

1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL*Mirtazapin dura 15 mg Filmtabletten**Mirtazapin dura 30 mg Filmtabletten**Mirtazapin dura 45 mg Filmtabletten*

Wirkstoff: Mirtazapin

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG*Mirtazapin dura 15 mg Filmtabletten:*

1 Tablette enthält 15 mg Mirtazapin.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Jede Filmtablette enthält 113,25 mg Lactose und 0,9 mg Lactose-Monohydrat.

Mirtazapin dura 30 mg Filmtabletten:

1 Tablette enthält 30 mg Mirtazapin.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Jede Filmtablette enthält 226,5 mg Lactose und 1,8 mg Lactose-Monohydrat.

Mirtazapin dura 45 mg Filmtabletten:

1 Tablette enthält 45 mg Mirtazapin.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Jede Filmtablette enthält 339,75 mg Lactose und 2,7 mg Lactose-Monohydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

Mirtazapin dura 15 mg Filmtabletten:

Gelbe, runde, normal konvexe Filmtablette mit der Prägung „MR“ über und „15“ unter der Bruchkerbe auf der einen Seite und „G“ auf der anderen Seite. Die Bruchkerbe dient nur zum Teilen der Tablette für ein erleichtertes Schlucken und nicht zum Aufteilen in gleiche Dosen.

Mirtazapin dura 30 mg Filmtabletten:

Hellbraune, runde, normal konvexe Filmtablette mit der Prägung „MR“ über und „30“ unter der Bruchkerbe auf der einen Seite und „G“ auf der anderen Seite. Die Bruchkerbe dient nur zum Teilen der Tablette für ein erleichtertes Schlucken und nicht zum Aufteilen in gleiche Dosen.

Mirtazapin dura 45 mg Filmtabletten:

Weiße, runde, normal konvexe Filmtablette mit der Prägung „MR 45“ auf der einen Seite und „G“ auf der anderen Seite.

4. KLINISCHE ANGABEN**4.1 Anwendungsgebiete**

Behandlung von Episoden einer Major Depression.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung**Dosierung**Erwachsene:

Die wirksame Tagesdosis beträgt in der Regel 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 sollte 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 sollte abgebrochen werden, wenn sich innerhalb weiterer 2 - 4 Wochen kein Therapieerfolg einstellt.

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

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

Ältere Patienten:

Die empfohlene Dosis entspricht der für Erwachsene. Um eine zufriedenstellende Wirkung und sichere Anwendung zu gewährleisten, sollte die Dosis bei älteren Patienten unter engmaschiger Kontrolle erhöht werden.

Kinder und Jugendliche unter 18 Jahren:**Mirtazapin dura** sollte 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 vorliegen (siehe Abschnitte 4.4, 4.8 und 5.1).Patienten mit Niereninsuffizienz:

Die Ausscheidung von Mirtazapin kann bei Patienten mit mäßiger bis schwerer Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance < 40 ml/min) verringert sein. Dies sollte bei der Verordnung von Mirtazapin an diese Patientengruppe berücksichtigt werden (siehe Abschnitt 4.4).

Patienten mit Leberinsuffizienz:

Die Ausscheidung von Mirtazapin kann bei Patienten mit Leberinsuffizienz verringert sein. Dies sollte bei der Verordnung von Mirtazapin an diese Patientengruppe berücksichtigt werden, insbesondere bei Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz, da Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz nicht untersucht wurden (siehe Abschnitt 4.4).

Art der Anwendung

Mirtazapin hat eine Eliminationshalbwertszeit von 20 - 40 Stunden. Mirtazapin eignet sich daher für die tägliche Einnahme. Vorzugsweise sollte die Einnahme als Einmaldosis am Abend vor dem Schlafengehen erfolgen. Mirtazapin kann auch

aufgeteilt in zwei Dosen eingenommen werden (eine am Morgen und eine am Abend, die höhere Dosis sollte am Abend eingenommen werden).

