

1.3.1	Mirtazapine
SPC, Labeling and Package Leaflet	FI

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

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

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Een tablet bevat 15 mg, 30 mg of 45 mg mirtazapine (als hemihydraat).

Hulpstof:

	15 mg tabletten	30 mg tabletten	45 mg tabletten
lactose	60,28 mg	120,56 mg	180,84 mg

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet

15 mg:

Ovale, licht biconvexe, geelbruine filmomhulde tabletten met breukgleuf aan een zijde.

30 mg:

Ovale, biconvexe, oranjebruine filmomhulde tabletten met breukgleuf aan een zijde.

45 mg:

Ovale, biconvexe, witte filmomhulde tabletten.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties:

Behandeling van episoden van depressie in engere zin.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Volwassenen

De werkzame dosis ligt gewoonlijk tussen 15 en 45 mg per dag; de beginndosis is 15 of 30 mg. Mirtazapine begint over het algemeen effect te vertonen na 1-2 weken. Behandeling met een adequate dosis dient binnen 2 tot 4 weken te resulteren in een positieve respons. Bij onvoldoende respons kan de dosis worden verhoogd tot de maximale dosis. Wanneer er na nog eens 2-4 weken geen respons optreedt, dient de behandeling te worden gestaakt.

Ouderen

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

1.3.1	Mirtazapine
SPC, Labeling and Package Leaflet	FI

Kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar

Mirtazapine A dient niet gebruikt te worden bij kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar (zie rubriek 4.4).

Nierinsufficiëntie

De klaring van mirtazapine kan verlaagd zijn bij patiënten met matige tot ernstige nierfunctiestoornis (creatinineklaring <40 ml/min). Bij het voorschrijven van Mirtazapine A 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 A 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 A is daarom geschikt om eenmaal daags te worden toegediend. Hierbij heeft de inname 's avonds voor het slapen gaan de voorkeur.

Mirtazapine A kan ook worden toegediend in twee aparte doses (één in de ochtend en één voor het slapengaan; de hogere dosis dient voor het slapengaan te worden ingenomen).

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

Patiënten met een depressie moeten gedurende een voldoende lange periode van ten minste zes maanden behandeld worden om er zeker van te zijn dat ze symptoomvrij zijn.

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

Mirtazapine A tabletten zijn verkrijgbaar in drie sterktes, 15 mg, 30 mg en 45 mg om nauwkeurige dosering te vergemakkelijken.

4.3 Contra-indicaties

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

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

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Gebruik bij kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar

Mirtazapine A dient niet te worden gebruikt bij de behandeling van kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar. In klinische studies werden suïcidaal gedrag (zelfmoordpogingen en zelfmoord gedachten) 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 klinische noodzaak, toch het besluit wordt genomen om te behandelen, dan dient de patiënt zorgvuldig gemonitord 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

1.3.1	Mirtazapine
SPC, Labeling and Package Leaflet	FI

Depressie wordt geassocieerd met een verhoogd risico op suïcidale gedachten, zelfverwonding en suïcide (suïcide-gerelateerde voorvallen). Dit risico blijft bestaan tot een significante remissie optreedt. Omdat het mogelijk is dat gedurende de eerste paar weken van de behandeling of langer geen verbetering optreedt, moeten 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 suïcidegerelateerde voorvallen, 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 gemonitord worden. Een meta-analyse van placebogecontroleerde klinische onderzoeken naar antidepressiva bij volwassen patiënten met psychiatrische aandoeningen toonde een toegenomen risico op suïcidaal gedrag bij het gebruik van antidepressiva aan vergeleken met placebo bij patiënten jonger dan 25 jaar oud.

Patiënten, in het bijzonder hoogrisico patiënten, dienen nauwkeurig gemonitord te worden tijdens behandeling met antidepressiva, 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 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 slechts een beperkte hoeveelheid Mirtazapine A 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 in zeldzame gevallen melding gemaakt van reversibele agranulocytose. In de post-marketingperiode 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 zoals koorts, keelpijn, stomatitis of andere tekenen van infectie; 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 A bij patiënten met een voorgeschiedenis van epileptische aanvallen. De behandeling dient te worden gestaakt bij elke patiënt die epileptische aanvallen ontwikkelt of wanneer de frequentie van aanvallen toeneemt.
- leverfunctiestoornis: na een eenmalige orale dosis van 15 mg mirtazapine 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.

