

MIRTAZAPINE 30 PCH  
filmomhulde tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS  
1.3.1 : Productinformatie

Datum : 3 juni 2010  
Bladzijde : 1

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Mirtazapine 30 PCH, filmomhulde tabletten 30 mg.

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Bevat per filmomhulde tablet 30 mg mirtazapine.  
Voor hulpstoffen zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet.

Een ronde, bruingele, normaal convexe, filmomhulde tablet met de inscriptie "MR" en "30" aan weerszijden van een deelstreep op de ene zijde en "G" op de andere zijde.

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

Episode van een depressie in engere zin, in het bijzonder die met vitale kenmerken.

### 4.2 Dosering en wijze van toediening

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

#### ***Volwassenen***

De initiële startdosering mirtazapine is gewoonlijk 15 mg in de avond, een startdosering van 30 mg kan echter worden gebruikt bij individuele patiënten indien klinisch aangewezen. De onderhoudsdosering ligt gewoonlijk tussen de 15 en 45 mg.

#### ***Ouderen***

De aanbevolen dosering is gelijk aan de dosering voor volwassenen. Bij oudere patiënten dient een dosisverhoging voorzichtig te worden doorgevoerd en onder nauwkeurige controle om een bevredigende en veilige werking te verkrijgen.

#### ***Kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar***

Mirtazapine 30 PCH dient niet gebruikt te worden bij kinderen en adolescenten (zie rubriek 4.4).

#### ***Nier- of leverinsufficiëntie***

De klaring van mirtazapine kan verlaagd zijn bij patiënten met nier- of leverinsufficiëntie. Hiermee dient rekening gehouden te worden bij het voorschrijven van mirtazapine aan deze patiënten of bij het interpreteren van de klinische respons.

Om aan de doseringsbehoeften te voldoen zijn de tabletten verkrijgbaar als 15 mg, 30 mg en 45 mg tabletten.

MIRTAZAPINE 30 PCH  
filmomhulde tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS  
1.3.1 : Productinformatie

Datum : 3 juni 2010  
Bladzijde : 2

De halfwaardetijd van mirtazapine is 20-40 uur en daarom is mirtazapine geschikt voor een éénmaal daagse toediening. Mirtazapine dient bij voorkeur als een eenmalige dosis ingenomen te worden direct voor het slapen gaan. De totale dagelijkse dosis kan ook worden verdeeld in twee aparte doses, toegediend in de ochtend en in de avond. De hoogste dosis dient 's avonds ingenomen te worden.

De behandeling dient bij voorkeur voortgezet te worden totdat de patiënt gedurende 4-6 maanden symptomenvrij is. Hierna kan de behandeling geleidelijk worden gestaakt. Bij behandeling met een adequate dosis zal gewoonlijk binnen 2-4 weken een positieve respons optreden. Bij onvoldoende respons, kan de dosis verhoogd worden tot de maximale dosering van 45 mg. Indien na nog eens 2-4 weken geen respons optreedt, dient de behandeling geleidelijk te worden gestaakt.

#### 4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor mirtazapine of voor een van de hulpstoffen.

#### 4.4 Speciale waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

##### ***Gebruik bij kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar***

Mirtazapine 30 PCH dient niet te worden gebruikt bij de behandeling van kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar. In klinische studies werden suïcidaal gedrag (zelfmoordpogingen en zelfmoordgedachten) en vijandigheid (voornamelijk agressie, oppositioneel gedrag en woede) vaker waargenomen bij kinderen en adolescenten die behandeld werden met antidepressiva dan bij degenen die behandeld werden met placebo. Indien, op grond van een klinische noodzaak, een besluit wordt genomen om te behandelen, dan dient de patiënt zorgvuldig gecontroleerd te worden op het optreden van suïcidale symptomen. Daarnaast ontbreken lange-termijn veiligheidsgegevens bij kinderen en adolescenten over groei, maturatie en cognitieve en gedragsontwikkeling.

