameremmers (SSRI's) gelijktijdig met andere serotonerg werkzame stoffen worden toegediend, kan het serotoninesyndroom optreden (zie rubriek 4.5). Symptomen van het serotoninesyndroom kunnen zijn: hyperthermie, rigiditeit, myoclonus, autonome instabiliteit mogelijk met snelle veranderingen in vitale functies, veranderingen in de mentale status, waaronder verwardheid, prikkelbaarheid en extreme agitatie leidend tot delirium en coma. Voorzichtigheid is geboden en een nauwere klinische controle is vereist wanneer deze werkzame bestanddelen gecombineerd worden met mirtazapine. De behandeling met mirtazapine dient te worden stopgezet als dergelijke voorvallen optreden en een ondersteunende symptomatische behandeling dient te worden opgestart. Uit postmarketing gegevens blijkt dat het serotoninesyndroom zeer zelden optreedt bij patiënten die alleen mirtazapine gebruiken (zie rubriek 4.8).

#### *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.

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

Als een van deze reacties voordoet bij gebruik van mirtazapine, mag behandeling met mirtazapine bij deze patiënt nooit worden hervat.

#### *Oudere personen*

Oudere personen zijn vaak gevoeliger, met name voor de bijwerkingen van antidepressiva. Tijdens klinisch onderzoek met mirtazapine zijn bij oudere personen niet vaker bijwerkingen waargenomen dan in andere leeftijdscategorieën.

#### Hulpstoffen

##### *Lactose*

Dit geneesmiddel bevat lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactosemalabsorptie dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

Enkel 15 mg filmomhulde tabletten:

*Zonnegeel FCF (E110)*

De kleurstof van de 15mg-tabletten, zonnegeel FCF (E110), kan allergische reacties veroorzaken.

## **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

### *Farmacodynamische interacties*

- Mirtazapine mag niet gelijktijdig met MAO-remmers worden gebruikt of binnen twee weken na het staken van een behandeling met MAO-remmers. Omgekeerd geldt dat patiënten die behandeld zijn met mirtazapine, pas na twee weken met MAO-remmers mogen behandeld worden (zie rubriek 4.3).  
Bovendien kan, zoals met SSRI's, gelijktijdig gebruik van andere serotonerg werkzame stoffen (L-tryptofaan, triptanen, tramadol, linezolid, SSRI's, venlafaxine, lithium en preparaten met sint-janskruid – *Hypericum perforatum*) leiden tot met serotonine geassocieerde effecten (serotoninesyndroom: zie rubriek 4.4). Voorzichtigheid is geboden en zorgvuldige klinische controle is nodig wanneer deze werkzame stoffen gelijktijdig met mirtazapine worden gebruikt.
- Mirtazapine kan de sederende werking van benzodiazepinen en andere sedativa (met name de meeste antipsychotica, H1-antihistaminica, opioïden) versterken. Voorzichtigheid is geboden wanneer deze geneesmiddelen samen met mirtazapine worden voorgeschreven.
- Mirtazapine kan de centraal dempende werking van alcohol versterken. Aan patiënten moet daarom worden geadviseerd het gebruik van alcoholhoudende dranken tijdens het gebruik van mirtazapine te vermijden.
- Mirtazapine in een dosis van 30 mg per dag veroorzaakte een kleine, maar statistisch significante toename van de INR (International Normalized Ratio) bij proefpersonen die met warfarine werden behandeld. Omdat niet kan worden uitgesloten dat bij gebruik van hogere dosissen mirtazapine het effect groter zal zijn, is het raadzaam de INR te controleren bij gelijktijdig gebruik van warfarine met mirtazapine.

### *Farmacokinetische interacties*

- Carbamazepine en fenytoïne, stoffen die CYP3A4 induceren, verhoogden de klaring van mirtazapine ongeveer tweemaal, resulterend in een daling van de gemiddelde plasmaconcentratie van mirtazapine met respectievelijk 60% en 45%. Wanneer carbamazepine of een andere stof die het levermetabolisme induceert (zoals rifampicine) aan de behandeling met mirtazapine wordt toegevoegd, kan het nodig zijn de dosis mirtazapine te verhogen. Indien de behandeling met een dergelijk geneesmiddel wordt beëindigd, kan het nodig zijn de dosis mirtazapine te verlagen.
- Gelijktijdige toediening van de krachtige CYP3A4-remmer ketoconazol verhoogde de piekplasmaspiegels en de AUC van mirtazapine met respectievelijk ongeveer 40% en 50%.
- Wanneer cimetidine (een zwakke CYP1A2-, CYP2D6- en CYP3A4-remmer) gelijktijdig wordt toegediend met mirtazapine, kan de gemiddelde plasmaconcentratie van mirtazapine met meer dan 50% toenemen. Voorzichtigheid is geboden en de dosis dient mogelijk te worden verlaagd bij gelijktijdige toediening van mirtazapine en krachtige CYP3A4-remmers, hiv-proteaseremmers, azoolantimycotica, erythromycine, cimetidine of nefazodon.