Die Tabletten sollten mit Flüssigkeit eingenommen und unzerkaut geschluckt werden.

4.3 Gegenanzeigen

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

Gleichzeitige Anwendung von Mirtazapin mit Hemmern der Monoaminoxidase (MAO) (siehe Abschnitt 4.5).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die AnwendungAnwendung bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren:

Mirtazapin sollte 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 aufgrund 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

Das Krankheitsbild depressiver Erkrankungen ist mit einem erhöhten Risiko von Suizidgedanken, selbstschädigendem Verhalten und Suizid (Suizid-bezogene Ereignisse) verbunden. Das Risiko besteht, bis es zu einer signifikanten Besserung kommt. Da eine Besserung möglicherweise nicht während der ersten oder mehreren Wochen der Behandlung auftritt, sollten die Patienten daher bis zum Eintritt einer Besserung engmaschig überwacht werden. Die klinische Erfahrung zeigt generell, dass das Suizidrisiko in den frühen Stadien einer Besserung ansteigen kann.

Bei Patienten mit suizidalem Verhalten oder Suizidgedanken in der Anamnese oder solchen, die vor der Therapie stark suizidgefährdet waren, ist das Risiko von Suizidgedanken oder -versuchen erhöht. Sie sollten daher während der Behand-

lung besonders sorgfältig überwacht werden. Eine Meta-Analyse von Placebo-kontrollierten 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 sollte mit einer engmaschigen Überwachung der Patienten, vor allem der Patienten mit hohem Suizidrisiko, insbesondere zu Beginn der Behandlung und nach Dosisanpassungen einhergehen. Patienten (und deren Betreuer) sollten auf die Notwendigkeit einer Überwachung hinsichtlich jeder klinischen Verschlechterung, des Auftretens von suizidalem Verhalten oder Suizidgedanken und ungewöhnlicher Verhaltensänderung hingewiesen werden und sofort medizinischen Rat einholen, wenn derartige Symptome auftreten.

Auf Grund der Möglichkeit eines Suizids soll dem Patienten insbesondere zu Beginn der Behandlung nur eine begrenzte Menge von Mirtazapin ausgehändigt werden, die mit einem guten Patientenmanagement konsistent ist, um das Risiko einer Überdosierung zu verringern.

Knochenmarkdepression:

Bei der Behandlung mit Mirtazapin wurde über das Auftreten von Knochenmarkdepressionen, vorwiegend in Form von Granulozytopenie oder Agranulozytose, berichtet. In klinischen Studien mit Mirtazapin wurde in seltenen Fällen über das Auftreten einer reversiblen Agranulozytose berichtet. 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 behandelnde Arzt muss deshalb auf Symptome wie Fieber, Halsentzündung, Stomatitis oder andere Anzeichen einer Infektion achten und bei Auftreten dieser Symptome die Behandlung abbrechen und ein Blutbild anfertigen.

Gelbsucht:

Bei Auftreten von Gelbsucht sollte die Behandlung abgebrochen werden.

Bedingungen, die eine Überwachung erfordern:

Eine sorgfältige Dosierung sowie regelmäßige und engmaschige Überwachung ist notwendig bei Patienten mit:

- Epilepsie und hirnorganischem Psychosyndrom: Obwohl die klinische Erfahrung darauf hindeutet, dass epileptische Anfälle unter der Behandlung mit Mirtazapin ebenso wie bei anderen Antidepressiva nur selten auftreten,

sollte Mirtazapin bei Patienten, bei denen in der Vergangenheit Anfälle aufgetreten sind, nur vorsichtig angewendet werden. Die Behandlung sollte abgebrochen werden, wenn bei einem Patienten Anfälle auftraten 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 etwa 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 getroffen werden und die Begleitmedikation vorsichtig dosiert werden sollten.
- 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:

- unter Behandlung mit Antidepressiva können sich bei Patienten mit schizophrenen oder anderen, 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 sollten engmaschig überwacht werden. 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 selbstlimitierend. Von den verschiedenartigen Absetzsymptomen wurde am häufigsten über Schwindel, Agitiertheit, Angst, Kopfschmerzen und Übelkeit berichtet. Obwohl diese als Absetzsymptome gemeldet wurden, sollte beachtet werden, dass diese Symptome auch im Zusammenhang mit der Grunderkrankung stehen könnten. Wie in Abschnitt 4.2 empfohlen, sollte Mirtazapin schrittweise abgesetzt werden.

