

MIRTAZAPINE TEVA 15 – 30 – 45 mg
filmomhulde tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS
1.3.1 : Productinformatie

Datum : 22 maart 2021
Bladzijde : 1

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Mirtazapine Teva 15 mg, filmomhulde tabletten.
Mirtazapine Teva 30 mg, filmomhulde tabletten.
Mirtazapine Teva 45 mg, filmomhulde tabletten.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

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

Hulpstof met bekend effect

15 mg: elke tablet bevat 107,7 mg lactose.
30 mg: elke tablet bevat 215,3 mg lactose.
45 mg: elke tablet bevat 323 mg lactose.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet.

15 mg: Gele, ronde tabletten. Eén zijde van de tablet bevat een breukstreep met aan één kant van de breukstreep de opdruk '9' en het cijfer '3' aan de andere kant van de breukstreep. De andere zijde van de tablet bevat een opdruk met het nummer '7206'.
De breukstreep dient niet om de tablet te breken.

30 mg: Roodbruine, ronde tabletten. Eén zijde van de tablet bevat een breukstreep met aan één kant van de breukstreep de opdruk '9' en het cijfer '3' aan de andere kant van de breukstreep. De andere zijde van de tablet bevat een opdruk met het nummer '7207'.
De tablet kan worden verdeeld in gelijke doses.

45 mg: Witte tot gebroken witte, ronde tabletten, met aan één kant van de tablet de opdruk met het nummer '93' en aan de andere kant de opdruk met het nummer '7208'.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

**MIRTAZAPINE TEVA 15 – 30 – 45 mg
filmomhulde tabletten**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS
1.3.1 : Productinformatie

Datum : 22 maart 2021
Bladzijde : 2

Mirtazapine is geïndiceerd voor volwassenen voor de behandeling van episoden met ernstige depressie.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Volwassenen

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

Mirtazapine begint over het algemeen na 1 tot 2 weken te werken. De respons zal bij behandeling met een adequate dosering in de loop van 2 tot 4 weken inzetten. Bij onvoldoende respons kan de dosering worden verhoogd tot de maximale dosering. Wanneer er 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.

Nierinsufficiëntie

De klaring van mirtazapine kan verlaagd zijn bij patiënten met matige tot ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring < 40 ml/min). Hiermee dient rekening gehouden te worden bij het voorschrijven van mirtazapine aan deze categorie patiënten (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 bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie geen onderzoek is gedaan (zie rubriek 4.4).

Pediatrische patiënten

Mirtazapine dient niet gebruikt te worden bij kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar omdat de werkzaamheid niet is bewezen in twee korte termijn klinische studies (zie rubriek 5.1) en vanwege de bedenkingen omtrent de veiligheid (zie rubriek 4.4, 4.8 en 5.1).

Wijze van toediening

**MIRTAZAPINE TEVA 15 – 30 – 45 mg
filmomhulde tabletten**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS
1.3.1 : Productinformatie

Datum : 22 maart 2021
Bladzijde : 3

Mirtazapine heeft een eliminatiehalfwaardetijd van 20-40 uur en is daarom geschikt om eenmaal daags te worden toegediend.

Het geneesmiddel dient bij voorkeur als een eenmalige dosis ingenomen te worden direct voor het slapen gaan.

Mirtazapine kan ook worden verdeeld in twee aparte doses (eenmaal in de ochtend en eenmaal in de avond; de hoogste dosis dient 's avonds ingenomen te worden).

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

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor mirtazapine of voor een van de hulpstoffen (zie rubriek 6.1).

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

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Pediatrische 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 langetermijn 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 suïcide gerelateerde gebeurtenissen). Dit risico blijft bestaan tot een significante remissie optreedt. Omdat het mogelijk is dat gedurende de eerste paar weken 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 suïcide gerelateerde 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 stoornissen toonde een toegenomen risico op suïcidaal gedrag bij het gebruik van antidepressiva aan vergeleken met placebo bij patiënten jonger dan 25 jaar oud.

MIRTAZAPINE TEVA 15 – 30 – 45 mg
filmomhulde tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS
1.3.1 : Productinformatie

Datum : 22 maart 2021
Bladzijde : 4

Patiënten, in het bijzonder hoogrisicopatiënten, dienen nauwkeurig gevolgd te worden tijdens behandeling met deze geneesmiddelen, 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 elke 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 de minimale hoeveelheid Mirtazapine Teva aan de patiënt worden meegegeven, om de kans op overdosering te verminderen.

Beenmergdepressie

Beenmergdepressie, welke zich gewoonlijk manifesteert als granulocytopenie of agranulocytose, is gerapporteerd in verband met het gebruik van mirtazapine. Reversibele agranulocytose is ook gerapporteerd als zijnde een zeldzame gebeurtenis in klinisch onderzoek met mirtazapine. 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 alert te zijn op symptomen als koorts, zere keel, stomatitis of andere tekenen van infectie. Indien zulke symptomen zich voordoen, dient de behandeling te worden gestaakt en het volledige bloedbeeld te worden gecontroleerd.

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 Teva onmiddellijk te worden stopgezet.

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

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 nodig bij patiënten met:

- epilepsie of organisch hersensyndroom: hoewel klinische ervaring leert dat epileptische aanvallen zelden optreden bij patiënten die behandeld worden met mirtazapine, zoals met andere antidepressiva, dient de behandeling met mirtazapine met voorzichtigheid te worden begonnen bij patiënten met een voorgeschiedenis van aanvallen. De behandeling dient te worden gestaakt bij patiënten bij wie een epileptische aanval gaat optreden of bij vermeerdering van de frequentie van aanvallen.
- hepatische insufficiëntie: 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

MIRTAZAPINE TEVA 15 – 30 – 45 mg
filmomhulde tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS
1.3.1 : Productinformatie

Datum : 22 maart 2021
Bladzijde : 5

- 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 of een recent myocardinfarct waarbij de normale voorzorgsmaatregelen in acht genomen moeten worden en voorzichtigheid moet worden betracht wanneer bijkomende geneesmiddelen toegediend moeten worden.
 - lage bloeddruk.
 - diabetes mellitus: antidepressiva kunnen de controle van de hoeveelheid glucose in het bloed beïnvloeden. Insuline en/of orale toediening van bloedsuikerspiegelverlagende-, en verhogende middelen moet mogelijk worden aangepast en nauwkeurige controle wordt aanbevolen.
- Zoals ook geldt voor andere antidepressiva moet voorts rekening worden gehouden met het volgende:
- Psychotische symptomen kunnen verergeren wanneer antidepressiva aan patiënten met schizofrenie of andere psychotische stoornissen worden toegediend; paranoïde gedachten kunnen ook 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. In geval van een manische reactie dient de behandeling met mirtazapine te worden gestaakt.
 - Hoewel mirtazapine niet verslavend is, blijkt uit gegevens na marktintroductie dat plotselinge beëindiging van de behandeling na langdurige toediening soms kan leiden tot ontwenningssymptomen. De meeste ontwenningssymptomen zijn licht en zelflimiterend. De meest waargenomen ontwenningssymptomen zijn duizeligheid, agitatie, angst, hoofdpijn en misselijkheid. Hoewel deze verschijnselen zijn gemeld als ontwenningssymptomen, 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, zoals prostaathypertrofie en patiënten met acuut nauwekamerhoekglaucoom en verhoogde intra-oculaire druk (hoewel er weinig kans is op problemen met mirtazapine vanwege de zeer zwakke anticholinerge werking ervan).
 - Apathie/psychomotorische rusteloosheid: het gebruik van antidepressiva wordt geassocieerd met de ontwikkeling van apathie, 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.
 - 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 QTverlenging,

**MIRTAZAPINE TEVA 15 – 30 – 45 mg
filmomhulde tabletten**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS
1.3.1 : Productinformatie

Datum : 22 maart 2021
Bladzijde : 6

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) 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 mentale status met verwarring, prikkelbaarheid en extreme agitatie leidend tot delirium en coma. Voorzichtigheid wordt geadviseerd en zorgvuldige klinische monitoring is nodig wanneer deze werkzame stoffen worden gecombineerd met mirtazapine. De behandeling met mirtazapine moet worden gestaakt als deze symptomen voorkomen en een ondersteunende behandeling moet 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).

Ouderen

Ouderen zijn vaak gevoeliger, vooral voor bijwerkingen van antidepressiva. Bijwerkingen tijdens klinisch onderzoek met mirtazapine zijn echter niet vaker gemeld bij oudere patiënten dan bij andere leeftijdsgroepen.

Hulpstof

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 MAO-remmers. Omgekeerd geldt dat patiënten die behandeld zijn met 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, tramadol, linezolid, methyleenblauw, SSRI's, venlafaxine, lithium en preparaten met Sint Janskruid – *Hypericum perforatum*) leiden tot met serotonine geassocieerde

MIRTAZAPINE TEVA 15 – 30 – 45 mg
filmomhulde tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS
1.3.1 : Productinformatie

Datum : 22 maart 2021
Bladzijde : 7

- 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 versterken (met name de meeste antipsychotica, H1-antihistaminica, opioïden). Voorzichtigheid is geboden wanneer deze middelen samen met mirtazapine worden voorgeschreven.
 - Mirtazapine kan de centraal dempende werking van alcohol versterken. Patiënten dienen daarom geadviseerd te worden het gebruik van alcoholische dranken 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 kan dit de gemiddelde plasmaconcentratie van mirtazapine met meer dan 50% 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 patienten

Interactiestudies zijn alleen bij volwassenen uitgevoerd.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Bepaalde gegevens over het gebruik van mirtazapine bij zwangere vrouwen laten geen verhoogd risico op congenitale misvorming zien. Dierstudies hebben geen klinisch relevante teratogene effecten laten zien, ontwikkelingstoxiciteit is echter wel waargenomen (zie rubriek 5.3).

**MIRTAZAPINE TEVA 15 – 30 – 45 mg
filmomhulde tabletten**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS
1.3.1 : Productinformatie

Datum : 22 maart 2021
Bladzijde : 8

Epidemiologische gegevens geven aan dat het gebruik van SSRI's tijdens de zwangerschap, voornamelijk in het late stadium van de zwangerschap, de kans op persistente pulmonaire hypertensie in de pasgeborenen (PPHN) kan vergroten. Hoewel er geen onderzoeken zijn geweest naar de associatie van PPHN bij de mirtazapinebehandeling, kan het potentiële risico niet worden uitgesloten rekening houdend met het gerelateerde werkingsmechanisme (verhoging in serotonineconcentraties).

Voorzichtigheid is geboden bij het voorschrijven 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 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 geringe tot matige invloed op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen. Mirtazapine kan het concentratie- en reactievermogen nadelig beïnvloeden, met name in het begin 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

Samenvatting van het bijwerkingenprofiel

Depressieve patiënten vertonen een aantal symptomen die samenhangen met 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 als Stevens-Johnson-syndroom (SJS), toxische epidermale necrolyse (TEN), geneesmiddelenreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS),

**MIRTAZAPINE TEVA 15 – 30 – 45 mg
filmomhulde tabletten**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS
1.3.1 : Productinformatie

Datum : 22 maart 2021
Bladzijde : 9

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.

Bijwerkingentabel

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

Systeem/ orgaanklasse	Zeer vaak (≥ 1/10)	Vaak (≥ 1/100 tot < 1/10)	Soms (≥ 1/1.000 tot < 1/100)	Zelden (≥ 1/10.000 tot < 1/1.000)	Frequentie niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)
<i>Bloed- en lymfestelsel- aandoeningen</i>					<ul style="list-style-type: none"> • Beenmerg- depressie (granulocytopenie, agranulocytose, aplastische anemie, trombocytopenie) • Eosinofilie
<i>Endocriene aandoeningen</i>					<ul style="list-style-type: none"> • Antidiuretisch hormoonsecretiede ficiëntie • Hyperprolactinemie (en hieraan gerelateerde symptomen galactorroe en gynaecomastie)

**MIRTAZAPINE TEVA 15 – 30 – 45 mg
filmomhulde tabletten**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS
1.3.1 : Productinformatie

Datum : 22 maart 2021
Bladzijde : 10

Voedings- en stofwisselingsstoornissen	<ul style="list-style-type: none"> • Toename van de eetlust¹ • Gewichtstoename¹ 				<ul style="list-style-type: none"> • Hyponatriëmie
Psychische stoornissen		<ul style="list-style-type: none"> • Abnormale dromen • Verwardheid • Angst^{2, 5} • Slapeloosheid^{3, 5} 	<ul style="list-style-type: none"> • Nachtmeries² • Manie • Agitatie² • Hallucinaties • Psychomotorische rusteloosheid (incl. acathisie, hyperkinesie) 	<ul style="list-style-type: none"> • Agressie 	<ul style="list-style-type: none"> • Suïcidale ideevorming⁶ • Suïcidaal gedrag⁶ • Somnambulisme
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, • Dysarthrie
Bloedvataandoeningen		<ul style="list-style-type: none"> • Orthostatische hypotensie 	<ul style="list-style-type: none"> • Hypotensie² 		
Maagdarmstelselaandoeningen	<ul style="list-style-type: none"> • Droge mond 	<ul style="list-style-type: none"> • Misselijkheid³ • Diarree² • Braken² • Constipatie¹ 	<ul style="list-style-type: none"> • Orale hypoesthesie 	<ul style="list-style-type: none"> • Pancreatitis 	<ul style="list-style-type: none"> • Mondoedeem • Verhoogde speekselproductie
Lever- en gelaandoeningen				<ul style="list-style-type: none"> • Verhoging van serumtransaminasen • Geelzucht 	
Huid- en onderhuidaandoeningen		<ul style="list-style-type: none"> • Exantheem² 			<ul style="list-style-type: none"> • Stevens-Johnsonsyndroom, • Dermatitis Bullosa

MIRTAZAPINE TEVA 15 – 30 – 45 mg
filmomhulde tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS
1.3.1 : Productinformatie

Datum : 22 maart 2021
Bladzijde : 11

					<ul style="list-style-type: none"> • Erythema multiforme • Toxische epidermale necrolyse • Geneesmiddelenreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS)
Skeletspierstelsel- en aandoeningen		<ul style="list-style-type: none"> • Artralgie • Myalgie • Rugpijn ¹ 			<ul style="list-style-type: none"> • Rabdomyolyse
Nier- en urinewegaandoeningen					<ul style="list-style-type: none"> • Urineretentie
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen					<ul style="list-style-type: none"> • priapisme
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen		<ul style="list-style-type: none"> • Perifeer oedeem ¹ • Vermoeidheid 			<ul style="list-style-type: none"> • Gegeneraliseerd oedeem • Gelokaliseerd oedeem
Onderzoeken					<ul style="list-style-type: none"> • Verhoogd creatinekinase

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 (wat 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 gemeld 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.

MIRTAZAPINE TEVA 15 – 30 – 45 mg
filmomhulde tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS
1.3.1 : Productinformatie

Datum : 22 maart 2021
Bladzijde : 12

Omschrijving van geselecteerde bijwerkingen

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 kwamen vaak voor bij kinderen in klinische onderzoeken: gewichtstoename, urticaria en hypertriglyceridemie (zie 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 Nederlandse Bijwerkingen Centrum Lareb, website: 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. Actieve kool of maagspoelen kan ook worden overwogen.

Pediatrische patiënten

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

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische groep: overige antidepressiva
ATC code: N06AX11

Werkingsmechanisme/farmacodynamische effecten

Mirtazapine is een presynaptische α_2 -antagonist die de noradrenerge en serotonerge neurotransmissie in het centrale zenuwstelsel verhoogt. De vergroting van de serotonerge neurotransmissie wordt

MIRTAZAPINE TEVA 15 – 30 – 45 mg
filmomhulde tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS
1.3.1 : Productinformatie

Datum : 22 maart 2021
Bladzijde : 13

specifiek gemedieerd via 5-HT₁-receptoren, aangezien 5-HT₂- en 5-HT₃-receptoren door mirtazapine worden geblokkeerd. Aangenomen wordt dat beide enantiomeren van mirtazapine bijdragen aan de antidepressieve werking, de S(+) enantiomeer blokkeert de α_2 - en 5-HT₂-receptoren en de R(-) enantiomeer blokkeert de 5-HT₃-receptoren.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

De histamine H₁-antagonistische activiteit is verantwoordelijk voor de sedatieve eigenschappen van mirtazapine. Het heeft bijna geen anticholinergische activiteit en bij therapeutische doseringen heeft het slechts een gering effect op het cardiovasculaire 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 suprathérapeutische dosis van 75 mg. Lineaire e-max modellering gaf aan dat verlenging van het QTc-interval onder de drempelwaarde bleef van een klinisch significante verlenging (zie rubriek 4.4).

Pediatrische populatie

Twee gerandomiseerde, dubbelblinde, placebo-gecontroleerde onderzoeken bij kinderen tussen de 7 en 18 jaar met ernstige depressieve aandoeningen (n=259) waarbij een flexibele dosis gedurende de eerste 4 weken (15-45 mg mirtazapine) gevolgd door een vaste dosis (15, 30 of 45 mg mirtazapine) gedurende 4 weken faalde om significante verschillen aan te tonen tussen mirtazapine en een placebo op de primaire en secundaire eindpunten. Significante gewichtstoename ($\geq 7\%$) kwam voor bij 48,8% van de patiënten die werden behandeld met mirtazapine ten opzichte van 5,7% van de patiënten die een placebo kregen. Urticaria (11,8% vs. 6,8%) en hypertriglyceridemie (2,9% vs 0%) kwamen vaak voor.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Na orale toediening wordt de werkzame stof mirtazapine snel en goed geabsorbeerd (biologische beschikbaarheid $\approx 50\%$), waarbij de maximale plasmaconcentratie na ongeveer 2 uur bereikt wordt. De farmacokinetiek van mirtazapine wordt niet beïnvloed door de inname van voedsel.

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 niet humane levermicrosomen laat zien dat de cytochroom P450 enzymen CYP2D6 en CYP1A2 betrokken zijn bij de omzetting in de 8-hydroxymetaboliet 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.

MIRTAZAPINE TEVA 15 – 30 – 45 mg
filmomhulde tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS
1.3.1 : Productinformatie

Datum : 22 maart 2021
Bladzijde : 14

Eliminatie

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

De gemiddelde eliminatiehalfwaardetijd is 20 - 40 uur. Langere halfwaardetijden, tot 65 uur, zijn af en toe waargenomen en kortere halfwaardetijden zijn bij jonge mannen waargenomen. De eliminatiehalfwaardetijd is voldoende om de eenmaal-per-dag toediening te rechtvaardigen. Steady state wordt na 3-4 dagen bereikt, waarna geen verdere accumulatie optreedt.

Lineariteit/Non-lineariteit

De farmacokinetiek van mirtazapine is lineair binnen het geadviseerde dosisbereik.

Speciale populaties

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

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens gebaseerd op conventionele onderzoeken naar veiligheidsfarmacologie, toxiciteit na herhaalde toediening, genotoxiciteit, carcinogeen potentieel, reproductietoxiciteit en ontwikkelingstoxiciteit laten geen speciaal risico voor mensen zien.

In studies op het gebied van reproductietoxiciteit bij ratten en konijnen werden geen teratogene effecten waargenomen. Bij een tweemaal zo hoge systemische blootstelling als de maximale humane therapeutische blootstelling was er een toename van post-implantatieverlies, 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 op genmutatie en chromosomale en DNA-schade. Schildkliertumoren waargenomen in een carcinogeniteitsonderzoek bij ratten en hepatocellulaire neoplasmata waargenomen in een carcinogeniteitsonderzoek bij muizen, worden beschouwd als een soort-specifieke, niet-genotoxische respons, geassocieerd met langetermijnbehandeling met hoge doseringen van middelen die de leverenzymen induceren.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Kern

Lactosemonohydraat, maïszetmeel, povidon K-30, watervrij colloïdaal silicium, magnesiumstearaat.

Coating

Hypromellose, titaandioxide (E171), macrogol 400, macrogol 6000

**MIRTAZAPINE TEVA 15 – 30 – 45 mg
filmomhulde tabletten**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS
1.3.1 : Productinformatie

Datum : 22 maart 2021
Bladzijde : 15

15 mg en 30 mg: geel ijzeroxide (E172).
30 mg: rood ijzeroxide (E172).

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Dit geneesmiddel behoeft geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Blisterverpakking, transparant of wit opaak (PVC/PVdC/Al).

Verpakkingsgrootten:

15 mg: 14, 20, 28, 30, 56, 60, 70 en 100 tabletten en in eenheidsafleververpakkingen à 50 (50x1) tabletten.

30 mg: 14, 20, 28, 30, 60, 100 en 200 (2 x 100) tabletten en in eenheidsafleververpakkingen à 50 (50x1) tabletten.

45 mg: 20, 28, 30, 60, 100 en 200 tabletten en in eenheidsafleververpakkingen à 50 (50x1) tabletten.

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

Teva Nederland BV
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nederland

8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

RVG 32018, filmomhulde tabletten 15 mg.

**MIRTAZAPINE TEVA 15 – 30 – 45 mg
filmomhulde tabletten**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS
1.3.1 : Productinformatie

Datum : 22 maart 2021
Bladzijde : 16

RVG 32019, filmomhulde tabletten 30 mg.
RVG 32020, filmomhulde tabletten 45 mg.

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 11 mei 2006
Datum van laatste verlenging: 10 oktober 2009

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubrieken 4.4, 4.8, 5.1 en 5.3: 15 juli 2021.

0321.5v.FN