##### ***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

MIRTAZAPINE 30 PCH  
filmomhulde tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS  
1.3.1 : Productinformatie

Datum : 3 juni 2010  
Bladzijde : 3

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.

Beenmergdepressie, welke zich gewoonlijk manifesteert als granulocytopenie of agranulocytose, is gerapporteerd in verband met het gebruik van mirtazapine. Dit treedt meestal na 4-6 weken behandeling op, maar is gewoonlijk reversibel na staken van de behandeling. Reversibele agranulocytose is ook gerapporteerd als zijnde een zeldzame gebeurtenis in klinisch onderzoek met mirtazapine. De arts dient alert te zijn op symptomen als koorts, zere keel, stomatitis of andere tekenen van infectie. Indien zulke symptomen zich voordoen, dient de behandeling te worden gestaakt en het volledige bloedbeeld te worden gecontroleerd.

- Voorzichtig doseren alsmede regelmatige controle is nodig bij patiënten met:
- epilepsie of organisch hersensyndroom; klinische ervaring leert dat epileptische aanvallen zelden optreden bij patiënten die behandeld worden met mirtazapine.
- hepatische of renale insufficiëntie.
- hartaandoeningen, zoals geleidingsstoornissen, angina pectoris of een recent myocard infarct waarbij de normale voorzorgsmaatregelen in acht genomen moeten worden en voorzichtigheid moet worden betracht wanneer bijkomende geneesmiddelen toegediend moeten worden.
- hypotensie.

Zoals ook geldt voor andere antidepressiva, dient voorzichtigheid te worden betracht bij het behandelen van patiënten met:

- mictiestoornissen, zoals prostaathypertrofie (alhoewel geen problemen verwacht worden omdat mirtazapine slechts een zwakke anticholinerge werking heeft)
- acuut nauwe-kamerhoek glaucoom en toename van de intra-oculaire druk (de kans op problemen tijdens behandeling met mirtazapine is ook hier laag in verband met de zwakke anticholinerge werking van mirtazapine)
- diabetes mellitus.

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

Bovendien dient, zoals ook geldt voor andere antidepressiva, met het volgende rekening gehouden te worden:

- Psychotische symptomen kunnen verergeren wanneer antidepressiva aan patiënten met schizofrenie of andere psychotische stoornissen worden toegediend; paranoïde gedachten kunnen worden geïntensiveerd.
- Wanneer de depressieve fase van een manisch-depressieve psychose wordt behandeld, kan deze overgaan in de manische fase.
- Wegens kans op suicide, dient slechts een beperkt aantal mirtazapine tabletten aan de patiënt te worden meegegeven, met name aan het begin van de behandeling.

MIRTAZAPINE 30 PCH  
filmomhulde tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS  
1.3.1 : Productinformatie

Datum : 3 juni 2010  
Bladzijde : 4

- Hoewel antidepressiva als niet verslavend beschouwd worden, kan een plotselinge beëindiging van de behandeling na langdurige toediening resulteren in misselijkheid, hoofdpijn, malaise, onrust en agitatie.
- Oudere patiënten zijn vaak gevoeliger voor bijwerkingen, vooral voor bijwerkingen van antidepressiva. Bijwerkingen tijdens klinisch onderzoek met mirtazapine zijn echter niet vaker gemeld bij oudere patiënten dan bij patiënten van andere leeftijden; maar de ervaring tot nu toe is nog beperkt.
- Reacties van mirtazapine in combinatie met andere SSRI's worden in rubriek 4.5 gemeld.

Patiënten met zeldzame erfelijke problemen van galactose intolerantie, Lapp lactase deficiëntie of glucose-galactose malabsorptie syndroom dienen dit geneesmiddel niet in te nemen.

#### 4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

##### Farmacodynamische interacties

Mirtazapine dient niet in combinatie met MAO-remmers te worden toegediend of binnen twee weken na het staken van behandeling met deze middelen.