- Interactiestudies duiden niet op relevante farmacokinetische effecten bij gelijktijdige behandeling met mirtazapine en paroxetine, amitriptyline, risperidon of lithium.

## 4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

### Zwangerschap

Beperkte gegevens over het gebruik van mirtazapine bij zwangere vrouwen laten geen verhoogd risico op aangeboren misvormingen zien. De resultaten van dieronderzoek duiden niet op teratogene effecten van klinische relevantie, ontwikkelingstoxiciteit is echter wel waargenomen (zie rubriek 5.3).

Epidemiologische gegevens wijzen erop dat het gebruik van SSRI's tijdens de zwangerschap, vooral in de late zwangerschap, het risico op persisterende pulmonale hypertensie bij de neonat (PPHN) kan verhogen. Hoewel een eventueel verband tussen PPHN en behandeling met mirtazapine niet is onderzocht, kan dit mogelijke risico niet worden uitgesloten gezien het gerelateerde werkingsmechanisme (verhoging van de serotonineconcentratie).

Voorzichtigheid is geboden wanneer Mirtazapine EG wordt voorgeschreven aan zwangere vrouwen. Als mirtazapine wordt gebruikt tot aan, of tot kort voor de geboorte, wordt postnatale controle van de neonat op mogelijke ontweningsverschijnselen aanbevolen.

### Borstvoeding

Uit dieronderzoek en beperkte gegevens bij de mens blijkt dat mirtazapine slechts in zeer kleine hoeveelheden wordt uitgescheiden in de moedermelk. Een beslissing over voortzetting/stopzetting van borstvoeding of voortzetting/stopzetting van de behandeling met mirtazapine dient te worden genomen met inachtneming van de voordelen van de borstvoeding voor het kind en de voordelen van de behandeling met mirtazapine voor de moeder.

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

Mirtazapine heeft een kleine of matige invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Mirtazapine kan het concentratievermogen en de alertheid nadelig beïnvloeden (vooral in de beginfase van de behandeling). Als deze klachten optreden, moeten patiënten potentieel gevaarlijke handelingen vermijden die alertheid en een goede concentratie vereisen, zoals het besturen van een motorvoertuig of het bedienen van machines.

## 4.8 Bijwerkingen

Depressieve patiënten vertonen een aantal symptomen die samenhangen met de ziekte zelf. Daarom is het soms moeilijk te bepalen welke symptomen voortkomen uit de ziekte zelf of een gevolg zijn van de behandeling met mirtazapine.

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 (zie rubriek 4.4).

De meest gemelde bijwerkingen, die optraden bij meer dan 5% van de patiënten die behandeld werden met mirtazapine in gerandomiseerde placebogecontroleerde studies (zie hieronder), zijn slaperigheid, sedatie, droge mond, gewichtstoename, verhoogde eetlust, duizeligheid en vermoeidheid.

Alle gerandomiseerde placebogecontroleerde studies bij patiënten (inclusief andere indicaties dan ernstige depressie) zijn geëvalueerd op bijwerkingen van mirtazapine. De meta-analyse omvatte 20 studies, met een geplande behandelingsduur van maximaal 12 weken, met 1501 patiënten (134 persoonjaren) die maximaal 60 mg mirtazapine toegediend kregen en 850 patiënten (79 persoonjaren) die placebo kregen. Verlengingsfases van deze studies zijn uitgesloten om de vergelijkbaarheid met de placebobehandeling te kunnen handhaven.

Tabel 1 toont de incidentie per categorie van bijwerkingen die in de klinische studies statistisch significant vaker optraden tijdens behandeling met mirtazapine dan met placebo, aangevuld met

spontaan gemelde bijwerkingen. De frequenties van de spontaan gemelde bijwerkingen zijn gebaseerd op het meldingspercentage van deze bijwerkingen in de klinische studies. De frequentie van spontaan gemelde bijwerkingen waarvan geen gevallen in gerandomiseerde, placebogecontroleerde patiëntenstudies met mirtazapine zijn waargenomen, is ingedeeld als 'niet bekend'.