- Vorsicht ist bei Patienten mit Miktionsstörungen, wie z. B. 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 wurde mit der Entwicklung von Akathisien in Verbindung gebracht, die charakterisiert sind durch eine subjektiv unangenehme oder als quälend erlebte Ruhelosigkeit und Notwendigkeit sich zu bewegen, oft zusammen mit einer Unfähigkeit still zu sitzen oder zu stehen. Dies tritt am ehesten während der ersten Behandlungswochen auf. Bei Patienten, bei denen solche Symptome auftreten, kann eine Dosiserhöhung schädlich sein.

- QT-Verlängerung: 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 sollte bei Patienten mit bekannter kardiovaskulärer Erkrankung oder einer QT-Verlängerung in der Familienanamnese, sowie bei gleichzeitiger Anwendung von Arzneimitteln, die vermutlich das QTc-Intervall verlängern, nur mit Vorsicht verordnet werden.

Hyponatriämie

Hyponatriämie, wahrscheinlich infolge einer unangemessenen antidiuretischen Hormonsekretion (SIADH), wurde sehr

selten bei der Anwendung von Mirtazapin berichtet. Bei Risikopatienten wie älteren Patienten oder Patienten, die gleichzeitig mit Arzneimitteln behandelt werden, von denen bekannt ist, dass sie Hyponatriämie verursachen, sollte mit Vorsicht vorgegangen werden.

Serotonin-Syndrom

Wechselwirkung mit serotonergen Wirkstoffen: Ein Serotonin-Syndrom kann auftreten, wenn selektive Serotonin-Reuptake-Hemmer (SSRIs) gleichzeitig mit anderen serotonergen Wirkstoffen angewendet werden (siehe Abschnitt 4.5). Symptome eines Serotonin-Syndroms können Hyperthermie, Rigor, Muskelzuckungen, autonome Instabilität mit möglicherweise schnell fluktuierenden Vitalzeichen, Änderungen im Bewusstseinsstatus einschließlich Verwirrtheit, Reizbarkeit und extreme Agitiertheit fortschreitend zu Delirium und Koma sein. Bei Kombination dieser Wirkstoffe mit Mirtazapin ist Vorsicht geboten und eine engmaschigere klinische Überwachung ist erforderlich. Bei Eintritt solcher Ereignisse sollte die Behandlung mit Mirtazapin abgesetzt und eine unterstützende symptomatische Behandlung eingeleitet werden. Aus Erfahrungen nach der Markteinführung scheint es, dass das Serotonin-Syndrom sehr 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.

Lactose

Dieses Arzneimittel enthält Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Pharmakodynamische Wechselwirkungen

Mirtazapin darf nicht gleichzeitig oder innerhalb von 2 Wochen nach Beendigung einer Therapie mit 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).

Weiterhin kann wie bei SSRIs die gleichzeitige Anwendung mit anderen sero-

tonergen Wirkstoffen (L-Tryptophan, Triptane, Tramadol, Linezolid, Methylenblau, SSRIs, 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 und anderen Sedativa (insbesondere die meisten Neuroleptika, Histamin-H₁-Rezeptorenblocker, Opioide) verstärken. Vorsicht ist geboten, wenn diese Arzneimittel zusammen mit Mirtazapin verordnet werden.

Mirtazapin kann die zentral dämpfende Wirkung von Alkohol verstärken. Die Patienten sollten deshalb darauf hingewiesen werden, den Genuss von alkoholhaltigen Getränken während der Einnahme von Mirtazapin zu vermeiden.