Mirtazapine kan de sederende werking van benzodiazepinen en andere sedativa versterken. Voorzichtigheid is geboden wanneer deze middelen samen met mirtazapine worden voorgeschreven.

Mirtazapine kan de centraal dempende werking van alcohol versterken. Patiënten dienen daarom geadviseerd te worden het nuttigen van alcoholische dranken te vermijden.

Indien tegelijkertijd met mirtazapine een ander geneesmiddel wordt gebruikt dat aangrijpt op serotonine (bijv. een SSRI), is er een kans op een interactie die zou kunnen leiden tot het serotonine syndroom. Uit post-marketing ervaring blijkt dat het serotonine syndroom zeer zelden optreedt bij patiënten die worden behandeld met mirtazapine alleen of in combinatie met SSRI's. Indien de combinatie therapeutisch noodzakelijk wordt geacht, dienen veranderingen in de dosering voorzichtig doorgevoerd te worden en dient de patiënt onder voldoende nauwkeurig toezicht gehouden te worden om te controleren op tekenen van beginnende serotonerge overstimulatie.

Bij gelijktijdige toediening van mirtazapine en lithium aan mensen werden geen relevante klinische effecten of veranderingen in de farmacokinetiek gezien.

##### *Farmacokinetische interacties*

Mirtazapine wordt vrijwel volledig gemetaboliseerd door CYP2D6 en CYP3A4 en in mindere mate door CYP 1A2. Een interactie onderzoek bij gezonde vrijwilligers toonde aan dat paroxetine, een CYP2D6 remmer, geen invloed heeft op de farmacokinetiek van mirtazapine in steady state. Bij gelijktijdige toediening met de krachtige CYP 3A4 remmer ketaconazol nam de piek plasma concentratie en AUC van mirtazapine toe met circa 40 en 50% respectievelijk. Voorzichtigheid wordt aanbevolen bij gelijktijdige toediening van mirtazapine met krachtige CYP3A4 remmers zoals HIV protease remmers,

MIRTAZAPINE 30 PCH  
filmomhulde tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS  
1.3.1 : Productinformatie

Datum : 3 juni 2010  
Bladzijde : 5

azolen bevattende antimycotica, erytromycine en nefazodon.

Carbamazepine, dat CYP3A4 induceert, verhoogt de klaring van mirtazapine ongeveer tweemaal, hetgeen de plasmaspiegel van mirtazapine verlaagt met 45-60%. Indien carbamazepine of een ander enzym inducerend middel (zoals rifampicine of fenytoïne) wordt toegevoegd aan de behandeling met mirtazapine, kan het nodig zijn de dosering van mirtazapine te verhogen. Indien de behandeling met dergelijke geneesmiddelen wordt gestaakt, kan het nodig zijn de mirtazapine dosis te verlagen.

Bij gelijktijdige toediening met cimetidine kan de biologische beschikbaarheid van mirtazapine met meer dan 50% verhoogd zijn. Bij het starten van behandeling met cimetidine kan het nodig zijn de dosering van mirtazapine te verlagen of te verhogen indien behandeling met cimetidine gestaakt wordt.

*In vitro* onderzoek geeft aan dat mirtazapine een zeer zwakke competitieve remmer is van CYP1A2, CYP2D6 en CYP3A4.

In *in vivo* interactie studies beïnvloedde mirtazapine de farmacokinetiek van risperidon of paroxetine (CYP2D6 substraat), carbamazepine (CYP3A4 substraat), amitriptyline en cimetidine niet.

Mirtazapine in een dosering van 30 mg/dag veroorzaakte een kleine, maar significante toename van de INR bij proefpersonen behandeld met warfarine. Bij hogere doses van mirtazapine kan een meer uitgesproken effect niet uitgesloten worden. Geadviseerd wordt de protrombinetijd te controleren bij gelijktijdige behandeling met warfarine en mirtazapine.