**Tabel 1. Bijwerkingen van mirtazapine**

<b>Systeem/orgaanklasse</b>	<b>Zeer vaak (≥1/10)</b>	<b>Vaak (≥1/100 tot &lt;1/10)</b>	<b>Soms (≥1/1000 tot &lt;1/100)</b>	<b>Zelden (≥1/10.000 tot &lt;1/1000)</b>	<b>Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)</b>
<b>Bloed- en lymfestelselaandoeningen</b>					Beenmergdepressie (granulocytopenie, agranulocytose, aplastische anemie trombocytopenie) Eosinofilie
<b>Endocriene aandoeningen</b>					Inadequate secretie van het antidiuretisch hormoon
<b>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</b>	Verhoogde eetlust <sup>1</sup> Gewichtstoename <sup>1</sup>				Hyponatriëmie
<b>Psychische stoornissen</b>		Abnormale dromen Verwardheid Angst <sup>2,5</sup> Slapeloosheid <sup>3,5</sup>	Nachtmerries <sup>2</sup> Manie Agitatie <sup>2</sup> Hallucinaties Psychomotorische rusteloosheid (incl. acathisie, hyperkinesie)	Agressie	Suïcidale ideevorming <sup>6</sup> Suïcidaal gedrag <sup>6</sup>
<b>Zenuwstelselaandoeningen</b>	Slaperigheid <sup>1,4</sup> Sedatie <sup>1,4</sup> Hoofdpijn <sup>2</sup>	Lethargie <sup>1</sup> Duizeligheid Tremor Geheugenverlies*	Paresthesie <sup>2</sup> Rusteloze benen Syncope	Myoclonus	Convulsies (aanvallen) Serotoninesyndroom Orale paresthesie Dysartrie
<b>Bloedvataandoeningen</b>		Orthostatische hypotensie	Hypotensie <sup>2</sup>		
<b>Maagdarmsstelselaandoeningen</b>	Droge mond	Misselijkheid <sup>3</sup> Diarree <sup>2</sup> Braken <sup>2</sup> Constipatie <sup>1</sup>	Orale hypoesthesie	Pancreatitis	Mondoedeem Toegenomen speekselvloed
<b>Lever- en galaandoeningen</b>				Verhoging en van serum transaminasen	
<b>Huid- en onderhuidaandoeningen</b>		Exantheem <sup>2</sup>			Stevens-johnsonsyndroom Bulleuze dermatitis Erythema multiforme Toxische epidermale necrolyse Geneesmiddelenreactie met eosinofilie en systemische symptomen

					(DRESS)
<b><i>Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen</i></b>		Artralgie Myalgie Rugpijn <sup>1</sup>			Rabdomyolyse
<b><i>Nier- en urinewegaandoeningen</i></b>					Urineretentie
<b><i>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</i></b>		Perifeer oedeem <sup>1</sup> Vermoeidheid			Somnambulisme
<b><i>Onderzoeken</i></b>					Verhoogde creatinekinase

<sup>1</sup> In klinische studies traden deze bijwerkingen statistisch significant vaker op tijdens behandeling met mirtazapine dan met placebo.

<sup>2</sup> In klinische studies traden deze bijwerkingen vaker op tijdens behandeling met placebo dan met mirtazapine, hoewel niet statistisch significant vaker.

<sup>3</sup> In klinische studies traden deze bijwerkingen statistisch significant vaker op tijdens behandeling met placebo dan met mirtazapine.

<sup>4</sup>N.B: Dosisverlaging leidt in het algemeen niet tot minder slaperigheid/sedatie, maar kan wel afbreuk doen aan de antidepressieve werking.

<sup>5</sup> Tijdens behandeling met antidepressiva in het algemeen kunnen zich angst en slapeloosheid (die symptomen van depressie kunnen zijn) ontwikkelen of versterkt worden. Tijdens behandeling met mirtazapine is de ontwikkeling of verergering van angst en slapeloosheid gemeld.

<sup>6</sup> Er zijn gevallen van suïcidale ideevorming en suïcidaal gedrag tijdens behandeling met mirtazapine of vlak na het stoppen van de behandeling gemeld (zie rubriek 4.4).

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

Bij laboratoriumbepalingen in klinische studies is een tijdelijke verhoging van transaminasen en gammaglutamyltransferase waargenomen (hoewel hieraan gerelateerde bijwerkingen niet statistisch significant vaker zijn gemeld met mirtazapine dan met placebo).

