

Centrafarm B.V., Etten-Leur, The Netherlands		Module 1 Administrative Information and Prescribing Information
<i>Mirtazapine CF 15 mg, filmomhulde tabletten</i>	<i>FI/H/0291</i>	
<i>Mirtazapine CF 30 mg, filmomhulde tabletten</i>	<i>RVG 30645</i>	
<i>Mirtazapine CF 45 mg, filmomhulde tabletten</i>	<i>RVG 30646</i>	
Mirtazapine 15, 30, 45 mg per tablet		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1-1

Samenvatting van de kenmerken van het product

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

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

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

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

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

Eén tablet Mirtazapine CF 15 mg bevat 99,00 mg lactosemonohydraat en 0,021 mg zonnegeel FCF.
Eén tablet Mirtazapine CF 30 mg bevat 198,00 mg lactosemonohydraat.
Eén tablet Mirtazapine CF 45 mg bevat 297,00 mg lactosemonohydraat.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet

15 mg filmomhulde tablet: langwerpige, biconvexe, gele, filmomhulde tablet met breukgleuf aan één zijde. De tablet kan verdeeld worden in gelijke helften.
30 mg filmomhulde tablet: langwerpige, biconvexe, beige, filmomhulde tablet met breukgleuf aan één zijde. De tablet kan verdeeld worden in gelijke helften.
45 mg filmomhulde tablet: ronde, biconvexe, witte, filmomhulde tablet.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Behandeling van episoden van depressie in engere zin.

4.2 Dosering en wijze van toediening

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

Volwassenen:

De werkzame dosis ligt gewoonlijk tussen 15 en 45 mg per dag; de begin dosis 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

Department of Regulatory Affairs	Date: 2011-08	Authorisation	Disk: AO/040474	Rev. 9.1	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	---------------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Etten-Leur, The Netherlands		Module 1 Administrative Information and Prescribing Information
Mirtazapine CF 15 mg, filmomhulde tabletten	FI/H/0291	
Mirtazapine CF 30 mg, filmomhulde tabletten	RVG 30645	
Mirtazapine CF 45 mg, filmomhulde tabletten	RVG 30646	
Mirtazapine 15, 30, 45 mg per tablet	RVG 30647	
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1-2

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.

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.

Kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar:

Mirtazapine CF 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).

Nierinsufficiëntie:

De klaring van mirtazapine kan verlaagd zijn bij patiënten met matige tot ernstige nierfunctiestoornis (creatinineklaring < 40 ml/min). Bij het voorschrijven van Mirtazapine CF 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 CF 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).

Mirtazapine heeft een eliminatiehalfwaardetijd van 20-40 uur en Mirtazapine CF 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 CF 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 dienen oraal, met vloeistof, te worden ingenomen en zonder kauwen te worden doorgeslikt.

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

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

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel of voor een van de hulpstoffen.

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

4.4 Speciale waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Gebruik bij kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar

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

Department of Regulatory Affairs	Date: 2011-08	Authorisation	Disk: AO/040474	Rev. 9.1	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	---------------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Etten-Leur, The Netherlands		Module 1 Administrative Information and Prescribing Information
Mirtazapine CF 15 mg, filmomhulde tabletten	FI/H/0291	
Mirtazapine CF 30 mg, filmomhulde tabletten	RVG 30645	
Mirtazapine CF 45 mg, filmomhulde tabletten	RVG 30646	
Mirtazapine 15, 30, 45 mg per tablet	RVG 30647	
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1-3

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, niettemin een besluit wordt genomen om te behandelen, dan dient de patiënt zorgvuldig gecontroleerd te worden op het optreden van suïcidale symptomen. Daarnaast ontbreken langetermijnveiligheidsgegevens bij kinderen en adolescenten over groei, maturatie en cognitieve en gedragsontwikkeling.

Suicide/suïcidale gedachten of verergering van de aandoening

Depressie wordt geassocieerd met een verhoogd risico op suïcidale gedachten, zelfverwonding en suicide (aan suicide 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 suicide in de vroege stadia van het herstel kan toenemen.

Van patiënten met een voorgeschiedenis van aan suicide 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 suicidepogingen 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 suicide, vooral in het begin van de behandeling, moet slechts een beperkte hoeveelheid Mirtazapine CF filmomhulde tabletten aan de patiënt worden meegegeven.

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 CF bij patiënten met een voorgeschiedenis van epileptische aanvallen. De behandeling dient te worden gestaakt bij elke

Department of Regulatory Affairs	Date: 2011-08	Authorisation	Disk: AO/040474	Rev. 9.1	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	---------------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Etten-Leur, The Netherlands		Module 1 Administrative Information and Prescribing Information
Mirtazapine CF 15 mg, filmomhulde tabletten	FI/H/0291 RVG 30645	
Mirtazapine CF 30 mg, filmomhulde tabletten	RVG 30646	
Mirtazapine CF 45 mg, filmomhulde tabletten	RVG 30647	
Mirtazapine 15, 30, 45 mg per tablet		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1-4

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 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 CF vanwege de zeer zwakke anticholinerge werking ervan).
- Acatheisie/psychomotorische rusteloosheid: Het gebruik van antidepressiva wordt geassocieerd met de ontwikkeling van acatheisie, 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.

Hyponatriëmie

Department of Regulatory Affairs	Date: 2011-08	Authorisation	Disk: AO/040474	Rev. 9.1	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	---------------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Etten-Leur, The Netherlands		Module 1 Administrative Information and Prescribing Information
Mirtazapine CF 15 mg, filmomhulde tabletten	FI/H/0291 RVG 30645	
Mirtazapine CF 30 mg, filmomhulde tabletten	RVG 30646	
Mirtazapine CF 45 mg, filmomhulde tabletten	RVG 30647	
Mirtazapine 15, 30, 45 mg per tablet		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1-5

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. Uit gegevens na marktintroductie blijkt dat in zeer zeldzame gevallen bij patiënten die alleen Mirtazapine CF gebruiken, het serotoninesyndroom kan optreden (zie rubriek 4.8).

Oudere patiënten

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.

Hulpstoffen

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

Mirtazapine CF 15 mg bevat zonnegeel FCF, dat allergische reacties kan veroorzaken.

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, 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

Department of Regulatory Affairs	Date: 2011-08	Authorisation	Disk: AO/040474	Rev. 9.1	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	---------------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Etten-Leur, The Netherlands		Module 1 Administrative Information and Prescribing Information
Mirtazapine CF 15 mg, filmomhulde tabletten	FI/H/0291 RVG 30645	
Mirtazapine CF 30 mg, filmomhulde tabletten	RVG 30646	
Mirtazapine CF 45 mg, filmomhulde tabletten	RVG 30647	
Mirtazapine 15, 30, 45 mg per tablet		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1-6

doses mirtazapine het effect groter zal zijn, is het raadzaam de INR te controleren bij gelijktijdig gebruik van warfarine met mirtazapine.

Farmacokinetische interacties

- Carbamazepine en fenytoïne, stoffen die CYP3A4 induceren, verhoogden de klaring van mirtazapine ongeveer tweemaal, resulterend in een daling van de gemiddelde 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.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

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 CF wordt voorgeschreven aan zwangere vrouwen. Als Mirtazapine CF wordt gebruikt tot aan, of tot kort voor de geboorte, wordt postnatale controle van de neonat op mogelijke onttrekkingsverschijnselen aanbevolen.

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 CF dient te worden genomen met inachtneming van de voordelen van borstvoeding voor het kind en de voordelen van behandeling met Mirtazapine CF voor de moeder.

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

Mirtazapine CF heeft een kleine tot matige invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Mirtazapine CF kan het concentratie- en reactievermogen nadelig beïnvloeden (met name in de beginfase van de behandeling). Als deze klachten optreden, moeten patiënten

Department of Regulatory Affairs	Date: 2011-08	Authorisation	Disk: AO/040474	Rev. 9.1	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	---------------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Etten-Leur, The Netherlands		Module 1 Administrative Information and Prescribing Information
<i>Mirtazapine CF 15 mg, filmomhulde tabletten</i>	<i>FI/H/0291</i> RVG 30645	
<i>Mirtazapine CF 30 mg, filmomhulde tabletten</i>	RVG 30646	
<i>Mirtazapine CF 45 mg, filmomhulde tabletten</i>	RVG 30647	
Mirtazapine 15, 30, 45 mg per tablet		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1-7

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. Het is daarom soms moeilijk te bepalen welke symptomen voortkomen uit de ziekte zelf of een gevolg zijn van behandeling met Mirtazapine CF.

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.

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 CF 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 'niet bekend'.

Tabel 1. Bijwerkingen van Mirtazapine CF

<i>Systeem/ orgaanklasse</i>	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
<i>Onderzoeken</i>	Gewichtstoename ¹				
<i>Bloed- en lymfestelsel- aandoeningen</i>					Beenmergdepressie (granulocytopenie, agranulocytose, aplastische anemie trombocytopenie) Eosinofilie
<i>Zenuwstelsel- aandoeningen</i>	Somnolentie ^{1,4} Sedatie ^{1,4} Hoofdpijn ²	Lethargie ¹ Duizeligheid Tremor	Paresthesie ² Rusteloze benen Syncope	Myoclonus	Convulsies (insulten) Serotoninesyndroom Orale paresthesie
<i>Maagdarmsstelsel- aandoeningen</i>	Droge mond	Misselijkheid ³ Diarree ² Braken ²	Orale hypo-esthesie		Mondoedeem
<i>Huid- en onderhuid- aandoeningen</i>		Exantheem ²			

Department of Regulatory Affairs	Date: 2011-08	Authorisation	Disk: AO/040474	Rev. 9.1	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	---------------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Etten-Leur, The Netherlands		Module 1 Administrative Information and Prescribing Information
Mirtazapine CF 15 mg, filmomhulde tabletten	FI/H/0291	
Mirtazapine CF 30 mg, filmomhulde tabletten	RVG 30645	
Mirtazapine CF 45 mg, filmomhulde tabletten	RVG 30646	
Mirtazapine 15, 30, 45 mg per tablet	RVG 30647	
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1-8

<i>Systeem/ orgaanklasse</i>	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
<i>Skeletspierstelsel- en bindweefsel- aandoeningen</i>		Artralgie Myalgie Rugpijn ¹			
<i>Voedings- en stofwisselings- stoornissen</i>	Toename van de eetlust ¹				Hyponatriëmie
<i>Bloedvat- aandoeningen</i>		Orthostatische hypotensie	Hypotensie ²		
<i>Algemene aandoeningen en toedieningsplaats- stoornissen</i>		Perifeer oedeem ¹ Vermoeidheid			
<i>Lever- en galaandoeningen</i>				Verhogingen van serumtransaminasen	
<i>Psychische stoornissen</i>		Abnormale dromen Verwardheid Angst ^{2,5} Slapeloosheid ^{3,5}	Nachtmerries ² Manie Agitatie ² Hallucinaties Psychomotorische rusteloosheid (incl. acathisie, hyperkinesie)		Suïcidale ideevorming ⁶ Suïcidaal gedrag ⁶
<i>Endocriene aandoeningen</i>					Antidiuretisch hormoon- secretiedeficiëntie

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).

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 zijn vaak waargenomen in klinische studies bij kinderen: gewichtstoename, urticaria en hypertriglyceridemie (zie ook rubriek 5.1).

Department of Regulatory Affairs	Date: 2011-08	Authorisation	Disk: AO/040474	Rev. 9.1	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	---------------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Etten-Leur, The Netherlands		Module 1 Administrative Information and Prescribing Information
Mirtazapine CF 15 mg, filmomhulde tabletten	FI/H/0291 RVG 30645	
Mirtazapine CF 30 mg, filmomhulde tabletten	RVG 30646	
Mirtazapine CF 45 mg, filmomhulde tabletten	RVG 30647	
Mirtazapine 15, 30, 45 mg per tablet		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1-9

4.9 Overdosering

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

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

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: overige antidepressiva

ATC code: N06AX11

Mirtazapine heeft een centraal antagonistische werking op presynaptische α_2 -receptoren, hetgeen de centraal noradrenerge en serotonerge neurotransmissie bevordert. De versterking van de serotonerge neurotransmissie verloopt specifiek 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 via blokkade van α_2 - en 5-HT₂-receptoren en de R(-)-enantiomeer via blokkade van 5-HT₃-receptoren.

Mirtazapine is een histamine-H₁-receptorantagonist. Dit verklaart het sederende effect van het middel. Het heeft vrijwel geen anticholinerge activiteit. Mirtazapine veroorzaakt in therapeutische doseringen vrijwel geen cardiovasculaire effecten.

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 (15, 30 of 45 mg mirtazapine) tijdens de volgende 4 weken toonden geen significante verschillen aan tussen mirtazapine en placebo op de primaire en secundaire eindpunten. Significante gewichtstoename ($\geq 7\%$) werd waargenomen bij 48,8% van de met mirtazapine behandelde 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

Na orale toediening van Mirtazapine CF wordt de werkzame stof, mirtazapine, snel en goed geabsorbeerd (biologische beschikbaarheid $\approx 50\%$). De maximale plasmaconcentratie wordt ongeveer twee uur na toediening bereikt. Mirtazapine is in plasma voor ongeveer 85% aan eiwit gebonden. 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-per-dag toediening te rechtvaardigen. Na 3-4 dagen wordt een evenwicht bereikt, waarna geen verdere accumulatie optreedt. De farmacokinetiek van mirtazapine is lineair binnen het geadviseerde dosisbereik. De farmacokinetiek van mirtazapine wordt niet beïnvloed door de inname van voedsel.

Department of Regulatory Affairs	Date: 2011-08	Authorisation	Disk: AO/040474	Rev. 9.1	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	---------------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Etten-Leur, The Netherlands		Module 1 Administrative Information and Prescribing Information
Mirtazapine CF 15 mg, filmomhulde tabletten	FI/H/0291 RVG 30645	
Mirtazapine CF 30 mg, filmomhulde tabletten	RVG 30646	
Mirtazapine CF 45 mg, filmomhulde tabletten	RVG 30647	
Mirtazapine 15, 30, 45 mg per tablet		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1-10

Mirtazapine wordt vrijwel volledig gemetaboliseerd en binnen enkele dagen uitgescheiden met de urine en de feces. De voornaamste omzettingroutes zijn demethylering en oxidatie, gevolgd door conjugatie. *In-vitro*-onderzoek met humane levermicrosomen laat zien dat de cytochroom P450 enzymen CYP2D6 en CYP1A2 betrokken zijn bij de 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.

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

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens uit conventionele studies op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, carcinogeniteit of genotoxiciteit 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 GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Kern

lactosemonohydraat
maïszetmeel
hydroxypropylcellulose
watervrij colloïdaal siliciumdioxide
magnesiumstearaat

Filmomhulling

15 mg filmomhulde tablet:
hypromellose
titaandioxide (E171)
macrogol 8000
geel ijzeroxide (E172)
chinolinegeel (E104)
zonnegeel FCF (E110)

Department of Regulatory Affairs	Date: 2011-08	Authorisation	Disk: AO/040474	Rev. 9.1	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	---------------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Etten-Leur, The Netherlands		Module 1 Administrative Information and Prescribing Information
<i>Mirtazapine CF 15 mg, filmomhulde tabletten</i>	<i>FI/H/0291</i>	
<i>Mirtazapine CF 30 mg, filmomhulde tabletten</i>	<i>RVG 30645</i>	
<i>Mirtazapine CF 45 mg, filmomhulde tabletten</i>	<i>RVG 30646</i>	
Mirtazapine 15, 30, 45 mg per tablet		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1-11

30 mg filmomhulde tablet:
hypromellose
titaandioxide (E171)
macrogol 8000
rood ijzeroxide (E172)
geel ijzeroxide (E172)
zwart ijzeroxide (E172)

45 mg filmomhulde tablet:
hypromellose
titaandioxide (E171)
macrogol 8000

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

PVC-PVDC/Al blister wit/opaak

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

De verpakkingsgroottes met meer dan 100 tabletten zijn voor ziekenhuisgebruik bedoeld.

Niet alle verpakkingsgroottes hoeven op de markt te worden gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Geen speciale voorzorgsmaatregelen.

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

Centrafarm B.V.
Nieuwe Donk 3
4879 AC Etten-Leur
Nederland

Department of Regulatory Affairs	Date: 2011-08	Authorisation	Disk: AO/040474	Rev. 9.1	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	---------------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Etten-Leur, The Netherlands		Module 1 Administrative Information and Prescribing Information
<i>Mirtazapine CF 15 mg, filmomhulde tabletten</i>	FI/H/0291 RVG 30645	
<i>Mirtazapine CF 30 mg, filmomhulde tabletten</i>	RVG 30646	
<i>Mirtazapine CF 45 mg, filmomhulde tabletten</i>	RVG 30647	
Mirtazapine 15, 30, 45 mg per tablet		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1-12

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

In het register ingeschreven onder:

RVG 30645, Mirtazapine CF 15 mg, filmomhulde tabletten

RVG 30646, Mirtazapine CF 30 mg, filmomhulde tabletten

RVG 30647, Mirtazapine CF 45 mg, filmomhulde tabletten

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

Datum van verlening van de vergunning: 23 november 2004

Datum van hernieuwing van de vergunning: 6 november 2008

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubrieken 2, 3, 4.2, 4.4, 4.8, 5.1, 6.4 en 9: 12 juli 2011

Department of Regulatory Affairs	Date: 2011-08	Authorisation	Disk: AO/040474	Rev. 9.1	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	---------------------------	-----------------	---------------------