#### 4.6 Zwangerschap en borstvoeding

Er zijn onvoldoende gegevens over het gebruik van mirtazapine tijdens de zwangerschap. Dierstudies hebben geen klinische relevante teratogene effecten of toxiciteit op de reproductie laten zien (zie rubriek 5.3). Het potentiële risico voor de vrouw is onbekend. Mirtazapine dient niet te worden gebruikt tijdens de zwangerschap tenzij duidelijk geïndiceerd en na een zorgvuldige beschouwing van het klinische risico/ voordeel.

Hoewel dierstudies aantonen dat de hoeveelheid mirtazapine die wordt uitgescheiden in de moedermelk erg klein is, wordt het gebruik van mirtazapine door borstvoeding gevende moeders niet aanbevolen, aangezien er geen gegevens over de uitscheiding in moedermelk bij mensen bekend zijn.

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 kan het concentratie- en reactievermogen mogelijk matig nadelig beïnvloeden, met name in het begin van de behandeling. Hiermee moet men rekening houden bij het verrichten van handelingen

**MIRTAZAPINE 30 PCH**  
filmomhulde tabletten

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**  
**1.3.1 : Productinformatie**

**Datum : 3 juni 2010**  
**Bladzijde : 6**

die alertheid en concentratie vereisen, zoals het besturen van motorvoertuigen of het bedienen van gevaarlijke machines.

#### 4.8 Bijwerkingen

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

<i>Orgaanklasse</i>	Vaak >1/100, <1/10	Soms >1/1000, <1/100	Zelden >1/10000, <1/1000	Niet bekend
Bloed- en lymfestelsel-aandoeningen			<i>Acute beenmergstoornissen (eosinofilie, granulocytopenie, agranulocytose, aplastische anemie en trombocytopenie) (zie ook rubriek 4.4 'Speciale waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik')</i>	
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Toename van de eetlust en gewichtstoename			
Psychische stoornissen			Nachtmerries Manie Agitatie Verwarring Hallucinaties Angst* Slapeloosheid*	Suïcidale ideevorming en suïcidaal gedrag**
Zenuwstelsel-aandoeningen	Slaperigheid (die tot een verminderd reactievermogen kan leiden), meestal optredend tijdens de eerste weken van de behandeling. (N.B. het verlagen van de dosis leidt in het algemeen niet tot minder sedatie maar kan wel afbreuk		Epileptische aanvallen, tremor, myoclonus Paresthesie Rusteloze benen	

**MIRTAZAPINE 30 PCH**  
filmomhulde tabletten

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**  
**1.3.1 : Productinformatie**

**Datum : 3 juni 2010**  
**Bladzijde : 7**

	doen aan de anti-depressieve werking) Duizeligheid Hoofdpijn			
Bloedvataandoeningen			(Orthostatische) hypotensie/ syncope	
Maagdarmsstelsel-aandoeningen		Misselijkheid	Droge mond Diarree	
Lever- en galaandoeningen			Verhogingen van het serum transaminase gehalte	
Huid- en onderhuid-aandoeningen			Exantheem	
Bot-, skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen			Gewrichtspijn/ spierpijn	
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Uitgebreid of lokaal oedeem en bijgevolg gewichtstoename		Vermoeidheid	

\*) In het algemeen kunnen bij behandeling met antidepressiva angst en slapeloosheid (wat symptomen van depressie kunnen zijn) optreden of verergeren. Bij behandeling met mirtazapine is het optreden of verergeren van angst en slapeloosheid zeer zelden gemeld.

\*\*) Er zijn gevallen van suïcidale ideevorming en suïcidaal gedrag gemeld tijdens de behandeling met mirtazapine of vlak na het stoppen van de behandeling (zie rubriek 4.4).

Alhoewel mirtazapine geen afhankelijkheid veroorzaakt, toont post-marketing ervaring aan dat het plotseling staken van de behandeling na lange termijn gebruik soms kan leiden tot onthoudingsverschijnselen. Het merendeel van de onthoudingsverschijnselen is mild en verdwijnt vanzelf. Van de verschillende onthoudingsverschijnselen die zijn gemeld, komen misselijkheid, angst en agitatie het vaakst voor. Ondanks het feit dat deze verschijnselen gerapporteerd zijn als onthoudingsverschijnselen, dient men toch te realiseren dat deze symptomen gerelateerd kunnen zijn aan de onderliggende ziekte. Zoals geadviseerd in rubriek 4.2, dient de behandeling met mirtazapine geleidelijk gestaakt te worden.