#### Pediatrische 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. Beroepsbeoefenaars in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via:

#### **België:**

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (FAGG) – Afdeling Vigilantie  
– Postbus 97 – B-1000 Brussel Madou of via de website: [www.fagg.be](http://www.fagg.be).

#### **Luxemburg:**

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy  
Bâtiment de Biologie Moléculaire et de Biopathologie (BBB)  
CHRU de Nancy – Hôpitaux de Brabois  
Rue du Morvan  
54511 Vandoeuvre Les Nancy Cedex  
Tel.: (+33) 3 83 65 60 85 / 87  
Fax: (+33) 3 83 65 61 33  
E-mail: [crpv@chru-nancy.fr](mailto:crpv@chru-nancy.fr)

ou

Direction de la Santé  
Division de la Pharmacie et des Médicaments  
Allée Marconi – Villa Louvigny  
L-2120 Luxembourg  
Tel.: (+352) 2478 5592  
Fax: (+352) 2479 5615  
E-mail: [pharmacovigilance@ms.etat.lu](mailto:pharmacovigilance@ms.etat.lu)  
Website: <http://www.sante.public.lu/fr/politique-sante/ministere-sante/direction-sante/div-pharmacie-medicaments/index.html>

#### **4.9 Overdosering**

De huidige ervaring met betrekking tot overdosering met mirtazapine alleen geeft aan dat de symptomen doorgaans licht van aard zijn. Depressie van het centrale zenuwstelsel met desoriëntatie en verlengde sedatie, alsmede tachycardie en lichte hyper- of hypotensie, zijn waargenomen. Er bestaat echter een kans op een ernstiger verloop (inclusief dodelijke afloop) bij doseringen die veel hoger zijn dan de therapeutische dosis, met name bij gemengde overdoseringen.

In geval van overdosering moet gepaste symptomatische en ondersteunende behandeling voor de vitale functies worden gegeven. Geactiveerde kool of een maagspoeling dienen ook te worden overwogen.

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: overige antidepressiva

ATC-code: N06AX11

Mirtazapine heeft een centraal antagonistische werking op presynaptische  $\alpha_2$ -receptoren, hetgeen de centrale noradrenerge en serotonerge neurotransmissie bevordert. De versterking van de serotonerge neurotransmissie verloopt specifiek via 5-HT<sub>1</sub>-receptoren, aangezien 5-HT<sub>2</sub>- en 5-HT<sub>3</sub>-receptoren door mirtazapine worden geblokkeerd. Aangenomen wordt dat beide enantiomeren van mirtazapine bijdragen tot de antidepressieve werking, de S(+)-enantiomeer via blokkade van  $\alpha_2$ - en 5-HT<sub>2</sub>-receptoren en de R(-)-enantiomeer via blokkade van 5-HT<sub>3</sub>-receptoren.

Mirtazapine is een histamine-H<sub>1</sub>-receptorantagonist. Dit verklaart het sederende effect van het middel. Mirtazapine heeft vrijwel geen anticholinerge activiteit en veroorzaakt in therapeutische dosissen vrijwel geen cardiovasculaire effecten.

#### Pediatrische patiënten

Twee gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde studies bij kinderen van 7 tot 18 jaar oud met ernstige depressie (n=259) die een variabele dosis innamen (15 tot 45 mg mirtazapine) tijdens de eerste 4 weken, gevolgd door een vaste dosis (15, 30 of 45 mg mirtazapine) tijdens de volgende 4 weken, toonden geen significante verschillen aan tussen mirtazapine en placebo op de primaire en secundaire eindpunten. Significante gewichtstoename ( $\geq 7\%$ ) werd waargenomen bij 48,8% van de met mirtazapine behandelde proefpersonen vergeleken met 5,7% in de placebogroep. Urticaria (11,8% versus 6,8%) en hypertriglyceridemie (2,9% versus 0%) werden ook vaak waargenomen.

### 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Na orale toediening van mirtazapine wordt de werkzame stof, mirtazapine, snel en goed geabsorbeerd (biologische beschikbaarheid  $\approx 50\%$ ). De maximale plasmaconcentratie wordt ongeveer twee uur na toediening bereikt. Mirtazapine is voor ongeveer 85% aan plasma-eiwitten gebonden. De gemiddelde eliminatiehalfwaardetijd ligt tussen 20 en 40 uur. Soms zijn langere halfwaardetijden, tot 65 uur, waargenomen. Kortere halfwaardetijden zijn bij jonge mannen gezien.

