

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Mirtazapin Actavis 15 mg Schmelztabletten
Mirtazapin Actavis 30 mg Schmelztabletten
Mirtazapin Actavis 45 mg Schmelztabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Mirtazapin Actavis 15 mg Schmelztablette enthält 15 mg Mirtazapin.
Jede Mirtazapin Actavis 30 mg Schmelztablette enthält 30 mg Mirtazapin.
Jede Mirtazapin Actavis 45 mg Schmelztablette enthält 45 mg Mirtazapin.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

Jede Mirtazapin Actavis 15 mg Schmelztablette enthält 6 mg Aspartam, 41 µg Glucose und weniger als 0,04 µg Sulfit.

Jede Mirtazapin Actavis 30 mg Schmelztablette enthält 12 mg Aspartam, 82 µg Glucose und weniger als 0,08 µg Sulfit.

Jede Mirtazapin Actavis 45 mg Schmelztablette enthält 18 mg Aspartam, 123 µg Glucose und weniger als 0,12 µg Sulfit.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Schmelztablette.

15 mg Tabletten:

Weißer oder grauweißer, runder, bikonvexer, unbeschichteter Tablette mit 8 mm Durchmesser und Kennzeichnung „M1“.

30 mg Tabletten:

Weißer oder grauweißer, runder, bikonvexer, unbeschichteter Tablette mit 10 mm Durchmesser und Kennzeichnung „M2“.

45 mg Tabletten:

Weißer oder grauweißer, runder, bikonvexer, unbeschichteter Tablette mit 12 mm Durchmesser und Kennzeichnung „M4“.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Mirtazapin Actavis ist angezeigt zur Behandlung depressiver Erkrankungen (Episoden einer Major Depression).

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 sicherzustellen, dass sie symptomfrei bleiben.

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 sollte bei der Verordnung von Mirtazapin an diese Patientengruppe berücksichtigt werden (siehe Abschnitt 4.4).

Leberinsuffizienz

Die Clearance 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).

Kinder und Jugendliche

Mirtazapin darf bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren nicht angewendet werden, da die Wirksamkeit in zwei klinischen Kurzzeit-Studien nicht nachgewiesen wurde (siehe Abschnitt 5.1), und weil Sicherheitsbedenken bestehen (siehe Abschnitte 4.4, 4.8 und 5.1).

Art der Anwendung

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

Die Tabletten müssen eingenommen werden. Die Tablette zergeht 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 von Mirtazapin mit Hemmern der Monoaminoxidase (MAO) (siehe Abschnitt 4.5).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Kinder und Jugendliche

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 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 (Suizid-bezogene Ereignisse) verbunden. Dieses erhöhte Risiko besteht, bis es zu einer signifikanten Linderung der Symptome kommt. Da diese nicht unbedingt schon während der ersten Behandlungswochen auftritt, sollten 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 sollten 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 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) 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 von Mirtazapin Schmelztabletten 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, 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 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 \leq 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.
- Niedriger 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 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.
- 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 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.

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-Behandlungen berichtet.

Wenn Anzeichen und Symptome, die auf diese Reaktionen hinweisen, auftreten, sollte die Behandlung mit Mirtazapin Actavis unverzüglich beendet werden. Wenn der Patient aufgrund der Anwendung von Mirtazapin eine dieser Reaktionen entwickelt, darf bei diesem Patienten die Behandlung mit Mirtazapin Actavis zu keinem Zeitpunkt erneut begonnen 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. Vorsicht ist geboten und eine engmaschige klinische Überwachung des Patienten ist erforderlich, wenn diese Wirkstoffe zusammen mit Mirtazapin gegeben werden. Die Behandlung mit Mirtazapin muss beim Auftreten solcher Ereignisse beendet und eine supportive und symptomatische Therapie 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.

Sonstige Bestandteile

Aspartam

Aspartam wird nach oraler Aufnahme im Gastrointestinaltrakt hydrolysiert. Eines der Haupthydrolyseprodukte ist Phenylalanin. Für Patienten mit Phenylketonurie (PKU) kann dies schädlich sein.

Glucose

Patienten mit der seltenen Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

Kann schädlich für die Zähne sein (Karies).

Sulfit

Kann selten schwere Überempfindlichkeitsreaktionen und Bronchospasmen hervorrufen.

Natrium

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Schmelztablette, d.h. es ist nahezu "natriumfrei".

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).

- Weiterhin kann wie bei SSRIs die gleichzeitige Anwendung mit anderen serotonergen Wirkstoffen (L-Tryptophan, Triptane, Tramadol, Linezolid, 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 oder anderen Sedativa (insbesondere die meisten Neuroleptika, Histamin-H1-Rezeptorenblocker, Opioide) verstärken. Die gleichzeitige Anwendung dieser Arzneimittel mit Mirtazapin sollte nur mit Vorsicht erfolgen.
- Mirtazapin kann die zentral dämpfende Wirkung von Alkohol verstärken. Patienten sollte 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, 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 QTcIntervall 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 Verabreichung 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) 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 zeigen, dass die Anwendung von SSRI in der Schwangerschaft, insbesondere in der Spätschwangerschaft, das Risiko einer persistierenden pulmonalen Hypertonie des Neugeborenen (PPHN) erhöhen kann. Bisher wurde der Zusammenhang zwischen PPHN und Mirtazapin nicht in Studien untersucht, ein Risiko kann jedoch aufgrund des vergleichbaren Wirkungsmechanismus (Anstieg der Serotoninkonzentration) nicht ausgeschlossen werden.

Vorsicht ist geboten, wenn das Arzneimittel an Schwangere verschrieben wird. Wenn Mirtazapin bis zur Geburt, oder bis kurz vor der Geburt eingenommen wurde, wird eine postnatale Überwachung des Neugeborenen auf mögliche Absetzsymptome empfohlen.

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 Reproduktions- und Toxizitätsstudien an Tieren zeigten keine Auswirkung 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 Patienten Arbeiten meiden, die potenziell gefährlich sind sowie Wachsamkeit und eine gute Konzentrationsfähigkeit erfordern, wie z. B. das Lenken 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 Actavis resultieren.

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

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

Tabellarische Liste der Nebenwirkungen

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-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 Actavis ausgewertet. Die Meta-Analyse umfasst 20 Studien mit einer geplanten Behandlungsdauer von bis zu 12 Wochen mit 1501 Patienten (134 Personennjahre), die bis zu 60 mg Mirtazapin erhielten, und mit 850 Patienten (79 Personennjahre), 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 Actavis 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 Actavis

Systemor-ganklasse	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 (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems					Knochenmarkdepression (Granulozytopenie, Agranulozytose, aplastische Anämie, Thrombozytopenie); Eosinophilie
Endokrine Erkrankungen					Unzureichende Sekretion des antidiuretischen Hormons Hyperprolaktinämie (und verwandte Symptome Galaktorrhoe und Gynäkomastie)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Gewichtszunahme ¹ gesteigerter Appetit ¹				Hyponatriämie
Psychiatrische Erkrankungen		Ungewöhnliche Träume Verwirrtheit Angstzustände ^{2, 5} Schlaflosigkeit ^{3, 5}	Alpträume ² Manie Agitation ² Halluzinationen psychomotorische Unruhe (einschl. Akathisie, Hyperkinesie)	Aggression	Suizidale Gedanken ⁶ Suizidales Verhalten ⁶ Schlafwandeln

Erkrankungen des Nervensystems	Schläfrigkeit ^{1,4} ; Sedierung ^{1,4} ; Kopfschmerzen ²	Lethargie ¹ ; Schwindel; Tremor Amnesie ⁷	Parästhesie ² ; Restless legs; Synkope	Muskels-zuckungen	Krämpfe (Anfälle); Serotonin-Syndrom; Orale Parästhesie Dysarthrie
Gefäß-erkrankungen		Orthostatische Hypotonie	Hypotonie ²		
Erkrankungen des Gastro-intestinaltrakts	Trockener Mund	Übelkeit ³ Diarrhöe ² Erbrechen ² Verstopfung ¹	Orale Hypästhesie	Pankreatitis	Ödeme im Mund Vermehrter Speichelfluss
Leber- und Gallenerkrankungen				Leberwerte erhöht (Serum-Transaminasen) Ikterus	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Exanthem ²			Stevens-Johnson-Syndrom, bullöse Dermatitis, Erythema multiforme, Toxische epidermale Nekrolyse, Arzneimittelwirkung mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochen-erkrankungen		Arthralgie Myalgie Rückenschmerzen ¹			
Erkrankungen der Nieren und Harnwege					Harnretention
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse					Priapismus
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am		Periphere Ödeme ¹ ; Erschöpfung			generalisierte Ödeme lokalisierte Ödeme

Verabreichungs-ort					
Untersuchungen					Kreatinkinase erhöht

¹ In klinischen Studien traten diese Ereignisse während einer Behandlung mit Mirtazapin Actavis 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 dem Absetzen des Arzneimittels.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

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).

Pädiatrische Patienten

Die folgenden unerwünschten Ereignisse wurden in klinischen Studien mit Kindern häufig beobachtet: Gewichtszunahme, Urtikaria und Hypertriglyceridämie (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 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-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

Die 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-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 begrenzten Einfluss (z.B. orthostatische Hypotonie) auf das kardiovaskuläre System.

Die Wirkung von Mirtazapin auf das QTc-Intervall wurde in einer randomisierten, Placebo- und Moxifloxacin-kontrollierten klinischen Studie mit 54 gesunden Probanden unter Verwendung einer regulären Dosis von 45 mg und einer supra-therapeutischen Dosis von 75 mg untersucht. Die lineare e-max-Modellierung deutete darauf hin, dass die Verlängerung der QTc-Intervalle unter dem Schwellenwert für eine klinisch bedeutsame Verlängerung blieb (siehe Abschnitt 4.4).

Pädiatrische Patienten

In zwei randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studien mit Kindern im Alter zwischen 7 und 18 Jahren mit Majordepression (n = 259) zeigten sich beim Primärendpunkt sowie allen sekundären Endpunkten keine signifikanten Unterschiede unter Mirtazapin und Placebo bei flexibler Dosierung während der ersten 4 Wochen (15 - 45 mg Mirtazapin) und fixer Dosierung (15, 30 oder 45 mg Mirtazapin) für weitere 4 Wochen. Eine signifikante Gewichtszunahme (> 7 %) wurde bei 48,8 % der mit Mirtazapin behandelten Patienten beobachtet gegenüber 5,7 % der Patienten im Placeboarm. Urtikaria (11,8 % vs. 6,8 %) und Hypertriglyceridämie (2,9 % vs. 0 %) wurden ebenfalls häufig beobachtet.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Nach oraler Gabe von Mirtazapin Actavis wird der Wirkstoff Mirtazapin rasch und gut aufgenommen (Bioverfügbarkeit \approx 50 %), maximale Plasmaspiegel werden nach etwa zwei Stunden erreicht. Die gleichzeitige Aufnahme von Nahrungsmitteln 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 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 Eliminationshalbwertszeit beträgt 20 - 40 Stunden, wobei gelegentlich auch längere Halbwertszeiten bis zu 65 Stunden gemessen wurden. Kürzere Halbwertszeiten wurden bei jüngeren Männern gefunden. Die Eliminationshalbwertszeit rechtfertigt die tägliche Einmalgabe. 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 Kinetik.

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, Gentoxizität, karzinogenetischem Potenzial, Reproduktions- und Entwicklungstoxizität 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 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 Sägezeit.

In einer Reihe von Tests zum Nachweis von Genmutationen sowie von Chromosomen- und DANN-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
Mikrokristalline Cellulose
Schweres basisches Magnesiumcarbonat
Hydroxypropylcellulose
Crospovidon
Hochdisperses Siliciumdioxid
L-Methionin

Mikrokristalline Cellulose und Guar-Gummi (Avicel CE-15)
Aspartam (E951)
Orangengeschmack (Maltodextrin, Gummi arabicum (E414), Triacetin (E1518), Glucose, Natriumsulfit (E221) und Aromastoffe)
Magnesiumstearat

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Blisterpackung:

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht und Feuchtigkeit zu schützen.

Tablettenbehältnis:

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht und Feuchtigkeit zu schützen. Das Tablettenbehältnis fest verschlossen halten.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Al/Al-Blisterpackung:

Packungsgrößen: 6, 18, 30, 48, 90, 96, 180 (18 x 10 Klinikpackung) Tabletten

Perforierte Al/Al-Blisterpackung mit Peel-Mechanismus (für Einzeldosen):

Packungsgrößen: 6, 18, 30, 48, 90, 96, 180 (18 x 10 Klinikpackung) Tabletten

Polypropylen- oder HDPE-Tablettenbehältnis mit LDPE- oder LDPE/HDPE-Verschluss und Trockenmittel:

Packungsgrößen: 50 und 100 Tabletten

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Actavis Group PTC ehf.
Dalshraun 1
220 Hafnarfjörður
Island

8. ZULASSUNGSNUMMERN

Mirtazapin Actavis 15 mg Schmelztabletten: 1-27161
Mirtazapin Actavis 30 mg Schmelztabletten: 1-27163
Mirtazapin Actavis 45 mg Schmelztabletten: 1-27168

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 04. September 2007

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 19. April 2011

10. STAND DER INFORMATION

04.2023

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.