#### 4.9 Overdosering

Huidige ervaring met overdosering van mirtazapine alleen geeft aan dat de symptomen gewoonlijk mild van aard zijn. Depressie van het centraal zenuwstelsel met desoriëntatie en verlengde sedatie zijn gerapporteerd, samen met tachycardie en milde hyper- of hypotensie. Het is echter mogelijk dat ernstigere reacties optreden (o.a. met een dodelijke afloop) bij doseringen die zeer veel hoger zijn dan de therapeutische dosis, vooral indien verschillende geneesmiddelen tegelijk zijn ingenomen.

MIRTAZAPINE 30 PCH  
filmomhulde tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS  
1.3.1 : Productinformatie

Datum : 3 juni 2010  
Bladzijde : 8

Een overdosering wordt behandeld met actieve kool en ondersteuning van de vitale functies en symptomatische behandeling. Maagspoelen kan worden overwogen, indien nodig.

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische groep: Antidepressiva  
ATC code: N06AX11

Mirtazapine is een centraal actieve presynaptische  $\alpha_2$ -antagonist die de noradrenerge en serotonerge neurotransmissie in het centraal zenuwstelsel verhoogt. De vergroting van de serotonerge neurotransmissie wordt specifiek gemedieerd via 5-HT<sub>1</sub> receptoren, aangezien 5-HT<sub>2</sub> en 5-HT<sub>3</sub> receptoren door mirtazapine worden geblokkeerd. Van beide enantiomeren van mirtazapine wordt aangenomen dat ze bijdragen aan de antidepressieve werking, de S(+) enantiomeer door blokkade van de  $\alpha_2$  and 5-HT<sub>2</sub> receptoren en de R(-) enantiomeer door het blokkeren van de 5-HT<sub>3</sub> receptoren.

De histamine H<sub>1</sub>-antagonistische activiteit van mirtazapine is verantwoordelijk voor de sedatieve eigenschappen Mirtazapine heeft bijna geen anticholinergische activiteit en bij therapeutische doseringen ook geen klinisch significante cardiovasculaire effecten.

### 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

#### **Absorptie**

Na orale toediening van mirtazapine wordt de werkzame stof, mirtazapine, snel geabsorbeerd (biologische beschikbaarheid ca. 50%), waarbij de maximale plasmaconcentratie na ongeveer 2 uur bereikt wordt. Voedsel inname heeft geen invloed op de farmacokinetiek van mirtazapine.

#### **Distributie**

De binding van mirtazapine aan plasma eiwitten is ca. 85%. Steady state wordt na 3-4 dagen bereikt, waarna geen verdere accumulatie optreedt. Mirtazapine vertoont een lineaire farmacokinetiek binnen de aanbevolen doseringsreikwijdte.

#### **Metabolisme en eliminatie**

Mirtazapine wordt uitgebreid gemetaboliseerd en wordt binnen een paar dagen uitgescheiden via de urine en de faeces. Biotransformatie vindt voornamelijk plaats door demethylering en oxidatie, gevolgd door conjugatie. *In vitro* studies die zijn uitgevoerd met humane lever microsomen tonen aan dat de cytochroom P450 enzymen CYP2D6 en CYP1A2 betrokken zijn bij de formatie van de 8-hydroxy metaboliet van mirtazapine, terwijl het CYP3A4 enzym verantwoordelijk wordt gehouden voor de vorming van de N-demethyl end N-oxide metabolieten. De demethyl metaboliet is farmacologisch actief en lijkt hetzelfde farmacokinetische profiel te hebben als het ongemetaboliseerde product.

