

BIJLAGE I

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

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

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Mirtazapine Sandoz 15 mg, elke filmomhulde tablet bevat 15 mg mirtazapine
Mirtazapine Sandoz 30 mg, elke filmomhulde tablet bevat 30 mg mirtazapine
Mirtazapine Sandoz 45 mg, elke filmomhulde tablet bevat 45 mg mirtazapine

Elke filmomhulde tablet Mirtazapine Sandoz 15 mg bevat 94,05 mg lactose (als monohydraat) en 0,021 mg zonnegeel (E110).

Elke filmomhulde tablet Mirtazapine Sandoz 30 mg bevat 188,11 mg lactose (als monohydraat).

Elke filmomhulde tablet Mirtazapine Sandoz 45 mg bevat 282,16 mg lactose (als monohydraat).

Voor een volledige lijst van hulpstoffen zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet (tablet)

Mirtazapine Sandoz 15 mg, filmomhulde tablet
Gele, filmomhulde, langwerpige, convexe tablet met een breukstreep aan één zijde.
De tablet kan in twee gelijke delen verdeeld worden.

Mirtazapine Sandoz 30 mg, filmomhulde tablet
Beige, filmomhulde, langwerpige, convexe tablet met een breukstreep aan één zijde.
De tablet kan in twee gelijke delen verdeeld worden.

Mirtazapine Sandoz 45 mg, filmomhulde tablet
Witte, filmomhulde, ronde, convexe tablet.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Behandeling van episoden van een depressie in engere zin.

4.2 Dosering en wijze van toediening

De tabletten dienen in zijn geheel zonder kauwen met een voldoende hoeveelheid vloeistof te worden doorgeslikt. De tabletten kunnen met of zonder voedsel worden ingenomen.

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. Behandeling met een adequate dosering zou moeten resulteren in een positieve respons binnen 2 tot 4 weken. Bij onvoldoende respons kan de dosering worden verhoogd tot de maximale dosering. Wanneer dan na nog eens 2 tot 4 weken 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 Sandoz dient niet gebruikt te worden bij kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar, omdat de werkzaamheid niet werd aangetoond bij twee kortdurende klinische onderzoeken (zie rubriek 5.1) en vanwege twijfel over de veiligheid (zie rubriek 4.4, 4.8 en 5.1).

Nierinsufficiëntie

De klaring van mirtazapine kan verlaagd zijn bij patiënten met een matige tot ernstige nierfunctiestoornis (creatinineklaring < 40 ml/min). Bij het voorschrijven van Mirtazapine Sandoz 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 Sandoz 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 Sandoz 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 Sandoz kan ook verdeeld in twee doses worden gegeven (eenmaal 's ochtends en eenmaal 's avonds, de hogere dosis moet 's avonds ingenomen worden).

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

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

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor mirtazapine of voor één van de hulpstoffen.

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

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Gebruik bij kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar

Mirtazapine Sandoz 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 vijandelijkheid (voornamelijk agressie, oppositioneel gedrag en woede) vaker waargenomen bij kinderen en adolescenten die behandeld worden met antidepressiva dan bij degenen die behandeld werden met een 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 lange-termijn veiligheidsgegevens bij kinderen en adolescenten over groei, maturatie, cognitieve ontwikkeling en gedragsontwikkeling.

Suïcide/suïcidale gedachten of verergering van de aandoening

Depressie wordt geassocieerd met een verhoogd risico op suïcidale gedachten, zelfverwonding en suïcide (aan suïcidegerelateerde gebeurtenissen). Dit risico blijft bestaan tot een significante remissie optreedt. Omdat het mogelijk is dat gedurende de eerste paar weken van de behandeling of langer geen verbetering optreedt, moeten patiënten zeer goed gevolgd worden tot een dergelijke verbetering wel optreedt. Het is algemene klinische ervaring dat het risico op suïcide in de vroege stadia van het herstel kan toenemen.