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, den 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, erhöhen die Clearance von Mirtazapin um etwa 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 stark wirksamen CYP3A4-Hemmers Ketocozazol führte zu einem Anstieg der Plasmaspitzenkonzentration von Mirtazapin und der AUC um etwa 40 % bzw. 50 %.

Wenn Cimetidin (ein schwacher Hemmstoff von CYP1A2, CYP2D6 und CYP3A4) 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

Interaktionsstudien wurden nur an Erwachsenen durchgeführt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Begrenzte Daten über die Anwendung von Mirtazapin bei Schwangeren lassen nicht auf ein erhöhtes Risiko für kongenitale Fehlbildungen schließen. In tierexperimentellen Studien zeigten sich keine teratogenen Wirkungen von klinischer Relevanz, jedoch wurde eine Entwicklungstoxizität beobachtet (siehe Abschnitt 5.3).

Daten aus epidemiologischen Studien deuten darauf hin, dass die Anwendung von Selektiven Serotonin-Wiederaufnahme-Inhibitoren (SSRI) in der Schwangerschaft, insbesondere im späten Stadium einer Schwangerschaft, das Risiko für das Auftreten einer primären pulmonalen Hypertonie bei Neugeborenen (PPHN, auch persistierende pulmonale Hypertonie genannt) erhöhen kann. Obwohl es keine Studien gibt, die einen Zusammenhang zwischen der Behandlung mit Mirtazapin und dem Auftreten von PPHN untersucht haben, kann dieses potenzielle Risiko für *Mirtazapin dura* nicht ausgeschlossen werden, wenn man den zugehörigen Wirkmechanismus (Anstieg der Serotoninkonzentrationen) berücksichtigt.

Bei der Anwendung in der Schwangerschaft 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.

Stillzeit

Tierexperimentelle Studien und begrenzte Daten vom Menschen haben gezeigt, dass Mirtazapin nur in sehr geringen Mengen in die Muttermilch übergeht. Die Entscheidung, ob weiter gestillt werden soll oder nicht oder ob die Therapie mit Mirtazapin weitergeführt werden soll

oder nicht, sollte unter Beachtung des Nutzens des Stillens für das Kind und des Nutzens der Therapie mit Mirtazapin für die Mutter getroffen werden.

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 Wachsamkeit (insbesondere zu Beginn der Behandlung) beeinträchtigen. In jedem Fall sollten betroffene Patienten Arbeiten meiden, die potenziell gefährlich sind sowie Wachsamkeit und eine gute Konzentrationsfähigkeit erfordern, wie z. B. das Führen eines Fahrzeugs oder das Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Depressive Patienten zeigen eine Reihe krankheitsbedingter Symptome. Es ist deshalb manchmal schwierig, die krankheitsbedingten Symptome von den behandlungsbedingten Symptomen abzugrenzen.

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

Alle randomisierten, placebo-kontrollierten klinischen Studien an Patienten (neben depressiven Erkrankungen auch andere Indikationen einschließend) wurden hinsichtlich Nebenwirkungen von Mirtazapin ausgewertet. Die Meta-Analyse umfasst 20 Studien mit einer geplanten Behandlungsdauer von bis zu 12 Wochen mit 1501 Patienten (134 Personenjahre), die bis zu 60 mg Mirtazapin erhielten, und mit 850 Patienten (79 Personenjahre), die Placebo erhielten. Studienverlängerungen wurden nicht berücksichtigt, um die Vergleichbarkeit mit der Placebo-Behandlung zu bewahren.

Tabelle 1 (siehe Seite 5) zeigt die Häufigkeit der Nebenwirkungen, die in klinischen Studien während einer Behandlung mit Mirtazapin statistisch signifikant häufiger auftraten als während einer Behandlung mit Placebo, ergänzt um Nebenwirkungen aus Spontanberichten. Die Häufigkeit der Nebenwirkungen aus Spontan-

berichten 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.