MIRTAZAPINE 30 PCH  
filmomhulde tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS  
1.3.1 : Productinformatie

Datum : 3 juni 2010  
Bladzijde : 9

De gemiddelde halfwaardetijd is 20-40 uur; langere halfwaardetijden (tot 65 uur) zijn af en toe waargenomen en kortere halfwaardetijden zijn waargenomen bij jonge mannen.

### *Specifieke patiëntengroepen*

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

### 5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Preklinische gegevens gebaseerd op conventionele onderzoeken naar veiligheid, farmacologie, toxiciteit na herhaalde toediening, carcinogeniteit, genotoxiciteit en toxiciteit van de reproductie, laten geen speciaal risico voor mensen zien.

Mirtazapine induceerde geen klinisch relevante effecten in chronische veiligheidsonderzoeken bij ratten of honden en onderzoeken op reproductiviteit bij ratten of konijnen. In onderzoeken op reproductiviteit bij ratten en konijnen met hoge doseringen, respectievelijk 20 en 17 keer de maximum menselijke blootstelling op mg/m<sup>2</sup> basis, werden geen teratogene effecten waargenomen. Er was echter een toename van het post-implantatie vruchtverlies, afname van het geboortegewicht van de nakomelingen en een vermindering van de overleving van de nakomelingen tijdens de eerste 3 dagen van lactatie.

Mirtazapine was niet genotoxisch in een serie testen op gen mutatie en chromosomale- en DNA schade. Schildkliertumoren die zijn waargenomen in een carcinogeniteitsonderzoek bij ratten en hepatocellulaire neoplasmen die zijn waargenomen in een carcinogeniteitsonderzoek bij muizen, worden beschouwd als een soort specifieke, niet genotoxische response, geassocieerd met lange termijn behandeling met hoge doseringen van middelen die de leverenzymen induceren.

## 6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

### 6.1 Lijst van hulpstoffen

#### **Tabletkern**

Lactose anhydraat, maïszetmeel, colloïdaal watervrij silica, hydroxypropylcellulose, magnesiumstearaat.

#### **Coating**

Titanium dioxide (E171), lactose monohydraat, macrogol 4000, hypromellose, ijzeroxide geel (E172), ijzeroxide rood (E172), ijzeroxide zwart (E172).

### 6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

### 6.3 Houdbaarheid

3 jaar

MIRTAZAPINE 30 PCH  
filmomhulde tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS  
1.3.1 : Productinformatie

Datum : 3 juni 2010  
Bladzijde : 10

#### 6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de goed gesloten, originele verpakking.

#### 6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Doorzichtige PVdC/PVC/Aluminiumfolie blisters of ondoorzichtige polypropyleen flacons met een ondoorzichtig polyethyleen deksel met optionele polyethyleen ullage filler.

Verpakkingsgrootten van 10, 14, 20, 28, 30, 50, 100, 250 of 500 filmomhulde tabletten.

Niet alle verpakkingsgrootten hoeven in de handel gebracht te worden.

Verpakkingsgrootten van meer dan 100 filmomhulde tabletten zijn bedoeld voor gebruik in een ziekenhuis.

#### 6.6 Instructies voor gebruik en verwerking

Geen speciale vereisten.

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

Pharmachemie B.V.  
Swensweg 5  
2031 GA Haarlem  
Nederland

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

RVG 31845 Mirtazapine 30 PCH, filmomhulde tabletten 30 mg

### 9. DATUM VAN GOEDKEURING/VERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

25 januari 2005

### 10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE SAMENVATTING

Gedeeltelijke herziening betreft rubriek 6.3: 13 april 2007

Gedeeltelijke herziening betreft rubriek 4.4 en 4.8: 18 maart 2008

Gedeeltelijke herziening betreft rubriek 4.6: 1 juli 2010

MIRTAZAPINE 30 PCH  
filmomhulde tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS  
1.3.1 : Productinformatie

Datum : 3 juni 2010  
Bladzijde : 11

0610.6v.JK