1.3.1	Mirtazapine
SPC, Labeling and Package Leaflet	FI

- hartaandoeningen zoals geleidingsstoornissen, angina pectoris en recent myocardinfarct, waarbij de normale voorzorgsmaatregelen in acht dienen te worden genomen en gelijktijdig toegediende geneesmiddelen zorgvuldig dien 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.

Net als bij andere antidepressiva moet rekening worden gehouden met het volgende:

- een verergering van psychotische symptomen kan optreden wanneer antidepressiva worden toegediend aan 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 A niet verslavend is, blijkt uit de post-marketingervaring 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 nauwehoekglaucoom en verhoogde intra-oculaire druk (hoewel er weinig kans is op problemen met Mirtazapine A 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 of zorgwekkende rusteloosheid en drang om te bewegen, vaak gepaard gaand 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

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 tegelijk worden behandeld 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 met mogelijk snelle veranderingen in de vitale functies, veranderingen in de mentale toestand waaronder verwardheid, prikkelbaarheid en extreme agitatie leidend tot delirium en coma. Uit de post-marketingervaring blijkt dat bij patiënten die alleen mirtazapine gebruiken het serotoninesyndroom in zeer zeldzame gevallen optreedt (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.

Februari 2011		Pagina 4 van 11
------------------	--	-----------------

1.3.1	Mirtazapine
SPC, Labeling and Package Leaflet	FI

Lactose

Dit geneesmiddel bevat lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke stoornissen als galactose-intolerantie, Lapp-lactasedeficiëntie of glucose-galactosemalabsorptie mogen dit geneesmiddel niet gebruiken.

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 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 serotonerg 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 zorgvuldig 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 van de meeste antipsychotica, antihistaminica H1-antagonisten, 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 international normalized ratio (INR) 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 monitoren bij gelijktijdig gebruik van warfarine met mirtazapine.

Farmacokinetische interacties

- Carbamazepine en fenytoïne, stoffen die CYP3A4 induceren, verhoogden de klaring 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 mirtazapine wordt toegevoegd, kan het nodig zijn de mirtazapinedosis te verhogen. Indien de behandeling met een dergelijk geneesmiddel wordt beëindigd, kan het nodig zijn de mirtazapinedosis te verlagen.
- Gelijktijdige toediening van de sterke CYP3A4-remmer ketoconazol verhoogde de piekplasmaspiegels en de AUC van mirtazapine met respectievelijk circa 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 toenemen. Voorzichtigheid is geboden en de dosis dient mogelijk verlaagd te worden bij gelijktijdige toediening van mirtazapine en sterke CYP3A4-remmers, HIV-proteaseremmers, azolen bevattende antischimmelmiddelen, erytromycine, cimetidine 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 aangeboren misvormingen zien. Studies bij dieren hebben geen teratogene effecten van klinische relevantie aangetoond, ontwikkelingstoxiciteit is echter wel waargenomen (zie rubriek 5.3).

Februari 2011	Pagina 5 van 11
------------------	-----------------

1.3.1	Mirtazapine
SPC, Labeling and Package Leaflet	FI

Voorzichtigheid is geboden wanneer mirtazapine wordt voorgeschreven aan zwangere vrouwen. Als Mirtazapine A wordt gebruikt tot aan, of tot kort voor de geboorte, wordt postnatale monitoring van de pasgeborene op mogelijke onttrekkingsverschijnselen aanbevolen.

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 serotonineconcentratie).

Uit dierstudies 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 A, dient te worden genomen met inachtneming van de voordelen van borstvoeding voor het kind en de voordelen van behandeling met Mirtazapine A voor de moeder.

