

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Mirtazapine Mylan 15 mg, filmomhulde tabletten  
Mirtazapine Mylan 30 mg, filmomhulde tabletten  
Mirtazapine Mylan 45 mg, filmomhulde tabletten

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Bevat per filmomhulde tablet 15 mg mirtazapine.  
Bevat per filmomhulde tablet 30 mg mirtazapine.  
Bevat per filmomhulde tablet 45 mg mirtazapine.

Hulpstoffen met bekend effect:

[15 mg] Bevat per filmomhulde tablet 113,25 mg lactose-anhydraat en 0,9 mg lactosemonohydraat.  
[30 mg] Bevat per filmomhulde tablet 226,5 mg lactose-anhydraat en 1,8 mg lactosemonohydraat.  
[45 mg] Bevat per filmomhulde tablet 339,75 mg lactose-anhydraat en 2,7 mg lactosemonohydraat.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet.

[15 mg] Een gele, normaal convexe, filmomhulde tablet met de inscriptie "MR" en "15" aan weerszijden van een deelstreep op de ene zijde en "G" op de andere zijde.  
[30 mg] Een bruingele, normaal convexe, filmomhulde tablet met de inscriptie "MR" en "30" aan weerszijden van een deelstreep op de ene zijde en "G" op de andere zijde.  
[45 mg] Een witte, normaal convexe, filmomhulde tablet met de inscriptie "MR" en "45" op de ene zijde en "G" op de andere zijde.

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 werkzame dosis ligt gewoonlijk tussen 15 en 45 mg per dag; de beginndosis is 15 of 30 mg.

Mirtazapine begint over het algemeen na 1 tot 2 weken te werken. Bij onvoldoende respons kan de dosering worden verhoogd tot de maximale dosering. Wanneer dan na nog eens 2 tot 4 weken nog geen respons optreedt, dient de behandeling te worden gestaakt.

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 onttrekkingsverschijnselen te voorkomen (zie rubriek 4.4).

*Ouderen:*

Het doseringsadvies is gelijk aan dat voor volwassenen. Bij oudere patiënten dient dosisverhoging onder nauwkeurige controle plaats te vinden om een bevredigende en veilige werking te krijgen.

*Pediatische patiënten:*

Mirtazapine dient niet gebruikt te worden bij kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar omdat effectiviteit niet werd aangetoond in twee kortdurende klinische studies (zie rubriek 5.1) en vanwege veiligheidsproblemen (zie rubrieken 4.4, 4.8 en 5.1).

*Patiënten met nierinsufficiëntie:*

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

*Patiënten met 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 bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie geen onderzoek is gedaan (zie rubriek 4.4).

Wijze van toediening

Mirtazapine heeft een eliminatiehalfwaardetijd van 20-40 uur en mirtazapine is daarom geschikt om eenmaal daags te worden toegediend. Hierbij heeft de inname 's avonds bij het naar bed gaan de voorkeur.

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

De tabletten moeten oraal worden ingenomen, met vloeisof en dienen zonder kauwen te worden doorgeslikt.

**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**

Pediatische patiënten:

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

In klinische studies werden suïcidaal gedrag (zelfmoordpogingen en zelfmoordgedachten) en vijandigheid (voornamelijk agressie, oppositioneel gedrag en woede) vaker waargenomen bij kinderen en adolescenten die behandeld werden met antidepressiva dan bij degenen die behandeld werden met placebo. Indien, op grond van een klinische noodzaak, een besluit wordt genomen om te behandelen, dan dient de patiënt zorgvuldig gecontroleerd te worden op het optreden van suïcidale symptomen. Daarnaast ontbreken lange-termijn veiligheidsgegevens bij kinderen en adolescenten over groei, maturatie en cognitieve en gedragsontwikkeling.

Suïcide/suïcidale gedachten of verergering van de aandoening:

Depressie wordt geassocieerd met een verhoogd risico op suïcidale gedachten, zelfverwonding en suïcide (aan suïcidedegerelateerde gebeurtenissen). Dit risico blijft bestaan tot een significante remissie optreedt. Omdat het mogelijk is dat gedurende 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

algemene klinische ervaring dat het risico op suïcide in de vroege stadia van het herstel kan toenemen.

