

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Mirtazapine Viatris 15 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke filmomhulde tablet bevat 15 mg mirtazapine.

Hulpstof(fen) met bekend effect:

Elke tablet bevat 113,25 mg watervrij lactose en 0,9 mg lactosemonohydraat.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet

Een normaal convexe, gele filmomhulde tablet met “MR breukstreep 15” gedrukt in een kant en “G” in de andere kant.

De breukstreep is alleen om het breken te vereenvoudigen zodat het inslikken makkelijker gaat en niet voor de verdeling in gelijke doses.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Behandeling van episoden van depressie in engere zin.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Volwassenen

De doeltreffende 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 (minstens 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).

Oudere mensen

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

Pediatische patiënten

Mirtazapine mag niet worden gebruikt bij kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar aangezien de werkzaamheid niet kon worden aangetoond in twee korte klinische studies (zie rubriek 5.1) en wegens problemen met de veiligheid (zie rubrieken 4.4, 4.8 en 5.1)

Patiënten met 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 bij die categorie van patiënten (zie rubriek 4.4).

Patiënten met leverinsufficiëntie

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

Wijze van toediening

Mirtazapine heeft een eliminatiehalfwaardetijd van 20-40 uur en daarom is mirtazapine geschikt voor toediening eenmaal per dag. Het wordt bij voorkeur eenmaal per dag bij het slapengaan ingenomen.

Mirtazapine 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 per os worden ingenomen met vloeistof en moeten zonder kauwen worden ingeslikt.

4.3 Contra-indicaties

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

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

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Pediatische patiënten

Mirtazapine mag niet worden gebruikt bij de behandeling van kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar.

Zelfmoordgerelateerd gedrag (zelfmoordpoging en zelfmoordgedachten) en vijandigheid (hoofdzakelijk agressie, oppositioneel gedrag en woede) werden in klinische studies vaker vastgesteld bij jonge kinderen en adolescenten die met antidepressiva werden behandeld dan bij proefpersonen die met een placebo werd behandeld. 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 rijping en de cognitieve en gedragsontwikkeling betreft.

Zelfmoord/zelfmoordgedachten of klinische verergering

Depressie gaat gepaard met een hoger risico op zelfmoordgedachten, zelfmutilatie en zelfmoord (aan zelfmoord gerelateerde voorvallen). Het risico houdt aan tot er een significante remissie optreedt. Aangezien het enkele weken kan duren voordat er een verbetering optreedt, moeten de patiënten nauwlettend worden gemonitord 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 voorvallen of patiënten die significante zelfmoordgedachten vertonen voor het begin van de behandeling, lopen een hoger risico op zelfmoordgedachten of zelfmoordpogingen en moeten onder zorgvuldig medisch toezicht staan tijdens de behandeling. Een meta-analyse van placebogecontroleerde 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 nauwgezette supervisie van patiënten en vooral patiënten die een hoog risico lopen, 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 het zelfmoordrisico, vooral bij het begin van de behandeling, mag overeenkomstig de goede praktijkvoering slechts een beperkte hoeveelheid mirtazapine aan de patiënt worden gegeven om het risico op overdosering te beperken.

Beenmergdepressie

Beenmergdepressie, gewoonlijk in de vorm van granulocytopenie of agranulocytose, is gemeld tijdens behandeling met mirtazapine. Een reversibele agranulocytose is zelden gemeld in klinische studies met mirtazapine. In de post-marketingperiode met mirtazapine zijn zeer zeldzame gevallen van agranulocytose gemeld; die waren meestal reversibel, maar soms toch fataal. Fatale gevallen hebben zich vooral voorgedaan bij patiënten ouder dan 65 jaar. De arts moet bedacht zijn op symptomen zoals koorts, keelpijn, stomatitis of andere tekenen van infectie; als dergelijke symptomen optreden, moet de behandeling worden stopgezet en moet een bloedonderzoek worden verricht.