4.7 Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Mirtazapine A heeft een kleine tot matige invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Mirtazapine A kan het concentratie- en reactievermogen nadelig beïnvloeden (met name in de beginfase van de behandeling). Als deze klachten optreden, dienen patiënten potentieel gevaarlijke handelingen die alertheid en een goede concentratie vereisen te vermijden, zoals het besturen van een motorvoertuig of het bedienen van machines.

4.8 Bijwerkingen

Depressieve patiënten vertonen een aantal symptomen die samenhangen met de ziekte zelf. Het is daarom soms moeilijk te bepalen welke symptomen voortkomen uit de ziekte zelf of een gevolg zijn van behandeling met Mirtazapine A.

De meest gemelde bijwerkingen, die optraden bij meer dan 5% van de patiënten in gerandomiseerde, placebogecontroleerde onderzoeken (zie hieronder), zijn slaperigheid, sedatie, droge mond, gewichtstoename, toegenomen 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 persoonsjaren) die maximaal 60 mg mirtazapine kregen toegediend en 850 patiënten (79 persoonsjaren) die een placebo kregen. Verlengingsfasen van deze onderzoeken zijn uitgesloten om de vergelijkbaarheid met de placebobehandeling te kunnen handhaven

Tabel 1 toont de incidentie per categorie van bijwerkingen die in klinische onderzoeken tijdens de behandeling met mirtazapine statistisch significant vaker optraden dan met placebo, aangevuld met spontaan gemelde 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 patientonderzoeken met mirtazapine zijn waargenomen, is aangemerkt als 'onbekend'.

Tabel 1. Bijwerkingen van mirtazapine

Systeem/orgaan klasse	Zeer vaak (≥1/10)	Vaak (≥1/100 tot <1/10)	Soms (≥1/1.000 tot <1/100)	Zelden (≥ 1/10.000 tot	Frequentie onbekend
Februari 2011					Pagina 6 van 11

1.3.1	Mirtazapine
SPC, Labeling and Package Leaflet	FI

				<1/1,000)	
Onderzoeken	- Gewichtstoename ¹				
Bloed- en lymfestelsel-aandoeningen					- Beenmergdepressie (granulocytopenie, agranulocytose, aplastische anemie, trombocytopenie) - Eosinofilie
Zenuwstelsel-aandoeningen	- Slaperigheid ^{1,4} - Sedatie ^{1,4} - Hoofdpijn ²	- Lethargie ¹ - Duizeligheid - Tremor	- Paresthesie ² - Rusteloze benen - Syncope	- Myoclonus	- Convulsies (insulten) - Serotoninesyndroom - Orale paresthesie
Maagdarmstelsel-aandoeningen	- Droge mond	- Misselijkheid ³ - Diarree ² - Braken ²	- Orale hypoesthesie		- Mondoedeem
Huid- en onderhuid aandoeningen		- Exantheem ²			
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen		- Artralgie - Myalgie - Rugpijn ¹			
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	- Toename van de eetlust ¹				- Hyponatriëmie
Bloedvat-aandoeningen		- Orthostatische hypotensie	- Hypotensie ²		
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen		- Perifeer oedeem ¹ , - Vermoeidheid			
Lever- en galaandoeningen				- Verhogingen van serumtransaminasen	
Psychische stoornissen		- 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
Endocriene aandoeningen					- Antidiuretisch hormoonsecretiedeficiëntie

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 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 slaperigheid/sedatie, maar doet wel afbreuk aan de antidepressieve werking.

⁵ Tijdens behandeling met antidepressiva kunnen zich in het algemeen angst en slapeloosheid (welke 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 gemeld van suïcidale ideevorming en suïcidaal gedrag tijdens de behandeling met mirtazapine of vlak na het stoppen van de behandeling (zie rubriek 4.4).

1.3.1	Mirtazapine
SPC, Labeling and Package Leaflet	FI

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

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. Er bestaat echter een kans op een ernstiger verloop (inclusief dodelijke afloop) bij doseringen die veel hoger zijn 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. Actieve kool of een maagspoeling dient ook te worden overwogen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: overige antidepressiva, ATC-code: N06AX11

Mirtazapine heeft een centraal actieve werking op presynaptische α_2 -antagonist, 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 blokkering van α_2 - en 5-HT₂-receptoren en de R(-)-enantiomeer via blokkering van 5-HT₃-receptoren.