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 dem **Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de** anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Bisherige Erfahrungen mit der alleinigen Überdosierung von Mirtazapin haben gezeigt, dass gewöhnlich nur leichte Symptome auftreten. Berichtet wurde über eine Dämpfung des zentralen Nervensystems mit Desorientiertheit und verlängerter Sedierung verbunden mit Tachykardie und leichter Erhöhung oder Erniedrigung des Blutdrucks. Es besteht jedoch die Möglichkeit von schwerwiegenderen Verläufen (einschließlich tödlicher Verläufe) bei wesentlich höherer Dosierung als die therapeutisch übliche Dosis, insbesondere bei gemischter Intoxikation. In solchen Fällen wurden auch QT-Verlängerungen und Torsade de pointes berichtet.

Im Falle einer Überdosierung sollten geeignete symptomatische und unterstützende Behandlungen 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 geeignete Maßnahmen wie oben für Erwachsene beschrieben zu ergreifen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antidepressiva, Andere Antidepressiva
ATC-Code: NO6AX11

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 Übertragung 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 hat praktisch keine anticholinerge Wirkung und hat in therapeutischen Dosen nur begrenzte Wirkungen (z.B. orthostatische Hypotonie) auf das kardiovaskuläre System.

Kinder und Jugendliche:

Zwei randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studien an Kindern zwischen 7 und 18 Jahren mit einer depressiven Erkrankung (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 wird der wirksame Bestandteil Mirtazapin rasch und gut resorbiert (Bioverfügbarkeit ca. 50 %), ma-

Tabelle 1: Nebenwirkungen von Mirtazapin

Systemorganklasse	Sehr häufig (≥1/10)	Häufig (≥1/100, <1/10)	Gelegentlich (≥1/1.000, <1/100)	Selten (≥1/10.000, <1/1.000)	Häufigkeit nicht bekannt (auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
Erkrankungen des Blutes und Lymphsystems					- Knochenmarkdepression (Granulozytopenie, Agranulozytose, aplastische Anämie und Thrombozytopenie) - Eosinophilie
Endokrine Erkrankungen					- inadäquate ADH-Sekretion
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 (einschließlich Akathisie und Hyperkinesie)	- Aggressionen	- Suizidale Gedanken ⁶ - Suizidales Verhalten ⁶
Erkrankungen des Nervensystems	- Schläfrigkeit ^{1,4} - Sedierung ^{1,4} - Kopfschmerzen ²	- Lethargie ¹ - Schwindel - Tremor	- Parästhesie ² - Restless legs - Synkope	- Muskelzuckungen	- Krämpfe (Anfälle) - Serotonin-Syndrom - Orale Parästhesie - Dysarthrie
Gefäßerkrankungen		- Orthostatische Hypotonie	- Hypotonie ²		
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	- Trockener Mund	- Übelkeit ³ - Diarrhöe ² - Erbrechen ² - Obstipation ¹	- Orale Hypästhesie	- Pankreatitis	- Ödeme im Mund - Vermehrte Speichelbildung
Leber- und Gallenerkrankungen				- Erhöhung der Serum-Transaminasen	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		- Exanthem ²			- Stevens-Johnson-Syndrom - Bullöse Dermatitis - Erythema multiforme - Toxisch epidermale Nekrolyse
Skelettmuskulatur-, und Bindegeweserkrankungen		- Arthralgie - Myalgie - Rückenschmerzen ¹			- Rhabdomyolyse
Erkrankungen der Nieren und Harnwege					- Harnverhalt
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		- Periphere Ödeme ¹ - Erschöpfung			- Somnambulismus - Generalisiertes Ödem - Lokalisiertes Ödem
Untersuchungen					- Erhöhte Kreatinkinase

Mirtazapin dura 201502 (0)

Februar 2015

¹ In klinischen Studien traten diese Ereignisse während einer Behandlung mit Mirtazapin statistisch signifikant häufiger auf als mit Placebo.² In klinischen Studien traten diese Ereignisse 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).

ximale Plasmaspiegel werden nach ca. 2 Stunden erreicht.

