

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Mirtazapin Grindeks 15 mg Schmelztabletten
Mirtazapin Grindeks 30 mg Schmelztabletten
Mirtazapin Grindeks 45 mg Schmelztabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Mirtazapin Grindeks 15 mg Schmelztabletten
Jede Schmelztablette enthält 15 mg Mirtazapin.
Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:
Jede Schmelztablette enthält 1,5 mg Aspartam.

Mirtazapin Grindeks 30 mg Schmelztabletten
Jede Schmelztablette enthält 30 mg Mirtazapin.
Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:
Jede Schmelztablette enthält 3 mg Aspartam.

Mirtazapin Grindeks 45 mg Schmelztabletten
Jede Schmelztablette enthält 45 mg Mirtazapin.
Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:
Jede Schmelztablette enthält 4,5 mg Aspartam.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Schmelztablette

Mirtazapin Grindeks 15 mg Schmelztabletten
Runde, weiße bis cremeweiße Tablette mit abgeschrägtem Rand und Prägung „15“ auf einer Seite. Der Durchmesser der Tablette beträgt 7,5 mm.

Mirtazapin Grindeks 30 mg Schmelztabletten
Runde, weiße bis cremeweiße Tablette mit abgeschrägtem Rand und Prägung „30“ auf einer Seite. Der Durchmesser der Tablette beträgt 9 mm.

Mirtazapin Grindeks 45 mg Schmelztabletten
Runde, weiße bis cremeweiße Tablette mit abgeschrägtem Rand und Prägung „45“ auf einer Seite. Der Durchmesser der Tablette beträgt 11 mm.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Mirtazapin Grindeks wird bei Erwachsenen zur Behandlung depressiver Erkrankungen (Episoden einer Major Depression) angewendet.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Erwachsene

Die wirksame Tagesdosis beträgt im Regelfall zwischen 15 und 45 mg; die Anfangsdosis beträgt 15 oder 30 mg.

Die Wirkung von Mirtazapin tritt im Allgemeinen nach einer Therapiedauer von 1–2 Wochen ein. Bei einer ausreichenden Dosierung muss sich innerhalb von 2–4 Wochen ein Therapieerfolg einstellen. Erweist sich die Wirkung als unzureichend, so kann die Dosis bis zur höchsten empfohlenen Dosis gesteigert werden. Die Behandlung ist abubrechen, wenn sich innerhalb weiterer 2–4 Wochen kein Therapieerfolg einstellt.

Patienten mit einer depressiven Erkrankung sind über einen ausreichend langen Zeitraum von mindestens 6 Monaten zu behandeln, um sicherzustellen, dass sie symptomfrei sind.

Es wird empfohlen, die Behandlung schrittweise abzusetzen, um Absetzsymptome zu vermeiden (siehe Abschnitt 4.4).

Ältere Patienten

Die empfohlene Dosis ist identisch mit der für Erwachsene empfohlenen Dosis. Eine Dosissteigerung muss bei älteren Patienten unter engmaschiger Kontrolle erfolgen, um eine zufriedenstellende Wirkung und eine sichere Anwendung zu gewährleisten.

Niereninsuffizienz

Die Clearance von Mirtazapin kann bei Patienten mit mäßiger bis schwerer Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance < 40 ml/min) verringert sein. Dies ist bei der Verordnung von Mirtazapin bei dieser Patientengruppe zu berücksichtigen (siehe Abschnitt 4.4).

Leberinsuffizienz

Die Clearance von Mirtazapin kann bei Patienten mit Leberinsuffizienz verringert sein. Dies ist bei der Verordnung von Mirtazapin bei dieser Patientengruppe zu berücksichtigen, insbesondere bei Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz, da diese Patienten nicht untersucht wurden (siehe Abschnitt 4.4).

Kinder und Jugendliche

Mirtazapin darf bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren nicht angewendet werden, da die Wirksamkeit in zwei klinischen Kurzzeitstudien nicht nachgewiesen wurde (siehe Abschnitt 5.1) und Bedenken hinsichtlich der Sicherheit bestehen (siehe Abschnitte 4.4, 4.8 und 5.1).

Art der Anwendung

Mirtazapin hat eine Eliminationshalbwertszeit von 20–40 Stunden; es eignet sich daher für die einmal tägliche Gabe. Vorzugsweise erfolgt die Einnahme als Einmaldosis am Abend vor dem Schlafengehen. Mirtazapin kann auch aufgeteilt in zwei Dosen eingenommen werden (am Morgen und am Abend, die höhere Dosis sollte am Abend eingenommen werden).