Van patiënten met een voorgeschiedenis van aan suïcidegerelateerde gebeurtenissen, of patiënten die voorafgaand aan het begin van de behandeling een significante mate van suïcidale ideeën vertonen, is bekend dat ze een groter risico lopen op het ontwikkelen van suïcidale gedachten of suïcidepogingen en deze patiënten moeten tijdens de behandeling zeer goed gevolgd worden. Een meta-analyse van 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 hoogrisico patiënten, dienen nauwkeurig gevolgd te worden tijdens behandeling met deze geneesmiddelen, in het bijzonder in het begin van de behandeling en na dosis aanpassingen. 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 Sandoz filmomhulde tabletten aan de patiënt worden meegegeven.

Beenmergdepressie

Beenmergdepressie, doorgaans in de vorm van granulocytopenie of agranulocytose, is waargenomen tijdens gebruik van Mirtazapine Sandoz. Tijdens klinisch onderzoek met Mirtazapine Sandoz is er sporadisch reversibele agranulocytose gemeld. In de periode na marktintroductie zijn met Mirtazapine Sandoz 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 en stomatitis of andere verschijnselen 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 Sandoz bij patiënten met een voorgeschiedenis van epileptische aanvallen. De behandeling dient te worden gestaakt bij elke patiënt die epileptische aanvallen ontwikkelt of wanneer de frequentie van aanvallen toeneemt.
- leverfunctiestoornis: na een eenmalige orale dosis mirtazapine van 15 mg was de klaring van mirtazapine bij patiënten met milde tot matige leverinsufficiëntie ongeveer 35% lager dan bij mensen met een normale leverfunctie. De gemiddelde plasmaconcentratie van mirtazapine was ongeveer 55% hoger.
- nierfunctiestoornis: na een eenmalige orale dosis mirtazapine van 15 mg bij patiënten met een 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 een lichte nierfunctiestoornis (creatinineklaring < 80 ml/min) werden ten opzichte van de controlegroep geen significante verschillen gevonden.
- hartaandoeningen, zoals geleidingsstoornissen, angina pectoris en een 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 Sandoz niet verslavend is, blijkt uit gegevens na marktintroductie dat abrupt afbreken van de behandeling na langdurige toediening soms leidt tot ontweningsverschijnselen. De meeste onttrekkingsverschijnselen zijn licht en zelflimiterend. De meest waargenomen ontweningsverschijnselen zijn duizeligheid, agitatie, angst, hoofdpijn en misselijkheid. Hoewel deze verschijnselen zijn gemeld als ontweningsverschijnselen, 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-kamerhoek glaucoom en verhoogde intraoculaire druk (hoewel er weinig kans is op problemen met Mirtazapine Sandoz 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.

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. Uit gegevens na marktintroductie blijkt dat in zeer zeldzame gevallen bij patiënten die alleen Mirtazapine Sandoz 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 Sandoz zijn bijwerkingen bij oudere patiënten niet vaker waargenomen dan bij andere leeftijdscategorieën.

Lactose

Dit geneesmiddel bevat lactose. Patiënten met de zeldzame erfelijke aandoeningen galactose-intolerantie, LAPP lactasedeficiëntie of glucose-galactosemalabsorptie dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

Zonnegeel (E110)

De kleurstof van Mirtazapine Sandoz 15 mg, zonnegeel (E110), kan allergische reacties veroorzaken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Farmacodynamische interacties

- Mirtazapine dient niet gelijktijdig met MAO-remmers te worden gebruikt of binnen 2 weken na het staken 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 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 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 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). Voorzichtigheid is geboden wanneer Mirtazapine Sandoz wordt voorgeschreven aan zwangere vrouwen. Als Mirtazapine Sandoz wordt gebruikt tot aan, of tot kort voor de geboorte, wordt postnatale controle van de neonat op mogelijke ontwenningverschijnselen 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 Sandoz dient te worden genomen met inachtneming van de voordelen van borstvoeding voor het kind en de voordelen van behandeling met Mirtazapine Sandoz voor de moeder.

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).