Van patiënten met een voorgeschiedenis van aan suïcidegerelateerde gebeurtenissen, of patiënten die voorafgaand aan het begin van de behandeling een significante mate van suïcidale ideeën vertonen, is bekend dat ze een groter risico lopen op het ontwikkelen van suïcidale gedachten of suïcidepogingen en deze patiënten moeten tijdens de behandeling zeer goed gevolgd worden. Een meta-analyse van placebogecontroleerde klinische onderzoeken naar antidepressiva bij volwassen patiënten met psychiatrische aandoeningen toonde een toegenomen risico op suïcidaal gedrag bij het gebruik van antidepressiva aan vergeleken met placebo bij patiënten jonger dan 25 jaar oud.

Patiënten in het bijzonder hoogrisico patiënten, dienen nauwkeurig gevolgd te worden tijdens behandeling met deze geneesmiddelen, in het bijzonder 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, suïcidaal gedrag of suïcidale gedachten en ongewone gedragsveranderingen en de noodzaak om onmiddellijk medisch advies in te winnen als deze symptomen zich voordoen.

In verband met de kans op suïcide, vooral in het begin van de behandeling, moet in het kader van goede patiëntenzorg slechts een beperkte hoeveelheid mirtazapine aan de patiënt worden meegegeven, om de kans op overdosering te verminderen.

#### Beenmergdepressie:

Beenmergdepressie, doorgaans in de vorm van granulocytopenie of agranulocytose, is waargenomen tijdens gebruik van mirtazapine. Tijdens klinisch onderzoek met mirtazapine is er sporadisch reversibele agranulocytose gemeld. In de periode na marktintroductie 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 daarom alert te zijn op het optreden van verschijnselen die op een infectie wijzen, zoals koorts, keelpijn en stomatitis; bij het optreden hiervan moet de behandeling worden gestaakt en het bloedbeeld worden gecontroleerd.

#### Geelzucht:

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

#### Aandoeningen waarbij toezicht is vereist:

Voorzichtig doseren alsmede 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 mirtazapine gebruik, 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.
- leverfunctiestoornis: na een eenmalige orale dosis mirtazapine van 15 mg was de klaring van mirtazapine bij patiënten met milde tot matige leverinsufficiëntie ongeveer 35% lager dan bij mensen met een normale leverfunctie. De gemiddelde plasmaconcentratie van mirtazapine was ongeveer 55% hoger.
- nierfunctiestoornis: na een eenmalige orale dosis mirtazapine van 15 mg bij patiënten met matige (creatinineklaring < 40 ml/min) en ernstige (creatinineklaring ≤ 10 ml/min) nierfunctiestoornis was de klaring van mirtazapine respectievelijk ongeveer 30% en 50% lager dan bij mensen met een normale nierfunctie. De gemiddelde plasmaconcentratie van mirtazapine was respectievelijk ongeveer 55% en 115% hoger. Bij patiënten met lichte nierfunctiestoornis (creatinineklaring < 80 ml/min) werden ten opzichte van de controlegroep geen significante verschillen gevonden.

- hartaandoeningen, 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 gedoseerd.
- 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 geldt voor andere antidepressiva moet voorts rekening worden gehouden met het volgende:

- een verergering van psychotische symptomen kan optreden wanneer antidepressiva worden toegepast bij patiënten met schizofrenie of andere psychotische stoornissen; paranoïde gedachten kunnen worden geïntensiveerd.
- 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 gegevens na marktintroductie dat abrupt afbreken van de behandeling na langdurige toediening soms leidt tot onttrekkingsverschijnselen. De meeste onttrekkingsverschijnselen zijn licht en zelflimiterend. De meest waargenomen onttrekkingsverschijnselen zijn duizeligheid, agitatie, angst, hoofdpijn en misselijkheid. Hoewel deze verschijnselen zijn gemeld als onttrekkingsverschijnselen, dient men zich te realiseren dat deze symptomen gerelateerd kunnen zijn aan de onderliggende ziekte. Zoals geadviseerd in rubriek 4.2, wordt aanbevolen de behandeling met mirtazapine geleidelijk af te bouwen.
- voorzichtigheid is geboden bij patiënten met mictiestoornissen als prostaathypertrofie en bij patiënten met acuut nauwe-kamerhoekglaucoom en verhoogde intraoculaire druk (hoewel er weinig kans is op problemen met Mirtazapine vanwege de zeer zwakke anticholinerge werking ervan).
- acathisie/psychomotorische rusteloosheid: Het gebruik van antidepressiva wordt geassocieerd met de ontwikkeling van acathisie, een aandoening die gekenmerkt wordt door subjectieve onaangename rusteloosheid en drang om te bewegen gepaard gaande met het niet kunnen stilzitten of stilstaan. Hierop is de meeste kans in de eerste weken van de behandeling. Bij patiënten die deze symptomen ontwikkelen, kan een verhoging van de dosis schadelijk zijn.
- QT-verlenging: Gevallen van QT-verlenging, torsade de pointes, ventriculaire tachycardie en plotselinge dood zijn gemeld tijdens post-marketinggebruik van mirtazapine. De meeste meldingen werden gedaan in verband met een overdosis, of bij patiënten met andere risicofactoren voor QT-verlenging, waaronder gelijktijdig gebruik van geneesmiddelen die het QT-interval kunnen verlengen (zie rubrieken 4.5 en 4.9). Voorzichtigheid moet worden betracht bij het voorschrijven van mirtazapine aan patiënten met bekende cardiovasculaire ziekte of een familieanamnese van QT-verlenging, en bij gelijktijdig gebruik van andere geneesmiddelen die het QTc-interval kunnen verlengen.

#### 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 patiënten met een verhoogd risico, zoals oudere patiënten 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) en opioïden 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 kenmerken, veranderingen in mentale status met verwarring, prikkelbaarheid en extreme agitatie leidend tot delirium en coma. Voorzichtigheid is geboden en een nauwkeurige klinische controle is vereist wanneer waneer deze middelen worden gecombineerd met mirtazapine. De behandeling met mirtazapine dient te worden gestopt wanneer deze symptomen optreden en ondersteunende behandeling dient te worden gestart. Uit gegevens na marktintroductie blijkt dat in zeer zeldzame gevallen bij patiënten die alleen mirtazapine gebruiken, het serotoninesyndroom kan optreden (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 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 zich voordoet bij gebruik van mirtazapine, mag behandeling met mirtazapine bij deze patiënt nooit worden hervat.

Ouderen:

Oudere patiënten zijn vaak gevoeliger voor met name de bijwerkingen van antidepressiva; gedurende het klinisch onderzoek met mirtazapine zijn bijwerkingen bij oudere patiënten niet vaker waargenomen dan bij andere leeftijdscategorieën.

Lactose:

Dit geneesmiddel 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 dient niet in combinatie met MAO-remmers te worden toegediend of binnen twee weken na het staken van behandeling met deze middelen. Omgekeerd geldt dat patiënten die behandeld zijn mirtazapine, pas na twee weken met MAO-remmers mogen worden behandeld (zie rubriek 4.3). Bovendien kan, zoals met SSRI's, gelijktijdig gebruik van andere serotonerge actieve stoffen (L-tryptofaan, triptanen, opioïden (bijvoorbeeld buprenorfine, tramadol), linezolid, methyleenblauw, 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 als deze actieve 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 doses mirtazapine het effect groter zal zijn, is het raadzaam de INR te controleren bij gelijktijdig gebruik van warfarine met mirtazapine.
- Het risico op QT-verlenging en/of ventriculaire aritmieën (bijv. torsade de pointes) kan worden verhoogd bij gelijktijdig gebruik van geneesmiddelen die het QTc-interval verlengen (bijv. sommige antipsychotica en antibiotica).