Die Schmelztabletten sind einzunehmen. Die Schmelztablette zerfällt schnell und kann ohne Wasser geschluckt werden.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Gleichzeitige Anwendung mit Monoaminoxidase(MAO)-Hemmern (siehe Abschnitt 4.5).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Kinder und Jugendliche

Mirtazapin darf nicht zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren angewendet werden. Suizidale Verhaltensweisen (Suizidversuch und Suizidgedanken) sowie Feindseligkeit (vorwiegend Aggressivität, oppositionelles Verhalten und Wut) wurden in klinischen Studien häufiger bei mit Antidepressiva behandelten Kindern und Jugendlichen beobachtet als bei Kindern und Jugendlichen, die mit Placebo behandelt wurden. Sollte auf Grund klinischer Notwendigkeit dennoch

die Entscheidung für eine Behandlung getroffen werden, ist der Patient im Hinblick auf das Auftreten suizidaler Symptome sorgfältig zu überwachen. Darüber hinaus fehlen Langzeitdaten zur Sicherheit bei Kindern und Jugendlichen in Bezug auf Wachstum, Reifung und kognitive Entwicklung sowie Verhaltensentwicklung.

Suizid/Suizidgedanken oder klinische Verschlechterung

Depressive Erkrankungen sind mit einem erhöhten Risiko für die Auslösung von Suizidgedanken, selbstschädigendem Verhalten und Suizid verbunden. Dieses erhöhte Risiko besteht, bis es zu einer signifikanten Linderung der Symptome kommt. Da diese nicht unbedingt schon während der ersten Behandlungswochen auftritt, sind die Patienten daher bis zum Eintritt einer Besserung engmaschig zu überwachen. Es ist eine allgemeine klinische Erfahrung, dass das Suizidrisiko in den frühen Phasen der Besserung ansteigen kann.

Bei Patienten mit Suizid-bezogenen Ereignissen in der Anamnese oder solchen, die vor der Therapie ausgeprägte Suizidabsichten hatten, ist das Risiko für die Auslösung von Suizidgedanken oder -versuchen erhöht. Sie sind daher während der Behandlung sorgfältig zu überwachen. Eine Metaanalyse von placebokontrollierten klinischen Studien zur Anwendung von Antidepressiva bei Erwachsenen mit psychiatrischen Störungen zeigte für Patienten unter 25 Jahren, die Antidepressiva einnahmen, ein erhöhtes Risiko für suizidales Verhalten im Vergleich zu Placebo.

Die Behandlung mit Antidepressiva ist mit einer engmaschigen Überwachung der Patienten, vor allem der Patienten mit hohem Suizidrisiko, insbesondere zu Beginn der Behandlung und nach Dosisanpassungen durchzuführen. Patienten (und deren Betreuer) sind auf die Notwendigkeit einer Überwachung hinsichtlich Zeichen einer klinischen Verschlechterung, des Auftretens von suizidalem Verhalten oder Suizidgedanken und anderer Verhaltensänderungen hinzuweisen. Sie sollten unverzüglich medizinischen Rat einholen, wenn derartige Symptome auftreten.

Auf Grund der Möglichkeit eines Suizids darf dem Patienten insbesondere zu Beginn der Behandlung nur die kleinste Menge von Mirtazapin Grindeks Schmelztabletten verschrieben werden, die mit einem guten Patientenmanagement konsistent ist, um das Risiko einer Überdosierung zu verringern.

Knochenmarkdepression

Während der Behandlung mit Mirtazapin wurde über Knochenmarkdepression, insbesondere Granulozytopenie oder Agranulozytose, berichtet. In klinischen Studien mit Mirtazapin wurde in seltenen Fällen über das Auftreten einer reversiblen Agranulozytose berichtet. Bei der Überwachung nach der Markteinführung von Mirtazapin wurden sehr wenige Fälle von Agranulozytose berichtet. Die meisten waren reversibel, aber einige Fälle waren tödlich. Die tödlichen Fälle betrafen hauptsächlich Patienten über 65 Jahre. Der Arzt muss deshalb auf Symptome wie Fieber, Halsschmerzen, Stomatitis oder andere Anzeichen einer Infektion achten und bei Auftreten dieser Symptome die Behandlung abbrechen und ein Blutbild anfertigen.

Schwere Nebenwirkungen an der Haut

Es wurde über schwere Hautreaktionen (SCAR), darunter Stevens-Johnson-Syndrom (SJS), toxische epidermale Nekrolyse (TEN), Arzneimittalexanthem mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS), bullöse Dermatitis und Erythema multiforme, die lebensbedrohlich oder tödlich sein können, im Zusammenhang mit Mirtazapin-Behandlungen berichtet.

Wenn Anzeichen und Symptome, die auf diese Reaktionen hinweisen, auftreten, ist die Behandlung mit Mirtazapin unverzüglich zu beenden.

Wenn ein Patient aufgrund der Anwendung von Mirtazapin eine dieser Reaktionen entwickelt, darf dieser Patient danach nie wieder mit Mirtazapin behandelt werden.

Gelbsucht

Bei Auftreten von Gelbsucht ist die Behandlung abzubrechen.

Krankheitszustände, die eine Überwachung erfordern

Eine sorgfältige Dosierung sowie eine regelmäßige und engmaschige Kontrolle ist notwendig bei Patienten mit

- Epilepsie und hirnorganischem Psychosyndrom: Obwohl die klinische Erfahrung darauf hindeutet, dass epileptische Anfälle unter der Behandlung mit Mirtazapin nur selten auftreten, ist Mirtazapin, wie andere Antidepressiva, bei Patienten mit anamnestisch bekannten Anfällen vorsichtig anzuwenden. Die Behandlung ist abzubrechen, wenn bei einem Patienten Anfälle auftreten oder die Anfallshäufigkeit ansteigt.
- Leberinsuffizienz: Nach einer oralen Einmaldosis von 15 mg Mirtazapin war die Clearance von Mirtazapin bei Patienten mit leichter bis mäßiger Leberinsuffizienz im Vergleich zu Patienten mit normaler Leberfunktion um etwa 35 % verringert. Die durchschnittliche Plasmakonzentration von Mirtazapin erhöhte sich um etwa 55 %.
- Niereninsuffizienz: Nach einer oralen Einmaldosis von 15 mg Mirtazapin war die Clearance von Mirtazapin bei Patienten mit mäßiger (Kreatinin-Clearance < 40 ml/min) und schwerer (Kreatinin-Clearance ≤ 10 ml/min) Niereninsuffizienz im Vergleich zu Patienten mit normaler Nierenfunktion um 30 % bzw. 50 % verringert. Die durchschnittliche Plasmakonzentration von Mirtazapin erhöhte sich um etwa 55 % bzw. 115 %. Bei Patienten mit leichter Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance < 80 ml/min) wurden keine signifikanten Unterschiede im Vergleich zur Kontrollgruppe festgestellt.
- Herzerkrankungen wie Erregungsleitungsstörungen, Angina pectoris und kürzlich vorausgegangenem Herzinfarkt, bei denen die üblichen Vorsichtsmaßnahmen zu treffen sind und die Begleitmedikation vorsichtig dosiert werden sollte.
- niedrigem Blutdruck.
- Diabetes mellitus: Bei Patienten mit Diabetes kann die glykämische Kontrolle durch Antidepressiva beeinflusst werden. Die Dosierung von Insulin und/oder oralen Antidiabetika muss möglicherweise angepasst werden, und es wird eine engmaschige Überwachung empfohlen.

Wie bei anderen Antidepressiva sollte Folgendes beachtet werden:

- Im Rahmen der Behandlung mit Antidepressiva können sich bei Patienten mit schizophrenen oder psychotischen Störungen die psychotischen Symptome verschlechtern; paranoide Wahnvorstellungen können sich verstärken.
- Bei der Behandlung der depressiven Phase einer bipolaren Störung kann diese in die manische Phase übergehen. Patienten mit Manie/Hypomanie in der Anamnese sind engmaschig zu überwachen. Bei Eintreten einer manischen Phase muss Mirtazapin abgesetzt werden.
- Obwohl Mirtazapin nicht zu einer Abhängigkeit führt, haben Erfahrungen nach der Markteinführung gezeigt, dass plötzliches Absetzen nach längerer Behandlung manchmal zu Absetzsymptomen führen kann. Die meisten Absetzsymptome sind leicht und vorübergehend. Als Absetzsymptome wurden am häufigsten Schwindel, Agitiertheit, Angst, Kopfschmerzen und Übelkeit berichtet. Obwohl diese als Absetzsymptome gemeldet wurden, ist zu beachten, dass diese Symptome auch durch die Grunderkrankung bedingt sein könnten. Wie in Abschnitt 4.2 empfohlen, sollte Mirtazapin schrittweise abgesetzt werden.
- Besondere Vorsicht ist bei Patienten mit Miktionsstörungen, wie z. B. bei Prostatahypertrophie, und bei Patienten mit akutem Engwinkelglaukom und erhöhtem Augeninnendruck erforderlich (obwohl Probleme auf Grund der sehr schwachen anticholinergen Aktivität von Mirtazapin unwahrscheinlich sind).
- Akathisie/psychomotorische Unruhe: Die Anwendung von Antidepressiva war verbunden mit dem Auftreten einer Akathisie, charakterisiert durch unangenehme oder quälende Unruhe und Bewegungsdrang, oft begleitet von Schwierigkeiten, still zu sitzen oder still zu stehen. Am häufigsten tritt dies in den ersten Behandlungswochen auf. Bei Patienten, die diese Symptome entwickeln, kann ein Erhöhen der Dosis schädlich sein.
- Fälle von QT-Verlängerung, *Torsade de pointes*, ventrikulärer Tachykardie und plötzlichem Tod wurden nach Zulassung unter der Anwendung von Mirtazapin berichtet. Die meisten dieser Fälle standen im Zusammenhang mit einer Überdosierung oder traten bei Patienten mit anderen Risikofaktoren für eine QT-Verlängerung auf, einschließlich gleichzeitiger Anwendung weiterer Arzneimittel, die das QTc-Intervall verlängern (siehe Abschnitt 4.5 und Abschnitt 4.9). Mirtazapin ist bei Patienten mit bekannter kardiovaskulärer Erkrankung oder einer QT-Verlängerung in der Familienanamnese sowie bei gleichzeitiger Anwendung von anderen Arzneimitteln, die das QT-Intervall verlängern, mit Vorsicht zu verordnen.

Hyponatriämie

Hyponatriämie, wahrscheinlich infolge einer inadäquaten ADH-Sekretion (SIADH), wurde sehr selten bei der Anwendung von Mirtazapin berichtet. Bei Risikopatienten wie älteren Patienten oder Patienten, die gleichzeitig mit Arzneimitteln behandelt werden, die Hyponatriämie verursachen, ist mit Vorsicht vorzugehen.

Serotonin-Syndrom

Wechselwirkungen mit serotonergen Wirkstoffen: Ein Serotonin-Syndrom kann auftreten, wenn selektive Serotonin-Reuptake-Hemmer (SSRI) gleichzeitig mit anderen serotonergen Wirkstoffen angewendet werden (siehe Abschnitt 4.5). Mögliche Symptome eines Serotonin-Syndroms sind Hyperthermie, Rigor, Muskelzuckungen, autonome Instabilität mit möglicherweise schnell fluktuierenden Vitalzeichen, Änderungen im Bewusstseinsstatus wie Verwirrtheit, Reizbarkeit und extreme Agitiertheit, die in Delirium und Koma übergehen können. Wenn diese Wirkstoffe mit Mirtazapin kombiniert werden, wird zur Vorsicht geraten und eine engmaschige klinische Überwachung ist erforderlich. Die Behandlung mit Mirtazapin ist abzusetzen und eine supportive symptomatische Behandlung einzuleiten, wenn es zu derartigen Ereignissen kommt. Erfahrungen nach der Markteinführung zeigen, dass ein Serotonin-Syndrom selten bei Patienten auftritt, die nur mit Mirtazapin allein behandelt werden (siehe Abschnitt 4.8).

Ältere Patienten

Ältere Patienten reagieren häufig sensibler, insbesondere hinsichtlich der Nebenwirkungen von Antidepressiva. In klinischen Prüfungen mit Mirtazapin war die Nebenwirkungsrate bei älteren Patienten im Vergleich zu anderen Altersgruppen nicht erhöht.

Aspartam

Jede 15 mg Schmelztablette enthält 1,5 mg Aspartam.

Jede 30 mg Schmelztablette enthält 3 mg Aspartam.

Jede 45 mg Schmelztablette enthält 4,5 mg Aspartam.

Aspartam ist eine Phenylalaninquelle. Es kann schädlich sein für Patienten mit Phenylketonurie (PKU), einer seltenen angeborenen Erkrankung, bei der sich Phenylalanin anreichert, weil der Körper es nicht ausreichend eliminieren kann.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Pharmakodynamische Wechselwirkungen

- Mirtazapin darf nicht gleichzeitig mit MAO-Hemmern oder bis zu zwei Wochen nach dem Absetzen von MAO-Hemmern angewendet werden. Umgekehrt sollten etwa zwei Wochen vergehen, bevor Patienten, die mit Mirtazapin behandelt wurden, mit MAO-Hemmern behandelt werden (siehe Abschnitt 4.3).
- Wie bei SSRI kann die gleichzeitige Anwendung mit anderen serotonergen Wirkstoffen (L-Tryptophan, Triptane, Tramadol, Linezolid, Methylenblau, SSRI, Venlafaxin, Lithium und Präparate mit Johanniskraut – *Hypericum perforatum*) zum Auftreten von Serotonin-assoziierten Wirkungen führen (Serotonin-Syndrom, siehe Abschnitt 4.4). Vorsicht ist geboten und eine engmaschigere klinische Überwachung ist erforderlich, wenn diese Wirkstoffe mit Mirtazapin kombiniert werden.
- Mirtazapin kann die sedierenden Eigenschaften von Benzodiazepinen oder anderen Sedativa (die meisten Neuroleptika, Histamin-H₁-Rezeptorenblocker, Opioide) verstärken. Die gleichzeitige Anwendung dieser Arzneimittel mit Mirtazapin sollte daher nur mit Vorsicht erfolgen.
- Mirtazapin kann die zentral dämpfende Wirkung von Alkohol verstärken. Patienten sollte daher geraten werden, während der Anwendung von Mirtazapin keine alkoholischen Getränke zu sich zu nehmen.
- Mirtazapin führte in Dosierungen von 30 mg pro Tag zu einer geringen, aber statistisch signifikanten Erhöhung der International Normalized Ratio (INR) bei Personen, die mit Warfarin behandelt wurden. Bei höherer Dosierung von Mirtazapin kann eine stärkere

- Ausprägung dieses Effekts nicht ausgeschlossen werden. Daher wird empfohlen, die INR zu kontrollieren, falls eine gleichzeitige Behandlung mit Warfarin und Mirtazapin erfolgt.
- Das Risiko einer QT-Verlängerung und/oder ventrikulärer Arrhythmien (z. B. *Torsade de pointes*) kann erhöht sein, wenn gleichzeitig Arzneimittel angewendet werden, die das QTc-Intervall verlängern (z. B. einige Antipsychotika und Antibiotika).

Pharmakokinetische Wechselwirkungen

- Carbamazepin und Phenytoin, CYP3A4-Induktoren, erhöhten die Clearance von Mirtazapin auf das Zweifache mit der Folge einer Erniedrigung der durchschnittlichen Plasmakonzentration von Mirtazapin um 60 % bzw. 45 %. Wenn Carbamazepin oder irgendein anderer Induktor des hepatischen Metabolismus (wie z. B. Rifampicin) während der Behandlung mit Mirtazapin hinzugenommen wird, muss die Mirtazapin-Dosis gegebenenfalls erhöht werden. Wenn die gleichzeitige Behandlung mit einem solchen Arzneimittel beendet wird, muss die Mirtazapin-Dosis gegebenenfalls verringert werden.
- Die gleichzeitige Anwendung des starken CYP3A4-Hemmstoffs Ketoconazol führte zu einer Erhöhung der maximalen Plasmaspiegel und der AUC von Mirtazapin um etwa 40 % bzw. 50 %.
- Wenn Cimetidin (ein schwacher Hemmstoff von CYP1A2, CYP2D6 und CYP3A4) gleichzeitig mit Mirtazapin verabreicht wird, kann die mittlere Plasmakonzentration von Mirtazapin um mehr als 50 % ansteigen. Wenn Mirtazapin gleichzeitig mit starken CYP3A4-Hemmstoffen, HIV-Proteasehemmern, Azol-Antimykotika, Erythromycin, Cimetidin oder Nefazodon angewendet wird, ist Vorsicht geboten und die Dosis muss gegebenenfalls verringert werden.
- Wechselwirkungsstudien zeigten keine relevanten pharmakokinetischen Auswirkungen bei einer gleichzeitigen Behandlung mit Mirtazapin und Paroxetin, Amitriptylin, Risperidon oder Lithium.

Kinder und Jugendliche

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Begrenzte Daten zur Anwendung von Mirtazapin bei schwangeren Frauen lassen nicht auf ein erhöhtes Risiko für kongenitale Fehlbildungen schließen. Tierexperimentelle Studien haben keine teratogenen Effekte von klinischer Relevanz gezeigt, jedoch wurde eine Reproduktionstoxizität beobachtet (siehe Abschnitt 5.3).

Bei der Verordnung an schwangere Frauen ist Vorsicht geboten. Wenn Mirtazapin bis zur Geburt oder bis kurz vor der Geburt angewendet wird, wird eine postnatale Überwachung des Neugeborenen empfohlen, um mögliche Absetzphänomene berücksichtigen zu können.

Epidemiologische Daten deuten darauf hin, dass die Anwendung von SSRI in der Schwangerschaft, insbesondere am Ende einer Schwangerschaft, das Risiko für eine persistierende pulmonale Hypertonie des Neugeborenen (PPHN) erhöhen kann. Ein Zusammenhang zwischen PPHN und der Behandlung mit Mirtazapin wurde in Studien nicht untersucht. Jedoch kann dieses potenzielle Risiko nicht ausgeschlossen werden, wenn man den Wirkmechanismus (Anstieg der Serotonin-Konzentration) berücksichtigt.

Stillzeit

Tierexperimentelle Studien und begrenzte Daten vom Menschen haben gezeigt, dass Mirtazapin in sehr geringen Mengen in die Muttermilch übergeht. Die Entscheidung, ob weiter gestillt werden soll oder nicht und ob die Therapie mit Mirtazapin weitergeführt werden soll oder nicht, ist unter Beachtung des Nutzens des Stillens für das Kind und des Nutzens der Therapie mit Mirtazapin für die Mutter zu treffen.

Fertilität

Präklinische Studien zur Reproduktionstoxizität zeigten bei Tieren keine Auswirkungen auf die

Fertilität.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Mirtazapin hat einen geringen oder mäßigen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Mirtazapin kann die Konzentrationsfähigkeit und Reaktionsfähigkeit (insbesondere zu Beginn der Behandlung) beeinträchtigen. In jedem Fall müssen davon betroffene Patienten gefährliche Situationen meiden, die eine gute Konzentrationsfähigkeit und Wachsamkeit erfordern, wie z. B. das Führen eines Fahrzeugs oder das Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Depressive Patienten zeigen eine Reihe von Symptomen, die möglicherweise mit der Krankheit selbst in Zusammenhang stehen. Es fällt daher bisweilen schwer zuzuordnen, welche Symptome krankheitsbedingt sind und welche aus der Behandlung mit Mirtazapin resultieren.

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen, die in randomisierten, placebokontrollierten klinischen Studien bei mehr als 5 % der mit Mirtazapin behandelten Patienten auftraten (siehe unten), sind Schläfrigkeit, Sedierung, trockener Mund, Gewichtszunahme, verstärkter Appetit, Schwindel und Erschöpfung.

Es wurde über schwere Hautreaktionen (SCAR), darunter Stevens-Johnson-Syndrom (SJS), toxische epidermale Nekrolyse (TEN), Arzneimittlexanthem mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS), bullöse Dermatitis und Erythema multiforme, im Zusammenhang mit Mirtazapin-Behandlungen berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

Tabellarische Liste der Nebenwirkungen

Alle randomisierten placebokontrollierten Studien an Patienten (die neben Major Depression auch andere Indikationen einschlossen) wurden hinsichtlich Nebenwirkungen von Mirtazapin ausgewertet. Die Metaanalyse umfasst 20 Studien mit einer geplanten Behandlungsdauer von bis zu 12 Wochen mit 1 501 Patienten (134 Personenjahre), die Dosen bis zu 60 mg Mirtazapin erhielten, und mit 850 Patienten (79 Personenjahre), die Placebo erhielten. Follow-up-Studien dieser Studien wurden nicht berücksichtigt, um die Vergleichbarkeit mit der Placebo-Behandlung zu wahren.

Tabelle 1 zeigt die Häufigkeit der verschiedenen Kategorien der Nebenwirkungen, die in den klinischen Studien während einer Behandlung mit Mirtazapin statistisch signifikant häufiger auftraten als unter Placebo, ergänzt um Nebenwirkungen aus Spontanberichten. Die Häufigkeit der Nebenwirkungen aus Spontanberichten basiert auf der Häufigkeit, mit der diese Nebenwirkungen in klinischen Prüfungen gemeldet wurden. Nebenwirkungen, die nur aus Spontanberichten stammen und nicht in randomisierten, Placebo-kontrollierten klinischen Studien beobachtet wurden, wurde die Häufigkeit „nicht bekannt“ zugeordnet.

Tabelle 1. Nebenwirkungen von Mirtazapin

Systemorganklasse	Sehr häufig ($\geq 1/10$)	Häufig ($\geq 1/100$, < 1/10)	Gelegentlich ($\geq 1/1\,000$, < 1/100)	Selten ($\geq 1/10\,000$, < 1/1\,000)	Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems					•Knochenmarkdepression (Granulozytopenie, Agranulozytose, aplastische Anämie, Thrombozytopenie)

Systemorganklassen	Sehr häufig (≥ 1/10)	Häufig (≥ 1/100, < 1/10)	Gelegentlich (≥ 1/1 000, < 1/100)	Selten (≥ 1/10 000, < 1/1 000)	Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
					) ▪Eosinophilie
Endokrine Erkrankungen					▪Inadäquate Sekretion des antidiuretischen Hormons (ADH) ▪Hyperprolaktinämie (und die damit verbundenen Symptome Galaktorrhoe und Gynäkomastie)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	▪Gewichtszunahme ¹ ▪Verstärkter Appetit ¹				▪Hyponatriämie
Psychiatrische Erkrankungen		▪Anormale Träume ▪Verwirrtheit ▪Angst ^{2, 5} ▪Schlaflosigkeit ^{3, 5}	▪Alpträume ² ▪Manie ▪Agitiertheit ² ▪Halluzinationen ▪Psychomotorische Unruhe (einschl. Akathisie und Hyperkinesie)	▪Aggressivität	▪Suizidale Gedanken ⁶ ▪Suizidales Verhalten ⁶ ▪Schlafwandeln
Erkrankungen des Nervensystems	▪Schläfrigkeit ^{1, 4} ▪Sedierung ^{1, 4} ▪Kopfschmerzen ²	▪Lethargie ¹ ▪Schwindel ▪Tremor ▪Amnesie	▪Parästhesien ² ▪Restless legs ▪Synkope	▪Myoklonus	▪Krämpfe (Anfälle) ▪Serotonin-Syndrom ▪Orale Parästhesie ▪Dysarthrie
Gefäßerkrankungen		▪Orthostatische Hypotonie	▪Hypotonie ²		
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	▪Mundtrockenheit	▪Übelkeit ³ ▪Diarrhö ² ▪Erbrechen ² ▪Obstipation ¹	▪Orale Hypästhesie	▪Pankreatitis	▪Ödeme im Mund ▪Vermehrter Speichelfluss
Leber- und Gallenerkrankungen				▪Anstieg der Serum- Transaminasen	

Systemorganklassen	Sehr häufig (≥ 1/10)	Häufig (≥ 1/100, < 1/10)	Gelegentlich (≥ 1/1 000, < 1/100)	Selten (≥ 1/10 000, < 1/1 000)	Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes		▪Exanthem ²			▪Stevens- Johnson- Syndrom ▪Bullöse Dermatitis ▪Erythema multiforme ▪Toxische epidermale Nekrolyse ▪Arzneimittel- exanthem mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen		▪Arthralgie ▪Myalgie ▪Rückenschmerzen ¹			▪Rhabdomyolyse
Erkrankungen der Nieren und Harnwege					▪Harnretention
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse					▪Priapismus
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungs- ort		▪Periphere Ödeme ¹ ▪Erschöpfung			▪Generalisierte Ödeme ▪Lokale Ödeme
Untersuchungen					▪Kreatinkinase erhöht

¹ In klinischen Studien traten diese Nebenwirkungen während einer Behandlung mit Mirtazapin statistisch signifikant häufiger auf als unter Placebo.

² In klinischen Studien traten diese Nebenwirkungen während einer Behandlung mit Placebo häufiger auf als mit Mirtazapin, jedoch nicht statistisch signifikant häufiger.

³ In klinischen Studien traten diese Ereignisse während einer Behandlung mit Placebo statistisch signifikant häufiger auf als mit Mirtazapin.

⁴ Anmerkung. Eine Verringerung der Dosis hat in der Regel keine geringere Schläfrigkeit/Sedierung zur Folge, gefährdet aber die antidepressive Wirkung.

⁵ Während der Behandlung mit Antidepressiva können generell Angst und Schlaflosigkeit (die auch Symptome einer Depression sein können) auftreten oder sich verstärken. Unter der Behandlung mit Mirtazapin wurde über das Auftreten oder die Verstärkung von Angst und Schlaflosigkeit berichtet.

⁶ Fälle von suizidalen Gedanken und suizidalem Verhalten während der Behandlung mit Mirtazapin oder kurze

Zeit nach Beendigung der Behandlung wurden berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

*In den meisten Fällen erholten sich die Patienten nach Absetzen des Arzneimittels.

In Laboruntersuchungen während klinischer Studien wurde ein vorübergehender Anstieg der Transaminasen und der Gamma-Glutamyltransferase beobachtet (damit verbundene Nebenwirkungen wurden hingegen mit Mirtazapin nicht statistisch signifikant häufiger berichtet als mit Placebo).

Kinder und Jugendliche

Die folgenden Nebenwirkungen wurden in klinischen Studien häufig bei Kindern beobachtet: Gewichtszunahme, Urtikaria und Hypertriglyzeridämie (siehe auch Abschnitt 5.1).

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels.

Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen.

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen

Traisengasse 5

1200 WIEN

ÖSTERREICH

Fax: + 43 (0) 50 555 36207

Website: <http://www.basg.gv.at/>

4.9 Überdosierung

Die bisherigen Erfahrungen mit der Überdosierung von Mirtazapin allein haben gezeigt, dass gewöhnlich nur leichte Symptome auftreten. Berichtet wurde über einen Einfluss auf das zentrale Nervensystem mit Verwirrtheit und verlängerter Sedierung, verbunden mit Tachykardie und leichter Hypertonie oder Hypotonie. Allerdings besteht die Möglichkeit von schwerwiegenderen Folgen (einschließlich Todesfällen) bei Dosierungen, die weit über den therapeutischen Dosen liegen, insbesondere bei kombinierten Überdosierungen mit anderen Arzneimitteln. In solchen Fällen wurden auch QT-Verlängerungen und *Torsade de pointes* berichtet.

Im Falle einer Überdosierung sollten symptomatische Behandlungen und eine Unterstützung der Vitalfunktionen eingeleitet werden. Es sollte eine EKG-Überwachung durchgeführt werden. Die Gabe von Aktivkohle oder eine Magenspülung sollten ebenfalls erwogen werden.

Kinder und Jugendliche

Im Fall einer Überdosierung bei Kindern und Jugendlichen sind entsprechende Maßnahmen wie oben für Erwachsene beschrieben zu ergreifen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Psychoanaleptika, Andere Antidepressiva, ATC-Code: N06AX11

Wirkmechanismus/pharmakodynamische Wirkungen

Mirtazapin ist ein zentral wirksamer, präsynaptisch angreifender α_2 -Antagonist, der die zentrale noradrenerge und serotonerge Neurotransmission verstärkt. Die Verstärkung der serotonergen Neurotransmission wird spezifisch durch 5-HT₁-Rezeptoren vermittelt, da 5-HT₂- und 5-HT₃-Rezeptoren durch Mirtazapin blockiert werden. Vermutlich tragen beide Enantiomere von Mirtazapin zur antidepressiven Wirkung bei, das S(+)-Enantiomer durch Blockade der α_2 - und 5-HT₂-Rezeptoren und das R(-)-Enantiomer durch Blockade der 5-HT₃-Rezeptoren.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die Histamin-H₁-antagonistische Wirkung von Mirtazapin steht im Zusammenhang mit seinen sedierenden Eigenschaften. Es besitzt praktisch keine anticholinerge Wirkung und hat in therapeutischen Dosen nur begrenzte Wirkungen auf das kardiovaskuläre System (z. B. orthostatische Hypotonie).

Der Einfluss von Mirtazapin auf das QTc-Intervall wurde in einer randomisierten, Placebo- und Moxifloxacin-kontrollierten klinischen Studie mit 54 gesunden Probanden untersucht, in der eine reguläre Dosis von 45 mg und eine suprathérapeutische Dosis von 75 mg Mirtazapin angewendet wurde. Eine lineare E_{max}-Modellierung lässt darauf schließen, dass die Verlängerung des QTc-Intervalls unterhalb der Schwelle einer klinisch relevanten Verlängerung blieb (siehe Abschnitt 4.4).

Kinder und Jugendliche

Zwei randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studien an Kindern zwischen 7 und 18 Jahren mit einer Major Depression (n = 259), in denen in den ersten vier Wochen eine flexible Dosierung (15–45 mg Mirtazapin) und in den darauffolgenden vier Wochen eine feste Dosierung (15, 30 oder 45 mg Mirtazapin) angewendet wurde, konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen Mirtazapin und Placebo im primären Endpunkt und in allen sekundären Endpunkten zeigen. Eine signifikante Gewichtszunahme ($\geq 7\%$) wurde bei 48,8 % der mit Mirtazapin behandelten Patienten beobachtet im Vergleich zu 5,7 % im Placebo-Arm. Urtikaria (11,8 % versus 6,8 %) und Hypertriglyzeridämie (2,9 % versus 0 %) wurden auch häufig beobachtet.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Nach oraler Gabe von Mirtazapin-Tabletten wird der Wirkstoff Mirtazapin rasch und gut aufgenommen (Bioverfügbarkeit $\approx 50\%$); maximale Plasmaspiegel werden nach etwa zwei Stunden erreicht. Gleichzeitige Nahrungsaufnahme hat keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Mirtazapin.

Verteilung

Die Plasmaproteinbindung von Mirtazapin beträgt etwa 85 %.

Biotransformation

Die Biotransformation erfolgt hauptsächlich über Demethylierung und Oxidation, gefolgt von einer Konjugation. *In-vitro*-Daten mit menschlichen Lebermikrosomen weisen darauf hin, dass die Cytochrom-P450-Enzyme CYP2D6 und CYP1A2 an der Bildung des 8-Hydroxy-Metaboliten von Mirtazapin beteiligt sind, während CYP3A4 für die Bildung der N-Demethyl- und N-Oxid-Metaboliten verantwortlich ist. Der Demethyl-Metabolit ist pharmakologisch aktiv und scheint das gleiche pharmakokinetische Profil zu haben wie die Muttersubstanz.

Elimination

Mirtazapin wird in hohem Maße metabolisiert und innerhalb von wenigen Tagen über Urin und Faeces ausgeschieden. Die mittlere Eliminationshalbwertszeit beträgt 20–40 Stunden, wobei gelegentlich auch längere Halbwertszeiten bis zu 65 Stunden beobachtet wurden. Kürzere Halbwertszeiten wurden bei jüngeren Männern gefunden. Die Eliminationshalbwertszeit ist ausreichend lang, um eine einmal tägliche Gabe zu empfehlen. Der Steady state wird nach 3–4 Tagen erreicht, danach folgt keine weitere Akkumulation.

Linearität/Nicht-Linearität

Innerhalb des empfohlenen Dosisbereiches zeigt Mirtazapin eine lineare Pharmakokinetik.

Besondere Patientengruppen

Bei Leber- oder Niereninsuffizienz kann die Clearance von Mirtazapin verringert sein.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Genotoxizität, Reproduktions- und Entwicklungstoxizität und zum kanzerogenen Potential lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

In Studien zur Reproduktionstoxizität an Ratten und Kaninchen wurden keine teratogenen Effekte beobachtet. Bei einer systemischen Exposition, die dem Zweifachen der maximalen therapeutischen Exposition beim Menschen entspricht, kam es bei Ratten zu einer erhöhten Anzahl von postimplantären Fehlgeburten, zu einer Erniedrigung des Geburtsgewichtes und zu einer verminderten Überlebensrate der Nachkommen in den ersten drei Tagen der Sägezeit.

In einer Reihe von Tests zum Nachweis von Genmutationen sowie von Chromosomen- und DNA-Schädigungen zeigte Mirtazapin keine genotoxischen Effekte. Tumoren, die in Kanzerogenitätsstudien bei Ratten (Schilddrüse) und Mäusen (hepatozelluläre Neoplasien) auftraten, wurden als speziesspezifische, nicht auf einem genotoxischen Wirkungsmechanismus basierende Befunde eingestuft, die unter Langzeitbehandlung mit hohen Dosen leberenzyminduzierender Substanzen auftreten.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Mannitol (E 421)
mikrokristalline Cellulose
Crospovidon
hochdisperses Siliciumdioxid
niedrig substituierte Hydroxypropylcellulose
Aspartam (E 951)
Orangenaroma
Magnesiumstearat

6.2. Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind bezüglich der Temperatur keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich. In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Mirtazapin Grindeks 15 mg und 30 mg Schmelztabletten

- OPA/Aluminium/PVC//Aluminium-Blisterpackungen zu je 28, 30, 50, 56, 60 oder 100 Tabletten.

Mirtazapin Grindeks 45 mg Schmelztabletten

- OPA/Aluminium/PVC//Aluminium-Blisterpackungen zu je 30 oder 100 Tabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

AS GRINDEKS
Krustpils iela 53,
Rīga, LV-1057,
Lettland
Tel.: +371 67083205
E-Mail: grindeks@grindeks.com

8. ZULASSUNGSNUMMERN

Mirtazapin Grindeks 15 mg Schmelztabletten Z.Nr.:
Mirtazapin Grindeks 30 mg Schmelztabletten Z.Nr.:
Mirtazapin Grindeks 45 mg Schmelztabletten Z.Nr.:

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:

10. STAND DER INFORMATION

07/2025

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.