

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Mirtazapine SmeltTab Mylan 15 mg, orodispergeerbare tablet
Mirtazapine SmeltTab Mylan 30 mg, orodispergeerbare tablet
Mirtazapine SmeltTab Mylan 45 mg, orodispergeerbare tablet

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke Mirtazapine SmeltTab Mylan 15 mg orodispergeerbare tablet bevat 15 mg mirtazapine.

Elke Mirtazapine SmeltTab Mylan 30 mg orodispergeerbare tablet bevat 30 mg mirtazapine.

Elke Mirtazapine SmeltTab Mylan 45 mg orodispergeerbare tablet bevat 45 mg mirtazapine.

Hulpstof met bekende effecten:

Elke Mirtazapine SmeltTab Mylan 15 mg orodispergeerbare tablet bevat 3 mg aspartaam.

Elke Mirtazapine SmeltTab Mylan 30 mg orodispergeerbare tablet bevat 6 mg aspartaam.

Elke Mirtazapine SmeltTab Mylan 45 mg orodispergeerbare tablet bevat 9 mg aspartaam.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Orodispergeerbare tablet.

15 mg orodispergeerbare tablet:

Witte en ronde tablet, gemarkeerd met een code '36' aan de ene zijde en 'A' aan de andere zijde.

30 mg orodispergeerbare tablet:

Witte en ronde tablet, gemarkeerd met een code '37' aan de ene zijde en 'A' aan de andere zijde.

45 mg orodispergeerbare tablet:

Witte en ronde tablet, gemarkeerd met een code '38' aan de ene zijde en 'A' aan de andere zijde.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1. Therapeutische indicaties

Behandeling van episoden van ernstige depressie bij volwassenen

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 doorgaans adequate dosering in de loop van 2 tot 4 weken inzetten. 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 symptomvrij 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 van 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 nierfunctiestoornis (creatinineklaring < 40 ml/min). Bij het voorschrijven van mirtazapine aan deze categorie patiënten moet hiermee rekening gehouden worden (zie rubriek 4.4).

Leverinsufficiëntie

De klaring van mirtazapine kan verlaagd zijn bij patiënten met leverinsufficiëntie. Bij het voorschrijven van mirtazapine aan deze categorie patiënten moet hiermee rekening gehouden worden, met name bij ernstige leverinsufficiëntie, omdat er 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 effectiviteit niet is aangetoond in twee kortdurende klinische studies (zie rubriek 5.1) en vanwege veiligheidsredenen (zie rubriek 4.4, 4.8 en 5.1).

Wijze van toediening

Mirtazapine heeft een halfwaardetijd van 20-40 uur en Mirtazapine SmeltTab is daarom geschikt om éénmaal per dag te worden toegediend. Hierbij heeft de inname 's avonds bij het naar bed gaan de voorkeur.

De dagdosis van Mirtazapine SmeltTab kan ook over de dag verdeeld worden gegeven (éénmaal 's ochtends en éénmaal 's avonds. De hogere dosis moet 's avonds ingenomen worden).

De tabletten moeten oraal worden ingenomen. De tablet zal uiteenvallen en kan zonder water worden ingenomen.

4.3. Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor mirtazapine of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen. Gelijktijdig gebruik van mirtazapine met monoamineoxidaseremmers (MAO-remmers) (zie rubriek 4.5).

4.4. Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Pediatrische patiënten

Mirtazapine 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 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 placebo-gecontroleerde 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.

Patiënten, in het bijzonder hoog-risico 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 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 aan de patiënt worden meegegeven, om de kans op overdosering te verminderen.

Beenmergdepressie

Beenmergdepressie, welke zich gewoonlijk manifesteert als granulocytopenie of agranulocytose, is gerapporteerd gedurende het gebruik van mirtazapine. Reversibele agranulocytose is gerapporteerd als een zeldzame gebeurtenis in klinisch onderzoek met mirtazapine. In de periode na marktintroductie zijn met mirtazapine zeer zeldzame gevallen gemeld van agranulocytose, meestal reversibel, echter in enkele gevallen fataal. Alle fatale gevallen betroffen 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.

Geelzucht

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

Aandoeningen waarbij toezicht is vereist

Voorzichtig doseren alsmede regelmatige controle is nodig bij patiënten met:

- epilepsie of 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 SmeltTab in patiënten met een voorgeschiedenis van epileptische aanvallen. De behandeling dient te worden gestaakt in 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 \leq 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 myocard infarct waarbij de normale voorzorgsmaatregelen in acht genomen moeten worden 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, dient voorzichtigheid te worden betracht bij het behandelen van patiënten met:

- 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.

- 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 Remeron 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 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 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 in tijdens de behandeling met mirtazapine.

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

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

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.

Aspartaam

Mirtazapine SmeltTab Mylan bevat aspartaam, dat sporen fenylalanine bevat. Elke tablet met 15 mg, 30 mg en 45 mg mirtazapine bevat respectievelijk 1,68 mg; 3,36 mg en 5,04

mg fenylalanine. Aspartaam wordt gehydrolyseerd in het maagdarmkanaal na orale inname. Een van de belangrijkste hydrolyse producten is fenylalanine. Dit kan schadelijk zijn voor patiënten met fenylketonurie.

4.5. Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Farmacodynamische interacties

- Mirtazapine dient niet gelijktijdig met MAO-remmers gebruikt te worden of binnen twee weken na het stoppen van de behandeling met MAO-remmers. 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, 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, hetgeen de plasmaspiegel van mirtazapine verlaagt met respectievelijk 60% en 45%. Indien carbamazepine of een ander enzym inducerend middel (zoals rifampicine) wordt toegevoegd aan de behandeling met mirtazapine, kan het nodig zijn de dosering van mirtazapine te verhogen. Indien de behandeling met dergelijke geneesmiddelen wordt gestaakt, 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).

Voorzichtigheid is geboden wanneer Mirtazapine SmeltTab Mylan wordt voorgeschreven aan zwangere vrouwen. Als Mirtazapine SmeltTab Mylan 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 SmeltTab heeft een kleine tot matige invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Mirtazapine SmeltTab kan het concentratie- en reactievermogen nadelig beïnvloeden (met name in de beginfase van de behandeling). Als deze klachten optreden moeten patiënten potentieel gevaarlijke handelingen die voortdurend aandacht vereisen vermijden, zoals het besturen van motorvoertuigen 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 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).

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 placebo-behandeling 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'.

Orgaanklasse	Zeer vaak ≥1/10	Vaak ≥1/100, <1/10	Soms ≥1/1.000, <1/100	Zelden ≥1/10.000, <1/1.000	Onbekend (kan niet worden bepaald met de beschikbare gegevens)
<i>Bloed- en lymfestelsel-aandoeningen</i>					<ul style="list-style-type: none"> • beenmergdepressie (granulocytopenie, agranulocytose, aplastische anemie trombocytopenie) • eosinofilie
<i>Endocriene aandoeningen</i>					<ul style="list-style-type: none"> • ongewoon antidiuretisch hormoonsecretie • hyperprolactinemie (en hieraan gerelateerde symptomen galactorroe en gynaecomastie)
<i>Voedings- en stof-wisselingsstoornissen</i>	<ul style="list-style-type: none"> • gewichtstoename¹ • toename van de eetlust¹ 				<ul style="list-style-type: none"> • hyponatriëmie
<i>Psychische stoornissen</i>		<ul style="list-style-type: none"> • abnormale dromen • verwardheid • angst^{2,5} • slapeloosheid^{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"> • suïcidale ideevorming⁶ • suïcidaal gedrag⁶ • somnambulisme
<i>Zenuwstelsel-aandoeningen</i>	<ul style="list-style-type: none"> • somnolentie^{1,4} • sedatie^{1,4} • hoofdpijn² 	<ul style="list-style-type: none"> • lethargie¹ • duizeligheid • tremor • geheugen- 	<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) • serotonine syndroom • orale paresthesie • dysarthria

		verlies ⁷			
<i>Bloedvataandoeningen</i>		• orthostatische hypotensie	• hypotensie ²		
<i>Maagdarmstelsel-aandoeningen</i>	• droge mond	• misselijkheid ³ • diarree ² • braken ² • constipatie ¹	• orale hypesthesie	• Pancreatitis	• mondoedeem • toegenomen speekselvloed
<i>Lever- en galaandoeningen</i>				• verhogingen van serum transaminasen	
<i>Huid- en onderhuid-aandoeningen</i>		• exantheem ²			• Stevens-Johnson-syndroom • dermatitis bullosa • erythema multiforme • toxische epidermale necrolyse • geneesmiddelenreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS)
<i>Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen</i>		• artralgie • mylagie • rugpijn ¹			• Rhabdomyolyse
<i>Nier- en urinewegaandoeningen</i>					• Urineretentie
<i>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</i>		• perifere oedeem ¹ • vermoeidheid			• gegeneraliseerd oedeem • gelokaliseerd oedeem
<i>Onderzoeken</i>					• Verhoogd creatinine kinase

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. Verhoging 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 ideëvorming 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 patiënten

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). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

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.

Gevalen van overdosering dienen symptomatisch behandeld te worden waarbij de vitale functies ondersteund worden. ECG-bewaking moet worden uitgevoerd. Behandeling met actieve kool of maagspoelen dient eveneens 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: Overige antidepressiva
ATC code N06AX11

Werkingsmechanisme/farmacodynamische effecten

Mirtazapine is een centraal actieve presynaptische α_2 -antagonist die de noradrenerge en serotonerge neurotransmissie in het centraal zenuwstelsel verhoogt. De vergroting van de serotonerge neurotransmissie wordt specifiek gemedieerd via 5-HT₁ receptoren, aangezien 5-HT₂ en 5-HT₃ 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 α_2 and 5-HT₂ receptoren en de R(-) enantiomeer door het blokkeren van de 5-HT₃ receptoren.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

De histamine H₁-antagonistische activiteit van mirtazapine is verantwoordelijk voor de sedatieve eigenschappen. Mirtazapine heeft bijna geen anticholinergische activiteit en bij therapeutische doseringen slechts geringe klinisch significante cardiovasculaire effecten (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 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 en goed geabsorbeerd (biologische beschikbaarheid $\approx 50\%$). De maximale plasmaconcentratie wordt ongeveer twee uur na toediening bereikt.

De farmacokinetiek van mirtazapine wordt niet beïnvloed door de inname van voedsel.

Distributie

Mirtazapine is in plasma voor ongeveer 85% aan eiwit gebonden.

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-metabooliet van mirtazapine, terwijl CYP3A4 als verantwoordelijk enzym wordt gezien voor de omzetting in de N-demethyl- en N-oxidemetaboolieten. De demethylmetabooliet is farmacologisch actief en blijkt een vergelijkbaar farmacokinetisch profiel te bezitten als mirtazapine zelf.

Eliminatie

Mirtazapine wordt vrijwel volledig gemetaboliseerd en binnen enkele dagen uitgescheiden met de urine en de faeces.

De gemiddelde eliminatiehalfwaardetijd ligt tussen 20 en 40 uur. Incidenteel zijn langere halfwaardetijden, tot 65 uur, waargenomen. Kortere halfwaardetijden zijn bij jonge mannen gezien. De eliminatiehalfwaardetijd is voldoende om de eenmaal daagse toediening te rechtvaardigen. Na 3-4 dagen wordt steady-state 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 lever- of nierinsufficiëntie.

5.3. Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens gebaseerd op conventionele onderzoeken naar veiligheid, 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 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

Crospovidon
Mannitol Microkristallijne cellulose
Aspartaam (E951)
Aardbei guarana smaakstof
Pepermunt smaakstof
Colloïdaal watervrij silica
Magnesiumstearaat

6.2. Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3. Houdbaarheid

3 jaar.

6.4. Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Dit geneesmiddel heeft geen speciale bewaarcondities.

6.5. Aard en inhoud van de verpakking

PVC/polyamide/aluminium/polyester blister

De volgende verpakkingsgrootten zijn aanwezig:
6, 12, 18, 30, 48, 60, 90, 96 en 100 tabletten.

Niet alle verpakkingsgrootten hoeven in de handel gebracht te worden.

6.6. Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Alle ongebruikte producten of afvalmaterialen dienen te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

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

Mylan BV
Dieselweg 25
3752 LB Bunschoten

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

Mirtazapine SmeltTab Mylan 15 mg, orodispergeerbare tablet: RVG 34052
Mirtazapine SmeltTab Mylan 30 mg, orodispergeerbare tablet: RVG 34053
Mirtazapine SmeltTab Mylan 45 mg, orodispergeerbare tablet: RVG 34054

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 22 juni 2007.
Datum van laatste verlenging: 24 augustus 2011.

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.4 en 4.8: 31 juli 2020