Geelzucht

De behandeling moet worden stopgezet in geval van icterus.

Aandoeningen waarbij supervisie vereist is

Zorgvuldige dosering en regelmatige, nauwgezette monitoring 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 wordt gestart bij patiënten met een voorgeschiedenis van convulsies. De behandeling moet worden stopgezet als de patiënt convulsies krijgt of als de epilepsiefrequentie toeneemt.

- 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. In dit geval moeten normale voorzorgsmaatregelen worden genomen en moeten concomitante geneesmiddelen zorgvuldig worden toegediend.
- lage bloeddruk.
- diabetes mellitus: bij patiënten met diabetes kunnen antidepressiva de glykemische controle verstoren. Mogelijk moet de dosis van insuline en/of orale antidiabetica worden aangepast en een nauwgezette monitoring 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 gemonitord. Mirtazapine moet worden stopgezet als de patiënt in een manische fase gaat.
- hoewel mirtazapine niet verslavend is, leert de post-marketingervaring 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 gemeld als ontwenningsymptomen, 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 gezien de zeer geringe anticholinerge activiteit).

- Acatheisie/psychomotorische rusteloosheid: Het gebruik van antidepressiva werd in verband gebracht met de ontwikkeling van acathisie. Acatheisie wordt gekenmerkt door een subjectief onaangename of hinderlijke rusteloosheid en bewegingsdrang die vaak gepaard gaat met een onvermogen om stil te zitten of te staan. Die kans is het grootst tijdens de eerste weken van de behandeling. Bij patiënten die deze symptomen ontwikkelen, kan een verhoging van de dosering schadelijk zijn.
- Verlenging van het QT-interval: in de postmarketingfase van mirtazapine zijn gevallen gemeld van QT-verlenging, torsade de pointes, ventrikeltachycardie en plotse dood. De meeste van die meldingen traden op met een overdosis of bij patiënten met andere risicofactoren voor verlenging van het QT-interval, waaronder concomiterend gebruik van geneesmiddelen die het QTc-interval verlengen (zie rubriek 4.5 en rubriek 4.9). Voorzichtigheid is geboden als mirtazapine wordt voorgeschreven bij patiënten met bekend cardiovasculair lijden of een familiale voorgeschiedenis van verlenging van het QT-interval, en bij concomiterend gebruik met andere geneesmiddelen waarvan gedacht wordt dat ze het QTc-interval verlengen.

Hyponatriëmie

Hyponatriëmie, waarschijnlijk door ongepaste secretie van antidiuretisch hormoon (SIADH), werd zeer zelden gemeld 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

Interactie met serotonerge werkzame stoffen: er kan een serotoninesyndroom optreden als selectieve serotonineheropnameremmers (SSRI's) worden gegeven in combinatie met andere serotonerge middelen (zie rubriek 4.5). Symptomen van het serotoninesyndroom kunnen zijn hyperthermie, rigiditeit, myoclonus, autonome instabiliteit met mogelijk snelle fluctuaties van de vitale functies, veranderingen van de geestelijke toestand zoals verwardheid, prikkelbaarheid en extreme agitatie gaande tot delirium en coma. Voorzichtigheid is geboden en nauwgezetere klinische controle is vereist als deze geneesmiddelen gecombineerd worden met mirtazapine. Als dergelijke symptomen optreden moet de behandeling met mirtazapine worden stopgezet en 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 worden behandeld (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 reactie, 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 mensen

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

Lactose

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

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 moet ongeveer twee weken worden gewacht voor patiënten die met mirtazapine werden behandeld, mogen worden behandeld met MAO-remmers (zie rubriek 4.3).

Net zoals met SSRI's kan gelijktijdige toediening met andere serotonerge werkzame stoffen (L-tryptofaan, triptanen, tramadol, linezolid, methyleenblauw, SSRI's, venlafaxine, lithium en preparaten van sint-janskruid - Hypericum perforatum) bovendien leiden tot 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 sederende eigenschappen van benzodiazepines en andere sedativa versterken (vooral antipsychotica, H₁-histamineantagonisten, 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 bij inname van mirtazapine.

Mirtazapine in een dosering van 30 mg eenmaal per dag veroorzaakte een kleine, 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 concomitante behandeling met warfarine en mirtazapine.

Het risico op verlenging van het QT-interval en/of ventriculaire aritmie (bv. torsade de pointes) kan toenemen bij concomiterend gebruik van geneesmiddelen die het QTc-interval verlengen (bv. 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 daalde met respectievelijk 60 % en 45 %. 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 piekplasmaspiegels en de AUC van mirtazapine met respectievelijk ongeveer 40% en 50%.

Bij toediening van cimetidine (een zwakke remmer van CYP1A2, CYP2D6 en CYP3A4) met mirtazapine kan de gemiddelde plasmaconcentratie van mirtazapine stijgen met meer dan 50%. Voorzichtigheid is geboden en de dosering moet misschien worden verlaagd bij gelijktijdige toediening van mirtazapine en krachtige CYP3A4-remmers, hiv-proteaseremmers, azoolantimycotica, erytromycine, cimetidine of nefazodon.

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

Pediatrische patiënten

Onderzoek naar interacties is alleen bij volwassenen uitgevoerd.

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. In dierexperimenteel onderzoek werden geen klinisch relevante teratogene effecten aangetoond, maar er werd ontwikkelingstoxiciteit waargenomen (zie rubriek 5.3).

Er zijn epidemiologische aanwijzingen dat het gebruik van SSRI's tijdens de zwangerschap, vooral op het einde van de zwangerschap, het risico op persisterende pulmonale hypertensie bij de pasgeborene (PPHN) kan verhogen. Hoewel er geen studies werden verricht naar het verband tussen PPHN en behandeling met mirtazapine, kan dat potentiële risico niet worden uitgesloten gezien het verwante werkingsmechanisme (stijging van de serotonineconcentraties).

Voorzichtigheid is geboden bij het voorschrijven aan zwangere vrouwen. Als mirtazapine wordt gebruikt tot aan of kort voor de geboorte, wordt een postnatale monitoring van de pasgeborene aanbevolen om mogelijke ontwenningssymptomen op te sporen.

Borstvoeding

Uit dierstudies en beperkte gegevens over de mens blijkt dat mirtazapine slechts in zeer kleine hoeveelheden wordt uitgescheiden in de moedermelk. Bij de beslissing om borstvoeding voort te zetten/te onderbreken of een behandeling met mirtazapine voort te zetten/stop te zetten, moet rekening worden gehouden met de voordelen van borstvoeding voor het kind en de voordelen van de behandeling met mirtazapine voor de moeder.

Vruchtbaarheid

Niet-klinische onderzoeken naar reproductietoxiciteit bij dieren hebben geen effect op de vruchtbaarheid aangetoond.

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

Mirtazapine heeft een kleine of matige invloed op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te gebruiken. Mirtazapine kan de concentratie en de alertheid verstoren (vooral tijdens de beginfase van de behandeling). De patiënten moeten mogelijk gevaarlijke taken vermijden die alertheid en een goede concentratie vergen, zoals een voertuig besturen of machines bedienen, als ze deze bijwerkingen vertonen.

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.

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

Er zijn ernstige bijwerkingen van het 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).

In alle gerandomiseerde, placebogecontroleerde studies bij patiënten (ook patiënten met andere indicaties dan depressie in engere zin) 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 hadden gekregen in een dosering tot 60mg, en 850 patiënten (79 patiëntjaren) die een placebo hadden gekregen. Extensiefasen van die studies werden uitgesloten om een vergelijking met de placebo mogelijk te maken.

Tabel 1 toont de incidentie (per categorie) van bijwerkingen die in de klinische studies statistisch significant vaker zijn opgetreden bij behandeling met mirtazapine dan met de placebo, plus de bijwerkingen die spontaan werden gemeld. De frequenties van de spontaan gemelde bijwerkingen zijn gebaseerd op de frequentie waarmee die bijwerkingen werden gemeld in klinische studies. De frequentie van spontaan gemelde bijwerkingen die niet werden gezien in de gerandomiseerde, placebogecontroleerde studies met mirtazapine, worden geclassificeerd als ‘niet bekend’.

Tabel 1. Bijwerkingen van mirtazapine

Systeem/orgaanklasse	Zeer vaak ($\geq 1/10$)	Vaak ($\geq 1/100$ tot $<1/10$)	Soms ($\geq 1/1.000$ tot $<1/100$)	Zelden ($\geq 1/10.000$ tot $<1/1.000$)	Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)
Bloed- en lymfestelselaandoeningen					<ul style="list-style-type: none"> • Beenmergdepressie (granulocytopenie, agranulocytose, aplastische anemie, trombocytopenie) • Eosinofilie

Endocriene aandoeningen					<ul style="list-style-type: none"> • Ongepaste secretie van antidiuretisch hormoon • Hyperprolactinemie (en hieraan gerelateerde symptomen galactorroe en gynaecomastie)
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	<ul style="list-style-type: none"> • Gewichtstoename¹ • Meer eetlust¹ 				<ul style="list-style-type: none"> • Hyponatriëmie
Psychische stoornissen		<ul style="list-style-type: none"> • Abnormale dromen • Verwardheid • Angst^{2,5} • Insomnia^{3,5} 	<ul style="list-style-type: none"> • Nachtmerries² • Manie • Agitatie² • Hallucinaties • Psychomotorische rusteloosheid (incl. acathisie, hyperkinesie) 	<ul style="list-style-type: none"> • Agressie 	<ul style="list-style-type: none"> • Zelfmoordgedachten⁶ • Zelfmoordgedrag⁶
Zenuwstelselaandoeningen	<ul style="list-style-type: none"> • Somnolentie^{1,4} • Sedatie^{1,4} • Hoofdpijn² 	<ul style="list-style-type: none"> • Lethargie¹ • Duizeligheid • Tremor • Geheugenverlies⁷ 	<ul style="list-style-type: none"> • Paresthesie² • Rusteloze benen • Syncope 	<ul style="list-style-type: none"> • Myoclonus 	<ul style="list-style-type: none"> • Convulsies (insulten) • Serotoninesyndroom • Orale paresthesie • Dysartrie
Bloedvataandoeningen		<ul style="list-style-type: none"> • Orthostatische hypotensie 	<ul style="list-style-type: none"> • Hypotensie² 		
Maag-darmstelselaandoeningen	<ul style="list-style-type: none"> • Droge mond 	<ul style="list-style-type: none"> • Nausea³ • Diarree² • Braken² • Constipatie¹ 	<ul style="list-style-type: none"> • Hypesthesie van de mond 	<ul style="list-style-type: none"> • Pancreatitis 	<ul style="list-style-type: none"> • Oedeem van de mond • Verhoogde speekselsecretie
Lever- en galaandoeningen				<ul style="list-style-type: none"> • Stijging van de serumtransaminasactiviteit 	
Huid- en onderhuidaandoeningen		<ul style="list-style-type: none"> • Exantheem² 			<ul style="list-style-type: none"> • Syndroom van Stevens-Johnson • Bulleuze dermatitis • Erythema multiforme • Toxische epidermale necrolyse • Geneesmiddelenreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS)
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen		<ul style="list-style-type: none"> • Gewrichtspijn • Spierpijn • Rugpijn¹ 			<ul style="list-style-type: none"> □ Rhabdomyolyse
Nier- en urinewegaandoeningen					<ul style="list-style-type: none"> □ Urineretentie
Voortplantingsstelsel- en					<ul style="list-style-type: none"> □ Priapisme

borstaandoeningen					
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsst oornissen		<ul style="list-style-type: none"> • Perifeer oedeem¹ • Vermoeidheid 			<ul style="list-style-type: none"> • Somnambulisme • Veralgemeend oedeem • Lokaal oedeem
<i>Onderzoeken</i>		<ul style="list-style-type: none"> • 			<ul style="list-style-type: none"> • Verhoogd creatininekinase

- ¹ In klinische studies zijn deze bijwerkingen statistisch significant vaker opgetreden tijdens behandeling met mirtazapine dan met de placebo.
- In klinische studies zijn deze bijwerkingen vaker opgetreden tijdens behandeling met de placebo dan met mirtazapine, maar ze waren niet statistisch significant frequenter
- In klinische studies zijn deze bijwerkingen statistisch significant vaker opgetreden tijdens behandeling met de placebo dan met mirtazapine.
- N.B. een verlaging van de dosering leidt doorgaans niet tot minder slaperigheid/sedatie, maar kan de antidepressieve doeltreffendheid verminderen.
- Bij behandeling met antidepressiva in het algemeen kunnen angst en insomnia (dit kunnen symptomen zijn van de depressie) optreden of verergeren. Tijdens een behandeling met mirtazapine werden ontwikkeling of verergering van angst en insomnia gemeld.
- Gevalen van zelfmoordgedachten en zelfmoordgedrag zijn gemeld tijdens de behandeling met mirtazapine of kort na stopzetting van de behandeling (zie rubriek 4.4).
- In de meeste gevallen herstelden de patiënten na stoppen met het medicijngebruik.

In de klinische studies werd bij laboratoriumonderzoek een voorbijgaande stijging van de transaminasen en gammaglutamyltransferase waargenomen (maar daarmee samenhangende bijwerkingen werden niet statistisch significant vaker gemeld met mirtazapine dan met de placebo).

Pediatrische patiënten

De volgende bijwerkingen werden vaak gezien 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

Federaal agentschap voor geneesmiddelen en gezondheidsproducten

Afdeling Vigilantie

Postbus 97

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 werden gemeld, samen met tachycardie en lichte hyper- of hypotensie. Een slechtere afloop (met inbegrip van fatale gevallen) is echter mogelijk bij veel hogere doseringen dan de therapeutische dosering, vooral in geval van een gemengde overdosering. In die gevallen zijn ook verlenging van het QT-interval en torsade de pointes gemeld.

Gevallen van overdosering moeten symptomatisch worden behandeld, met ondersteuning van de vitale functies. Het ecg moet gecontroleerd worden. Ook actieve kool of maagspoeling moeten worden overwogen.

Pediatrische patiënten

In geval van een overdosis bij een pediatrische patiënt, moeten de geschikte maatregelen worden genomen die beschreven werden voor volwassenen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: antidepressiva, 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

De H₁-histamineantagonistische activiteit van mirtazapine wordt geassocieerd met zijn sedatieve eigenschappen. Mirtazapine heeft nagenoeg geen anticholinerge werking en heeft in therapeutische dosering slechts beperkte effecten (bv. orthostatische hypotensie) op het cardiovasculaire systeem.

In een gerandomiseerde, placebo- en moxifloxacinegecontroleerde klinische studie met 54 gezonde vrijwilligers is het effect van mirtazapine op het QTc-interval beoordeeld bij gebruik van een reguliere dosis van 45 mg en een suprathérapeutische dosis van 75 mg. Lineaire e-max modellering gaf aan dat de verlenging van het QTc-interval onder de drempelwaarde bleef van een klinisch significante verlenging (zie rubriek 4.4).

Pediatriche patiënten

In twee gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde studies bij kinderen tussen 7 en 18 jaar met depressie in engere zin (n = 259), waarin gedurende de eerste 4 weken een flexibele dosis werd gebruikt (15-45 mg mirtazapine) gevolgd door een vaste dosis (15, 30 of 45 mg mirtazapine) gedurende de volgende 4 weken, konden geen significante verschillen in het primaire eindpunt of de secundaire eindpunten worden aangetoond tussen mirtazapine en placebo. Er trad een significante gewichtstoename ($\geq 7\%$) op bij 48,8% van de patiënten die met mirtazapine werden behandeld, tegenover 5,7% in de placebogroep. Ook urticaria (11,8% vs. 6,8%) en hypertriglyceridemie (2,9% vs. 0%) werden vaak gezien.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Na orale toediening van mirtazapine wordt het werkzame bestanddeel snel en goed geabsorbeerd (biologische beschikbaarheid \approx 50%) en worden de piekplasmaconcentraties bereikt na ongeveer 2 uur.

Voedsel heeft geen invloed op de farmacokinetiek van mirtazapine.

Distributie

De plasma-eiwitbinding van mirtazapine is ongeveer 85%.

Biotransformatie

Belangrijke pathways van biotransformatie zijn demethylering en oxidatie, gevolgd door conjugatie. *In-vitro*gegevens afkomstig van humane levermicrosomen wijzen erop dat de cytochroom P450-enzymen CYP2D6 en CYP1A2 een rol spelen bij de vorming van de 8-hydroxymetabool van mirtazapine, terwijl CYP3A4 verantwoordelijk wordt geacht voor de vorming van de N-demethyl- en de N-oxidemetaboliëten. De demethylmetabool is farmacologisch actief en blijkt hetzelfde 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; nu en dan werd een langere halfwaardetijd, tot 65 uur, gemeten en bij jonge mannen werden kortere halfwaardetijden gezien. De eliminatiehalfwaardetijd volstaat voor een toediening eenmaal daags. De evenwichtstoestand wordt na 3-4 dagen bereikt, waarna geen verdere accumulatie optreedt.

Lineariteit/non-lineariteit

Mirtazapine vertoont een lineaire farmacokinetiek binnen de aanbevolen doseringsvorm.

Andere speciale populaties

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

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 en reproductietoxiciteit en ontwikkeling.

In studies van de reproductietoxiciteit bij ratten en konijnen werden geen teratogene effecten waargenomen. Bij een systemische blootstelling gelijk aan tweemaal het maximale niveau waaraan de mens wordt blootgesteld, werden meer verlies na implantatie, een lager

geboortegewicht van de jongen en een daling van de overleving van de jongen gedurende de eerste drie dagen van de borstvoedingsperiode waargenomen 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 tumoren vastgesteld in een studie van het carcinogene potentieel bij muizen worden beschouwd als zijnde een speciesspecifieke, niet-genotoxische respons op een langetermijnbehandeling met hoge doseringen van leverenzyminductoren.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Kern van de tablet

Lactose anhydrisch
Maiszetmeel
Siliciumdioxide, watervrij colloïdaal
Hydroxypropylcellulose lage substitutie
Magnesiumstearaat

Filmomhulling

Titaandioxide (E171)
Lactosemonohydraat
Macrogol 4000
Hypromellose
Geel ijzeroxide (E172)
Chinolinegeel (E104)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking.

Blisterverpakking

Bewaar de blisterverpakking in de kartonnen doos.

Tablettencontainers

De tablettencontainer zorgvuldig gesloten houden.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Heldere met PVdC beklede pvc-blisterverpakking gecoat met aluminium afdekfolie of opake tablettencontainers van polypropyleen met een opake dop van polyethyleen met een optionele ullagevuller van polyethyleen.

Verpakkingen van 10, 14, 20, 28, 30, 50, 100, 250 of 500 filmomhulde tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

Verpakkingen van meer dan 100 filmomhulde tabletten zijn bestemd voor gebruik in het ziekenhuis.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Geen bijzondere vereisten

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

Viatrix GX
Terhulpssteenweg 6A
B-1560 Hoeilaart

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

BE266147 (blisterverpakking), BE266165 (tablettencontainer)

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 04/10/2004
Datum van laatste hernieuwing: 28/09/2011

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

03/2023
Datum van goedkeuring van de tekst: 04/2023