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

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

4.8 Bijwerkingen

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

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

Tabel 1. Bijwerkingen van Mirtazapine

Systeem/orgaan klasse	Zeer vaak (≥1/10)	Vaak (≥1/100, <1/10)	Soms (≥1/1000, <1/100)	Zelden (≥1/10.000, <1/1.000)	Frequentie onbekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)
Onderzoeken	Gewichtstoe- name ¹				

Bloed- en lymfestelsel aandoeningen					Beenmergdepressie (granulocytopenie, agranulocytose, aplastische anemie trombocytopenie) Eosinofilie
Zenuwstelsel aandoeningen	Somnolentie ^{1,4} Sedatie ^{1,4} Hoofdpijn ²	Lethargie ¹ Duizeligheid Tremor	Paresthesie ² Rusteloze benen Syncope	Myoclonus	Convulsies (insulten) Serotonine syndroom Orale paresthesie
Maagdarmstelsel aandoeningen	Droge mond	Misselijkheid ³ Diarree ² Braken ²	Orale hypesthesie		Mondoedeem
Huid- en onderhuid aandoeningen		Exantheem ²			
Skeletspierstelsel- en bindweefsel aandoeningen		Artralgie Myalgie Rugpijn ¹			
Voedings- en stofwisselings stoornissen	Toename van de eetlust ¹				Hyponatriëmie
Bloedvataandoeningen		Orthostatische hypotensie	Hypotensie		
Algemene aandoeningen en toedieningsplaats- stoornissen		Perifeer oedeem ¹ Vermoeidheid			
Lever- en galaandoeningen				Verhogingen van serum transaminasen	
Psychische stoornissen		Abnormale dromen Verwarring Angst ^{2,5} Slapeloosheid ^{3,5}	Nachtmerries ² Manie Agitatie ² Hallucinaties Psychomotorische rusteloosheid (inclusief acathisie, hyperkinesie)		Suïcidale ideevorming ⁶ Suïcidaal gedrag ⁶
Endocriene aandoeningen					Antidiuretisch hormoonsecretie deficiëntie

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 gerapporteerd (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 populatie

De volgende bijwerkingen werden vaak waargenomen in klinische onderzoeken bij kinderen: gewichtstoename, urticaria en hypertriglyceridemie (zie ook rubriek 5.1).

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 passende symptomatische en ondersteunende behandeling voor de vitale functies worden gegeven. Geactiveerde kool of een maagspoeling dienen 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 centrale 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 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 Remeron 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 Sandoz 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-daagse 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 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 een 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 en 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 tweemaal 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

Mirtazapine Sandoz 15 mg, filmomhulde tablet
Kern: lactose monohydraat, maïszetmeel, hydroxypropylcellulose, colloïdaal siliciumdioxide, magnesiumstearaat.

Omhuiling: hypromellose, macrogol 8000, titaandioxide (E171), ijzeroxide geel (E172), chinoline geel (E104) en zonnegeel (E110).

Mirtazapine Sandoz 30 mg, filmomhulde tablet
Kern: lactose monohydraat, maïszetmeel, hydroxypropylcellulose, colloïdaal siliciumdioxide, magnesiumstearaat.

Omhuiling: hypromellose, macrogol 8000, titaandioxide (E171), ijzeroxide geel (E172), ijzeroxide rood (E172), ijzeroxide zwart (E172).

Mirtazapine Sandoz 45 mg, filmomhulde tablet
Kern: lactose monohydraat, maïszetmeel, hydroxypropylcellulose, colloïdaal siliciumdioxide, magnesiumstearaat.

Omhuiling: hypromellose, macrogol 8000, titaandioxide (E171).

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking. De blister in de buitenverpakking bewaren.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Ondoorzichtige/witte PVC/PVDC/Al blister.

Verpakkingsgrootten: 6, 10, 14, 18, 20, 28, 30, 48, 50, 56, 60, 70, 90, 96, 100, 30x1, 50x1, 100x1 tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten hoeven in de handel gebracht te worden.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Geen speciale vereisten.

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

Sandoz B.V.
Veluwezoom 22
Almere
Nederland

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

RVG 30697 (Mirtazapine Sandoz 15 mg, filmomhulde tabletten)

RVG 30698 (Mirtazapine Sandoz 30 mg, filmomhulde tabletten)
RVG 30699 (Mirtazapine Sandoz 45 mg, filmomhulde tabletten)

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 19 augustus 2004
Datum van hernieuwing van de vergunning: 6 november 2008

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke herziening: betreft rubriek 4.2, 4.8, 5.1:

10 mei 2011