De eliminatiehalfwaardetijd is voldoende om de eenmaal daagse toediening te rechtvaardigen. Na 3 tot 4 dagen wordt een evenwicht bereikt, waarna geen verdere accumulatie optreedt. De farmacokinetiek van mirtazapine is lineair binnen het aanbevolen dosisbereik. De farmacokinetiek van mirtazapine wordt niet beïnvloed door de inname van voedsel.

Mirtazapine wordt uitgebreid gemetaboliseerd en binnen enkele dagen uitgescheiden met de urine en de feces. De voornaamste omzettingroutes zijn demethylering en oxidatie, gevolgd door conjugatie. *In vitro* onderzoek met humane levermicrosomen laat zien dat de cytochroom P450-enzymen CYP2D6 en CYP1A2 betrokken zijn bij de vorming van de 8-hydroxymetaboliet van mirtazapine, terwijl CYP3A4 als verantwoordelijk enzym wordt gezien voor de vorming van de N-demethyl- en N-oxidemetabolieten. De demethylmetaboliet is farmacologisch actief en blijkt hetzelfde farmacokinetisch profiel te bezitten als mirtazapine zelf.

De klaring van mirtazapine kan verlaagd zijn als gevolg van een nier- of leverfunctiestoornis.

### 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, carcinogeen potentieel en genotoxiciteit.

In studies op het gebied van reproductietoxiciteit bij ratten en konijnen werden geen teratogene effecten waargenomen. Bij een systemische blootstelling die tweemaal zo hoog was als de maximale

humane therapeutische blootstelling, was er een toename van post-implantatie verlies, een afname in geboortegewicht van de jongen en een afname in overleving van de jongen tijdens de eerste drie dagen van lactatie bij ratten.

Mirtazapine was niet genotoxisch in een reeks testen waarin genmutaties, chromosoom- en DNA-schade zijn onderzocht. In carcinogeniciteitsstudies bij ratten en muizen werden respectievelijk schildkliertumoren en hepatocellulaire neoplasmata waargenomen. Het ontstaan hiervan wordt beschouwd als een soortspecifieke, niet-genotoxische respons, geassocieerd met langdurige behandeling met hoge dosissen van leverenzyminducerende stoffen.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

#### Kern

lactosemonohydraat  
maïszetmeel  
hydroxypropylcellulose  
watervrij colloïdaal siliciumdioxide  
magnesiumstearaat

#### Omhuiling

15 mg filmomhulde tablet:

hypromellose  
titaandioxide (E171)  
macrogol 8000  
geel ijzeroxide (E172)  
chinolinegeel (E104)  
zonnegeel FCF (E110)

30 mg filmomhulde tablet:

hypromellose  
titaandioxide (E171)  
macrogol 8000  
rood ijzeroxide (E172)  
geel ijzeroxide (E172)  
zwart ijzeroxide (E172)

45 mg filmomhulde tablet:

hypromellose  
titaandioxide (E171)  
macrogol 8000

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

### **6.3 Houdbaarheid**

3 jaar

### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

## **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

Ondoorzichtige/witte PVC-PVDC/Al blisterverpakking

Verpakkingsgrootten voor 15 mg, 30 mg en 45 mg: 10, 14, 20, 28, 30, 40, 48, 50, 60, 90, 98, 100, 110, 150, 200, 250, 300, 350, 500 en 1000 tabletten.

Verpakkingsgrootten met eenheidsdosis-blisters voor 15 mg, 30 mg en 45 mg: 10x 1, 14x 1, 20x 1, 28x 1, 30x 1, 40x 1, 48x 1, 50x 1, 60x 1, 90x 1, 98x 1, 100x 1, 110x 1, 150x 1, 200x 1, 250x 1, 300x 1, 350x 1, 500x 1, 1000x 1 tabletten.

De verpakkingsgrootten met meer dan 100 tabletten zijn bestemd voor ziekenhuisgebruik.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

## **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies**

Geen bijzondere vereisten.

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

EG (Eurogenerics) NV  
Heizel Esplanade b22  
1020 Brussel

## **8. NUMMERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Mirtazapine EG 15 mg filmomhulde tabletten:	BE268466
Mirtazapine EG 30 mg filmomhulde tabletten:	BE268441
Mirtazapine EG 45 mg filmomhulde tabletten:	BE268423

## **9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning: 18 oktober 2004

Datum van laatste hernieuwing: 12 juli 2011

## **10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

01/2021