Die gleichzeitige Nahrungsaufnahme hat keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Mirtazapin.

Verteilung:

Die Plasmaproteinbindung von Mirtazapin beträgt ca. 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 und 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 weniger Tage mit dem Urin und den Faeces ausgeschieden.

Die durchschnittliche Eliminationshalbwertszeit beträgt 20 - 40 Stunden, wobei gelegentlich auch längere Halbwertszeiten von bis zu 65 Stunden gemessen wurden. Kürzere Halbwertszeiten wurden bei jüngeren Männern beobachtet. Die Eliminationshalbwertszeit ist ausreichend, um eine tägliche Einmalgabe zu rechtfertigen. 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.

Andere spezielle Patientengruppen:

Bei Nieren- oder Leberinsuffizienz kann die Mirtazapin-Clearance verringert sein.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, chronischen Toxizität, Gentoxizität, kancerogenem Potenzial, Reproduktions- und Entwicklungstoxizität lassen die präklinische 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 einer maximalen therapeutischen Exposition beim Menschen entspricht, kam es bei Ratten zu einer erhöhten An-

zahl von post-implantären 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. Schilddrüsentumore bei Ratten und hepatozelluläre Neoplasien bei Mäusen, die in Kanzerogenitätsstudien auftraten, wurden als Spezies-spezifische, nicht auf einer genotoxischen Wirkung basierende Befunde eingestuft, wie sie unter Langzeitbehandlung mit hohen Dosen leberenzyminduzierender Substanzen auftreten.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Mirtazapin dura 15 mg/- 30 mg/- 45 mg Filmtabletten:

Tablettenkern

Lactose

Maisstärke

Hochdisperses Siliciumdioxid

Hyprolose (5,0 - 16,0 % Hydroxypropoxy-Gruppen)

Magnesiumstearat (Ph. Eur.)

Mirtazapin dura 15 mg Filmtabletten:

Filmüberzug

Titandioxid (E 171)

Lactose-Monohydrat

Macrogol 4000

Hypromellose

Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E 172)

Chinolingelb (E 104)

Mirtazapin dura 30 mg Filmtabletten:

Filmüberzug

Titandioxid (E 171)

Lactose-Monohydrat

Macrogol 4000

Hypromellose

Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E 172)

Eisen(III)-oxid (E 172)

Eisen(II, III)-oxid (E 172)

Mirtazapin dura 45 mg Filmtabletten:

Filmüberzug

Titandioxid (E 171)

Lactose-Monohydrat

Macrogol 4000

Hypromellose

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

In der Originalverpackung aufbewahren. Blisterpackung im Umkarton aufbewahren.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Transparente PVC/PVdC-Al-Blisterpackung.

Mirtazapin dura 15 mg Filmtabletten:

Packungen mit 20, 50 und 100 Filmtabletten.

Mirtazapin dura 30 mg/- 45 mg Filmtabletten:

Packungen mit 20, 30, 50 und 100 Filmtabletten.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine speziellen Hinweise.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Mylan dura GmbH

Postfach 10 06 35

64206 Darmstadt

Telefon: (06151) 95 12-0

Telefax: (06151) 95 12-471

E-Mail: info@mylan-dura.de

www.mylan-dura.de

24-Std.-Telefondienst für Notfälle:

06131-19240 (Giftnotrufzentrale Mainz)

8. ZULASSUNGSNUMMERN

Mirtazapin dura 15 mg: 59878.00.00

Mirtazapin dura 30 mg: 59878.01.00

Mirtazapin dura 45 mg: 59878.02.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNGEN/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNGEN

23.08.2004/25.08.2011

10. STAND DER INFORMATION

Februar 2015

11. VERKAUFABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig