ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Mirtazapin Hexal 15 mg - Filmtabletten
Mirtazapin Hexal 30 mg - Filmtabletten
Mirtazapin Hexal 45 mg - Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Filmtablette enthält 15 mg Mirtazapin.
Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:
Jede Filmtablette enthält 94,05 mg Lactose (als Monohydrat) und 0,021 mg Gelborange S (E 110).

Jede Filmtablette enthält 30 mg Mirtazapin.
Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:
Jede Filmtablette enthält 188,1 mg Lactose (als Monohydrat).

Jede Filmtablette enthält 45 mg Mirtazapin.
Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:
Jede Filmtablette enthält 282,15 mg Lactose (als Monohydrat).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtabletten.

15 mg Filmtabletten:
Gelbe, runde, bikonvexe Filmtablette mit einer einseitigen Bruchkerbe.
Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

30 mg Filmtabletten:
Beige, runde, bikonvexe Filmtablette mit einer einseitigen Bruchkerbe.
Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

45 mg Filmtabletten:
Weiße, runde, bikonvexe Filmtablette.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Mirtazapin Hexal ist bei erwachsenen Patienten für die Behandlung depressiver Erkrankungen (Episoden einer Major Depression) indiziert.

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 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 eine Symptomfreiheit sicherzustellen.

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

Ältere Patienten
Die empfohlene Dosis ist identisch mit der für Erwachsene empfohlenen Dosis. Um eine ausreichende Wirkung und eine sichere Anwendung zu gewährleisten, sollte die Dosis bei älteren Patienten unter engmaschiger Kontrolle erhöht werden.

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

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

Kinder und Jugendliche
Mirtazapin Hexal 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).

Art der Anwendung
Mirtazapin hat eine Eliminationshalbwertszeit von 20-40 Stunden. Mirtazapin Hexal eignet sich daher für die tägliche Einmalgabe. Vorzugsweise sollte die Einnahme als Einmaldosis am Abend vor dem Schlafengehen erfolgen. Mirtazapin Hexal kann auch aufgeteilt in zwei Dosen eingenommen werden (am Morgen und am Abend, die höhere Dosis sollte am Abend eingenommen werden). Die Tabletten müssen 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 Anwendung

Kinder und Jugendliche
Mirtazapin Hexal 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 sowie kognitive Entwicklung und Verhaltensentwicklung.

Schwere Nebenwirkungen an der Haut
Es wurde über schwere Hautreaktionen (SCARs), darunter Stevens-Johnson-Syndrom (SJS), toxisch epidermale Nekrolyse (TEN), Arzneimittelwirkung mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS), bullöse Dermatitis und Erythema multiforme, die lebensbedrohlich oder tödlich sein können, im Zusammenhang mit Mirtazapin Hexal-Behandlungen berichtet. Wenn Anzeichen und Symptome, die auf diese Reaktionen hinweisen, auftreten, sollte die Behandlung mit Mirtazapin Hexal unverzüglich beendet werden. Wenn der Patient aufgrund der Anwendung von Mirtazapin Hexal eine dieser Reaktionen entwickelt, darf bei diesem Patienten die Behandlung mit Mirtazapin Hexal zu keinem Zeitpunkt erneut begonnen werden.

Suizid/Suizidgedanken oder klinische Verschlechterung
Depressive Erkrankungen sind mit einem erhöhten Risiko für die Auslösung von Suizidgedanken, selbstschädigendem Verhalten und Suizid (Suizid-bezogene Ereignisse) verbunden.
Dieses Risiko besteht, bis es zu einer signifikanten Linderung der Symptome kommt. Da eine Besserung nicht unbedingt schon während der ersten Behandlungswochen oder mehr auftritt, müssen die Patienten daher bis zum Eintritt einer Besserung engmaschig überwacht werden. Die bisherige klinische Erfahrung zeigt, dass das Suizidrisiko zu Beginn einer Behandlung ansteigen kann.

Bei Patienten mit suizidalem Verhalten in der Anamnese oder solchen, die vor der Therapie ausgeprägte Suizidabsichten hatten, ist das Risiko für die Auslösung von Suizidgedanken oder –versuchen erhöht. Sie müssen daher während der Behandlung 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 muss 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) sind auf die Notwendigkeit einer Überwachung hinsichtlich jeder klinischen Verschlechterung, des Auftretens von suizidalem Verhalten oder Suizidgedanken und ungewöhnlicher Verhaltensänderungen hinzuweisen. Sie sollten unverzüglich medizinischen Rat einholen, wenn derartige Symptome auftreten. Auf Grund der Möglichkeit eines Suizids soll dem Patienten, insbesondere zu Beginn der Behandlung, nur die kleinste Menge an Mirtazapin Hexal Filmtabletten ausgehändigt werden, die mit einem guten Patientenmanagement vereinbar 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. 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 sollte deshalb auf Symptome wie Fieber,

Halsschmerzen, Stomatitis oder andere Anzeichen einer Infektion achten und bei Auftreten dieser Symptome die Behandlung sofort abbrechen und ein Differenzialblutbild anfertigen.

Gelbsucht
Bei Auftreten von Gelbsucht sollte die Behandlung abgebrochen werden.

Bedingungen die eine Überwachung erfordern
Eine sorgfältige Dosierung sowie eine 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, darf 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 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 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 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:

- Unter 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 müssen 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.
- Besondere 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 war verbunden mit dem Auftreten einer Akathisie, charakterisiert durch subjektiv unangenehme oder als quälend erlebte Unruhe und Bewegungsdrang, oft begleitet von einem Unvermögen still zu sitzen oder still zu stehen. Am wahrscheinlichsten tritt dies in den ersten Behandlungswochen auf. Bei Patienten, die diese Symptome entwickeln, kann ein Erhöhen der Dosis schädlich sein.
- Fälle von QT-Verlängerung, Torsades de Pointes, ventrikulärer Tachykardie und plötzlichem Tod wurden nach Markteinführung unter der Anwendung von Mirtazapin beobachtet. Der überwiegende Teil dieser Berichte bezog sich auf Fälle im Zusammenhang mit einer Überdosierung oder auf Patienten mit anderen Risikofaktoren für eine QT-Verlängerung einschließlich gleichzeitiger Anwendung von QTc-Intervall verlängernden Arzneimitteln (siehe Abschnitte 4.5 und 4.9). Mirtazapin Hexal soll für Patienten mit bekannten kardiovaskulären Erkrankungen oder einer QT-Verlängerung in der Familienanamnese sowie bei gleichzeitiger Anwendung anderer Arzneimittel, welche 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, muss 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. Vorsicht ist geboten und eine sorgfältigere klinische Überwachung ist erforderlich, wenn diese Wirkstoffe mit Mirtazapin kombiniert werden. Wenn solche Symptome auftreten, soll die Behandlung mit Mirtazapin abgebrochen 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.

Mirtazapin Hexal enthält Lactose
Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorbtion sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

Mirtazapin Hexal 15 mg – Filmtabletten enthalten Gelborange S (E110)
Der Farbstoff Gelborange S (E110) kann allergische Reaktionen verursachen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Pharmakodynamische Wechselwirkungen

- Mirtazapin darf nicht gleichzeitig mit MAO-Hemmern oder bis zu zwei Wochen nach 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). Weiterhin kann wie bei SSRIs die gleichzeitige Anwendung mit anderen serotonergen 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. Die gleichzeitige Anwendung dieser Arzneimittel mit Mirtazapin darf nur mit Vorsicht erfolgen.
- Mirtazapin kann die zentral-dämpfende Wirkung von Alkohol verstärken. Den Patienten sollten daher geraten werden, während der Einnahme 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. Torsades 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 erniedrigt werden.
- Die gleichzeitige Verabreichung des starken CYP3A4-Hemmstoffes 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) 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

Wechselwirkungsstudien wurden nur bei 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. Tierexperimentelle Studien haben keine teratogenen Effekte von klinischer Relevanz gezeigt, jedoch wurde eine Entwicklungstoxizität beobachtet (siehe Abschnitt 5.3).

Epidemiologische Daten lassen darauf schließen, dass die Gabe von SSRIs (Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer) in der Schwangerschaft, besonders in der späten Schwangerschaft, das Risiko einer persistierenden pulmonalen Hypertonie beim Neugeborenen (PPHN) erhöhen könnte. Obwohl in keinen Studien der Zusammenhang von PPHN und einer Therapie mit Mirtazapin untersucht wurde, kann bei Berücksichtigung des zugehörigen Wirkmechanismus (Anstieg der Serotonin-Konzentration) das potentielle Risiko bei Anwendung von Mirtazapin nicht ausgeschlossen werden.

Bei der Anwendung in der Schwangerschaft ist Vorsicht geboten. Wenn Mirtazapin Hexal 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 Hexal weitergeführt werden soll oder nicht, sollte unter Beachtung des Nutzens des Stillens für das Kind und des Nutzens der Therapie mit Mirtazapin Hexal für die Mutter getroffen werden.

Fertilität
Präklinische Reproduktions- und Toxizitätsstudien an Tieren zeigten keine Auswirkungen auf die Fertilität.

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

Mirtazapin Hexal hat einen geringen oder mäßigen Einfluss auf die Fahrtüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

Mirtazapin Hexal kann die Konzentrationsfähigkeit und die Wachsamkeit (insbesondere zu Beginn der Behandlung) beeinträchtigen. Gegebenenfalls sollten 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 fällt daher bisweilen schwer zuzuordnen, welche Symptome krankheitsbedingt sind und welche aus der Behandlung mit Mirtazapin Hexal resultieren.

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

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

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 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 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 Hexal

Systemorganklasse	**Sehr häufig (≥1/10)**	**Häufig (≥ 1/100, < 1/10)**	**Gelegentlich (≥1/1000, <1/100)**	**Selten (≥ 1/10 000, < 1/1000)**	**nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)**
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems					Knochenmarkdepression (Granulozytopenie, Agranulozytose, aplastische Anämie, Thrombozytopenie) Eosinophilie
Endokrine Erkrankungen					unangemessene, antidiuretische Hormonsekretion (SIADH), Hyperprolaktinämie (und verwandte 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 (einschließlich Akathisie und Hyperkinesie)	Aggression	Suizidale Gedanken[6] Suizidales Verhalten[6] Somnambulismus

Erkrankungen des Nervensystem	Schläfrigkeit[1, 4] Sedierung[1, 4] Kopfschmerzen[2]	Lethargie[1] Schwindel Tremor Amnesie[7]	Parästhesie[2] Restless legs Synkope	Muskelzuckungen	Krämpfe (Anfälle) Serotonin-Syndrom Orale Parästhesie Dysarthrie
Gefäßerkrankungen		Orthostatische Hypotonie	Hypotonie[2]		
Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes	Mundtrockenheit	Übelkeit[3] Diarrhö[2] Erbrechen[2] Konstipation[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 Dermatitis bullosa Erythema multiforme Toxische epidermale Nekrolyse Arzneimittelwirkung mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen		Arthralgie Myalgie Rücken-schmerzen[1]			Rhabdomyolyse
Erkrankungen der Niere und Harnwege					Harnretention
Erkrankunen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse					Priapismus

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Periphere Ödeme[1] Erschöpfung			Generalisierte Ödeme Lokalisierte Ödeme
Untersuchungen					Erhöhte Kreatininkinase

[1] In klinischen Studien trat dieses Ereignis 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).
[7] 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 mit 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 Hexal allein 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. Allerdings besteht die

Möglichkeit von schwerwiegenden Folgen (einschließlich Todesfälle) bei Dosierungen, die weit über den therapeutischen Dosen liegen, insbesondere wenn es sich um Überdosierungen mit verschiedenen Arzneimitteln handelt. In solchen Fällen wurde auch über QT-Verlängerung und Torsades de Pointes berichtet.
Im Falle einer Überdosierung müssen 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
Sie für erwachsene Patienten beschriebenen Maßnahmen im Falle einer Überdosierung sollten auch bei Kindern und Jugendlichen angewendet werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: 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-HT_1-Rezeptoren vermittelt, da 5-HT_2- und 5-HT_3-Rezeptoren durch Mirtazapin blockiert werden. Vermutlich tragen beide Enantiomere von Mirtazapin zur antidepressiven Wirkung bei, das S(+)-Enantiomer durch Blockade α_2- und 5-HT_2-Rezeptoren und das R(–)-Enantiomer durch Blockade der 5-HT_3-Rezeptoren.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit
Die Histamin-H_1-antagonistische Wirkung von Mirtazapin steht im Zusammenhang mit seinen sedierenden Eigenschaften. Es besitzt praktisch keine anticholinerge Wirkung und hat in therapeutischen Dosen nur einen geringen Einfluss (z. B. orthostatische Hypotonie) auf das kardiovaskuläre System.
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 11 reguläre Dosis von 45 mg sowie eine höhere als die therapeutisch empfohlene Dosis von 75 mg Mirtazapin angewendet wurde. Eine lineare E_{max}-Modellierung ließ 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 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 (≥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 wird der Wirkstoff Mirtazapin rasch und gut aufgenommen (Bioverfügbarkeit ca. 50 %), maximale Plasmaspiegel werden nach etwa zwei Stunden erreicht. Die 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 von wenigen Tagen über Urin und Faeces ausgeschieden. Die mittlere Eliminationshalbwertzeit beträgt 20 bis 40 Stunden, wobei gelegentlich auch längere Halbwertzeiten bis zu 65 Stunden gemessen wurden. Kürzere Halbwertszeiten wurden bei jungen Männern gefunden. Die Eliminationshalbwertzeit rechtfertigt die tägliche Einmalgabe. Der Steady-State wird nach 3 bis 4 Tagen erreicht, danach folgt keine weitere Akkumulation.

Linearität/Nicht-Linearität
Innerhalb des empfohlenen Dosisbereiches zeigt Mirtazapin eine lineare Kinetik.

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

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Genotoxizität, karzinogenes Potential, Reproduktions- und Entwicklungstoxizität lassen die präklinischen Daten keine besondere Gefahren für den Menschen erkennen.
In Studien zu Reproduktionstoxizität an Ratten oder 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 Anzahl von postimplantären Fehlgeburten, zu einer Erniedrigung des Geburtsgewichtes und zu einer verminderten Überlebensrate der Nachkommen in den ersten drei Tagen der Säugezeit.
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

15 mg, 30 mg, 45 mg Filmtabletten:
Tablettenkern:
Lactose-Monohydrat

Maisstärke
Hydroxypropylcellulose
Hochdisperses Siliciumdioxid
Magnesiumstearat

15 mg Filmtabletten:
Filmüberzug:
Hypromellose
Macrogol 8000
Titandioxid (E 171)
Eisenoxid, gelb (E 172)
Chinolingelb, Lack (E 104)
Gelborange S, FCF Lack (E 110)

30 mg Filmtabletten:
Filmüberzug:
Hypromellose
Macrogol 8000
Titandioxid (E 171)
Eisenoxid, gelb (E 172)
Eisenoxid, rot (E 172)
Eisenoxid, schwarz (E 172)

45 mg Filmtabletten:
Filmüberzug:
Hypromellose
Macrogol 8000
Titandioxid (E 171)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

42 Monate

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Die Filmtabletten sind in opake/weiße PVC/PVDC/Aluminium-Blister in einem Umkarton verpackt.

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

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Hexal Pharma GmbH, 1020 Wien, Österreich

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

Mirtazapin Hexal 15 mg – Filmtabletten: Z.Nr.: 1-25833
Mirtazapin Hexal 30 mg - Filmtabletten: Z.Nr.: 1-25834
Mirtazapin Hexal 45 mg - Filmtabletten: Z.Nr.: 1-25835

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 10.05.2005
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 06.11.2008

10. STAND DER INFORMATION

Juni 2025

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT
Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.