#### Farmacokinetische interacties

- Carbamazepine en fenytoïne, stoffen die CYP3A4 induceren, verhoogden de klaring van mirtazapine ongeveer tweemaal, resulterend in een daling van de gemiddelde plasmaspiegels 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 mirtazapine dosis te verhogen. Indien de behandeling met een dergelijk geneesmiddel wordt beëindigd, kan het nodig zijn de mirtazapine dosis te verlagen.
- Gelijktijdige toediening van de sterke CYP3A4 remmer ketoconazol verhoogde de piekplasmaspiegels en de AUC met respectievelijk ongeveer 40% en 50%.
- Als cimetidine (zwakke CYP1A2, CYP2D6 en CYP3A4 remmer) gelijktijdig wordt toegediend met mirtazapine zou de gemiddelde plasmaconcentratie van mirtazapine met meer dan 50% kunnen verhogen. Voorzichtigheid is geboden en de dosis dient mogelijk verlaagd te worden bij gelijktijdige toediening van mirtazapine en sterke CYP3A4-remmers, hiv-proteaseremmers, azoolantimycotica, erytromycine of nefazodon.
- Interactiestudies duiden niet op relevante farmacokinetische effecten bij gelijktijdige behandeling met mirtazapine en paroxetine, amitriptyline, risperidon of lithium.

#### Pediatrische patiënten

Interactiestudies zijn alleen bij volwassenen uitgevoerd.

### **4.6. Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

#### Zwangerschap

Beperkte gegevens over het gebruik van mirtazapine bij zwangere vrouwen laten geen verhoogd risico op congenitale misvorming zien. Studies bij dieren hebben geen teratogene effecten van klinische relevantie aangetoond, ontwikkelingstoxiciteit is echter wel waargenomen (zie rubriek 5.3).

Epidemiologische gegevens wijzen erop dat het gebruik van SSRI's tijdens de zwangerschap, vooral laat in de 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).

Vorzichtigheid is geboden wanneer mirtazapine 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 onttrekkingsverschijnselen aanbevolen.

#### Borstvoeding

Uit dierexperimenteel onderzoek en beperkte gegevens bij de mens blijkt dat mirtazapine slechts in geringe mate 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 borstvoeding voor het kind en de voordelen van behandeling met mirtazapine voor de moeder.

#### Vruchtbaarheid

Niet-klinische onderzoeken naar reproductietoxiciteit bij proefdieren lieten geen enkel effect op de vruchtbaarheid zien.

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

Mirtazapine heeft een kleine tot matige invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Mirtazapine kan het concentratie- en reactievermogen nadelig beïnvloeden (met name 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 status van de ziekte zelf. Het is daarom soms moeilijk te bepalen of sommige symptomen voortkomen uit de ziekte zelf of een gevolg zijn van de behandeling met mirtazapine.

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

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

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

Tabel 1 toont de incidentie per categorie van bijwerkingen die in klinische onderzoeken tijdens de behandeling met mirtazapine statistisch significant vaker optraden dan met placebo, aangevuld met spontaan gerapporteerde bijwerkingen. De frequenties van de spontaan gerapporteerde bijwerkingen zijn gebaseerd op het meldingspercentage van deze bijwerkingen in klinische onderzoeken. De frequentie van spontaan gerapporteerde bijwerkingen waarvan geen gevallen in gerandomiseerde, placebogecontroleerde patiëntonderzoeken met mirtazapine zijn waargenomen, is ingedeeld als 'onbekend'.

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 (≥ 1/1.000 tot &lt; 1/100)</b>	<b>Zelden (&gt; 1/10.000 tot &lt; 1/1.000)</b>	<b>Niet bekend</b> (kan niet worden berekend uit de beschikbare gegevens)
<i>Bloed- en lymfestelsel- aandoeningen</i>					<ul style="list-style-type: none"><li>• Beenmergdepressie (granulocytopenie, agranulocytose, aplastische anemie en trombocytopenie).</li><li>• Eosinofilie</li></ul>
<i>Endocriene aandoeningen</i>					<ul style="list-style-type: none"><li>• Antidiuretisch</li></ul>

					Hormoonsecretie-deficiëntie <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hyperprolactinemie (en gerelateerde symptomen galactorroe en gynaecomastie)</li> </ul>
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Gewichtstoename<sup>1</sup>, toename van de eetlust<sup>1</sup></li> </ul>				<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hyponatriëmie</li> </ul>
Psychische stoornissen		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Abnormale dromen</li> <li>• Verwardheid</li> <li>• Angst<sup>2, 5</sup></li> <li>• Slapeloosheid<sup>3, 5</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nachtmerries<sup>2</sup></li> <li>• Manie</li> <li>• Agitatie<sup>2</sup></li> <li>• Hallucinaties</li> <li>• Psychomotorische rusteloosheid (incl. acathisie, hyperkinesie)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Agressie</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Suïcidale ideevorming<sup>6</sup></li> <li>• Suïcidaal gedrag<sup>6</sup></li> </ul>
Zenuwstelselaandoeningen	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Somnolentie<sup>1, 4</sup></li> <li>• Sedatie<sup>1, 4</sup></li> <li>• Hoofdpijn<sup>2</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Lethargie<sup>1</sup></li> <li>• Duizeligheid</li> <li>• Tremor</li> <li>• Geheugenverlies<sup>7</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Paresthesie<sup>2</sup></li> <li>• Rusteloze benen</li> <li>• Syncope</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Myoclonus</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Convulsies (insulten)</li> <li>• Serotoninesyndroom</li> <li>• Orale paresthesie</li> <li>• Dysarthria</li> </ul>
Bloedvataandoeningen		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Orthostatische hypotensie</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hypotensie<sup>2</sup></li> </ul>		
Maagdarmstelselaandoeningen	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Droge mond</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Misselijkheid<sup>3</sup></li> <li>• Diarree<sup>2</sup></li> <li>• Braken<sup>2</sup></li> <li>• Constipatie<sup>1</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Orale hypoesthesie</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pancreatitis</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mondoedeem</li> <li>• Toegenomen speekselvloed</li> </ul>
Lever- en galaandoeningen				<ul style="list-style-type: none"> <li>• Verhogingen van serumtransaminasen</li> </ul>	
Huid- en onderhuidaandoeningen		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Exantheem<sup>2</sup></li> </ul>			<ul style="list-style-type: none"> <li>• Stevens-Johnsonsyndroom</li> <li>• Dermatitis bullosa</li> <li>• Erythema multiforme</li> <li>• Toxische epidermale necrolyse</li> <li>• Geneesmiddelenreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS)</li> </ul>
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Artralgie</li> <li>• Myalgie</li> <li>• Rugpijn<sup>1</sup></li> </ul>			<ul style="list-style-type: none"> <li>• Rhabdomyolyse</li> </ul>
Nier- en urinewegaandoeningen					<ul style="list-style-type: none"> <li>• Urineretentie</li> </ul>
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen					<ul style="list-style-type: none"> <li>• Priapisme</li> </ul>
Algemene aandoeningen en toedienings-		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Perifeer oedeem<sup>1</sup></li> <li>• Vermoeidheid</li> </ul>			<ul style="list-style-type: none"> <li>• Slaapwandelen</li> <li>• Gegeneraliseerd oedeem</li> </ul>



<i>plaats- stoornissen</i>					<ul style="list-style-type: none"> <li>• Gelokaliseerd oedeem</li> </ul>
<i>Onderzoeken</i>					<ul style="list-style-type: none"> <li>• Verhoogd creatine kinase</li> </ul>

- 1 In klinische onderzoeken traden deze bijwerkingen tijdens de behandeling met mirtazapine statistisch significant vaker op dan met placebo.
- 2 In klinische onderzoeken traden deze bijwerkingen tijdens de behandeling met placebo vaker op dan met mirtazapine, hoewel niet statistisch significant vaker.
- 3 In klinische onderzoeken traden deze bijwerkingen tijdens de behandeling met placebo statistisch significant vaker op dan met mirtazapine.
- 4 N.B. Verlaging van de dosis leidt in het algemeen niet tot minder somnolentie/sedatie maar doet wel afbreuk aan de antidepressieve werking.
- 5 Tijdens behandeling met antidepressiva kunnen zich in het algemeen 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.
- 6 Er zijn gevallen van suïcidale ideevorming en suïcidaal gedrag tijdens de behandeling met mirtazapine of vlak na het stoppen van de behandeling (zie rubriek 4.4).
- 7 In de meeste gevallen herstelden de patiënten na stoppen met het medicijngebruik.