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

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Na orale toediening van Mirtazapine A 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 het 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 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.

Mirtazapine wordt vrijwel volledig gemetaboliseerd en binnen enkele dagen uitgescheiden via de urine en feces. De voornaamste routes van biotransformatie zijn demethylering en oxidatie, gevolgd door conjugatie. In-vitrogegevens 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 wordt gezien voor de omzetting in de N-demethyl- en N-oxidemetaboolieten. De demethylmetabooliet is farmacologisch actief en lijkt hetzelfde farmacokinetische profiel te hebben als de moederverbinding.

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

Februari 2011		Pagina 8 van 11
------------------	--	-----------------

1.3.1	Mirtazapine
SPC, Labeling and Package Leaflet	FI

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Preklinische gegevens uit conventionele studies op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij dosisherhaling, carcinogeniteit of genotoxiciteit duiden niet op een speciaal risico voor mensen. 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-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 waarbij genmutaties, chromosoom- en DNA-schade zijn onderzocht. In carcinogeniciteitsstudies bij ratten en muizen werden respectievelijk schildkliertumoren en hepatocellulaire neoplasmen waargenomen. Het ontstaan hiervan wordt beschouwd als een soortspecifieke, niet-genotoxische respons, geassocieerd met langdurige behandeling met hoge doses leverenzyminducerende stoffen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Kern:

Lactosemonohydraat
 Cellulosepoeder
 Natriumzetmeelglycolaat
 Gepregelatiniseerd maïszetmeel
 Colloïdaal siliciumdioxide
 Magnesiumstearaat

Omhulsel:

15 mg:

Hypromellose
 Titaniumdioxide (E171)
 IJzeroxide geel (E172)
 Talk
 Macrogol 6000

30 mg:

Hypromellose
 Titaniumdioxide (E171)
 IJzeroxide geel (E172)
 IJzeroxide rood (E172)
 Talk
 Macrogol 6000

45 mg:

Hypromellose
 Titaniumdioxide (E171)
 Talk
 Macrogol 6000

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Februari 2011		Pagina 9 van 11
------------------	--	-----------------

1.3.1	Mirtazapine
SPC, Labeling and Package Leaflet	FI

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

Vijf jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Witte doordrukstrip van PVC/PVDC/Al.

15 mg:

6, 10, 14, 20, 28, 30, 48, 50, 56, 60, 70, 90, 100, 200, 250, 300, 500, 100x1 filmomhulde tabletten.

30 mg:

10, 14, 18, 20, 28, 30, 48, 50, 56, 60, 70, 90, 96, 100, 200, 250, 300, 500, 1x100 filmomhulde tabletten.

45 mg:

10, 14, 18, 20, 28, 30, 48, 50, 56, 60, 70, 90, 96, 100, 200, 250, 300, 500, 1x100 filmomhulde tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht. Verpakkingsgrootten van 200, 250, 300 en 500 zijn voor ziekenhuisgebruik.

Kunststof verpakkingen, hoge dichtheid polyethyleen (HDPE).

15 mg:

300 filmomhulde tabletten

30 mg:

250, 500 filmomhulde tabletten

45 mg:

250 filmomhulde tabletten

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Geen bijzondere vereisten.

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

Apothecon B.V.
Nijverheidsweg 3
3771 ME Barneveld

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

Mirtazapine 15 A	RVG 30665
Mirtazapine 30 A	RVG 30666
Mirtazapine 45 A	RVG 30667

Februari 2011		Pagina 10 van 11
------------------	--	---------------------

1.3.1	Mirtazapine
SPC, Labeling and Package Leaflet	FI

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

7 december 2005

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste volledige herziening: 28 februari 2011

Laatste gedeeltelijke herziening betreft rubriek 4.6: 22 december 2011