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

#### Pediatrische populatie:

De volgende bijwerkingen werden vaak waargenomen bij klinische studies met kinderen: gewichtstoename, urticaria en hypertriglyceridemie (zie tevens 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 Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb (website: [www.lareb.nl](http://www.lareb.nl)).

## 4.9. Overdosering

Huidige ervaring met overdosering van mirtazapine alleen geeft aan dat de symptomen gewoonlijk mild van aard zijn. Depressie van het centraal zenuwstelsel met desoriëntatie en verlengde sedatie zijn gerapporteerd, samen met tachycardie en milde hyper- of hypotensie. Het is echter mogelijk dat ernstigere reacties optreden (o.a. met een dodelijke afloop) bij doseringen die zeer veel hoger zijn dan de therapeutische dosis, vooral indien verschillende geneesmiddelen tegelijk zijn ingenomen. In deze gevallen zijn ook QT-verlenging en torsade de pointes gemeld.

In geval van overdosering moet de geëigende symptomatische en ondersteunende behandeling voor de vitale functies worden gegeven. ECG-bewaking moet worden uitgevoerd. Geactiveerde kool of maagspoeling dient ook te worden overwogen.

#### Pediatrische patiënten

De geschikte maatregelen, zoals beschreven voor volwassenen, dienen te worden genomen in geval van een overdosering bij pediatriese patiënten.

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1. Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische groep: antidepressiva, overige antidepressiva  
ATC code: N06AX11

#### Werkingsmechanisme/farmacodynamische effecten

Mirtazapine is een centraal actieve presynaptische  $\alpha_2$ -antagonist die de centrale noradrenerge en serotonerge neurotransmissie verhoogt. De vergroting van de serotonerge neurotransmissie wordt specifiek gemedieerd via 5-HT<sub>1</sub> receptoren, aangezien 5-HT<sub>2</sub> en 5-HT<sub>3</sub> receptoren door mirtazapine worden geblokkeerd. Van beide enantiomeren van mirtazapine wordt aangenomen dat ze bijdragen aan de antidepressieve werking, de S(+) enantiomeer door blokkade van de  $\alpha_2$  and 5-HT<sub>2</sub> receptoren en de R(-) enantiomeer door het blokkeren van de 5-HT<sub>3</sub> receptoren.

#### Klinische werkzaamheid en veiligheid

De histamine H<sub>1</sub>-antagonistische activiteit van mirtazapine wordt geassocieerd met de sedatieve eigenschappen. Mirtazapine heeft bijna geen anticholinergische activiteit en bij therapeutische doseringen heeft het slechts een gering effect op het cardiovasculair systeem (bijv. orthostatische hypotensie).

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

#### Pediatrische patiënten

Twee gerandomiseerde, dubbelblinde placebo gecontroleerde studies bij kinderen van 7 tot 18 jaar oud met ernstige depressie (n=259) die een variabele dosering gebruikten in de eerste 4 weken (15-45 mg mirtazapine) gevolgd door een vaste dosering 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 personen vergeleken met 5,7% bij de placebo groep. Urticaria (11,8% versus 6,8%) en hypertriglyceridemie (2,9% versus 0%) werden ook vaak waargenomen.

## **5.2. Farmacokinetische eigenschappen**

### Absorptie

Na orale toediening van mirtazapine wordt de werkzame stof, mirtazapine, snel geabsorbeerd (biologische beschikbaarheid ca. 50%), waarbij de maximale plasmaconcentratie na ongeveer 2 uur bereikt wordt.

Voedsel inname heeft geen invloed op de farmacokinetiek van mirtazapine.

### Distributie

De binding van mirtazapine aan plasma eiwitten is ca. 85%.

### Biotransformatie

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 omzetting in de 8-hydroxy-metaboliet van mirtazapine, terwijl CYP3A4 als verantwoordelijk enzym wordt gezien voor de omzetting in de N-demethyl- en N-oxidemetabolieten. De demethylmetaboliet is farmacologisch actief en blijkt een vergelijkbaar farmacokinetisch profiel te bezitten als mirtazapine zelf.

### Eliminatie

Mirtazapine wordt uitgebreid gemetaboliseerd en wordt binnen een paar dagen uitgescheiden via de urine en de faeces.

De gemiddelde halfwaardetijd is 20-40 uur; langere halfwaardetijden (tot 65 uur) zijn af en toe waargenomen en kortere halfwaardetijden zijn waargenomen bij jonge mannen. De halfwaardetijd is voldoende ter onderbouwing van een eenmaal daagse dosering. Steady-state wordt na 3-4 dagen bereikt, waarna geen verdere accumulatie optreedt.

#### Lineariteit/Non-lineariteit

Mirtazapine vertoont een lineaire farmacokinetiek binnen de aanbevolen doseringsreikwijdte.

#### Speciale populaties

De klaring van mirtazapine kan verminderd zijn als gevolg van nier- of leverfalen.

### **5.3. Gegevens uit preklinisch veiligheidsonderzoek**

Niet-klinische gegevens uit conventionele studies op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit, carcinogeen potentieel, reproductietoxiciteit en ontwikkelingstoxiciteit duiden niet op een speciaal risico voor mensen.

In studies op gebied van reproductietoxiciteit bij ratten en konijnen werden geen teratogene effecten waargenomen. Bij een twee maal zo hoge systemische blootstelling als de maximale humane therapeutische blootstelling was er een toename van post-implantatie verlies, een afname in geboortegewicht van jongen en een afname in overleving van jongen gedurende de eerste drie dagen van lactatie bij ratten.

Mirtazapine was niet genotoxisch in een serie testen waarbij 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 doses van leverenzyminducerende stoffen.

## **6. FARMACEUTISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **6.1. Lijst van hulpstoffen**

#### **Tabletkern**

Lactose-anhydraat  
Maïszetmeel  
Colloïdaal watervrij silica  
Hydroxypropylcellulose  
Magnesiumstearaat

15 mg tabletten:

#### **Coating**

Titanium dioxide (E171)  
Lactosemonohydraat  
Macrogol 4000  
Hypromellose  
IJzeroxide geel (E172)  
Quinoline geel (E104)

30 mg tabletten:

#### **Coating**

Titanium dioxide (E171)  
Lactosemonohydraat  
Macrogol 4000  
Hypromellose  
IJzeroxide geel (E172)  
IJzeroxide rood (E172)  
IJzeroxide zwart (E172)

45 mg tabletten:

**Coating**

Titanium dioxide (E171)  
Lactosemonohydraat  
Macrogol 4000  
Hypromellose

**6.2. Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

**6.3. Houdbaarheid**

3 jaar.

**6.4. Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Bewaren in de originele verpakking.

Blisters:

Bewaar de blisters in het doosje.

Tablettencontainer

Houdt de container goed gesloten.

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

Doorzichtige PVdC/PVC/Aluminiumfolie blisters of ondoorzichtige polypropyleen flacons met een ondoorzichtig polyethyleen deksel met optionele polyethyleen ullage filler.

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

Niet alle verpakkingsgrootten hoeven in de handel gebracht te worden.

Verpakkingsgrootten van meer dan 100 filmomhulde tabletten zijn bedoeld voor gebruik in een ziekenhuis.

**6.6. Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen**

Geen speciale vereisten.

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

Mylan Pharmaceuticals Ltd  
Damastown Industrial Park  
Mulhuddart  
Dublin 15  
DUBLIN  
Ierland

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

RVG 30732	Mirtazapine Mylan 15 mg, filmomhulde tabletten
RVG 30733	Mirtazapine Mylan 30 mg, filmomhulde tabletten
RVG 30734	Mirtazapine Mylan 45 mg, filmomhulde tabletten

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 12 juli 2004  
Datum van verlenging van de vergunning: 27 november 2007

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

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 4.8: 21 december 2021