

### 1. Bezeichnung des Arzneimittels

Mirtazapin STADA® 15 mg Schmelztabletten  
Mirtazapin STADA® 30 mg Schmelztabletten  
Mirtazapin STADA® 45 mg Schmelztabletten

### 2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

#### Mirtazapin STADA® 15 mg

1 Schmelztablette enthält 15 mg Mirtazapin.  
Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung  
1 Schmelztablette enthält 6 mg Aspartam.

#### Mirtazapin STADA® 30 mg

1 Schmelztablette enthält 30 mg Mirtazapin.  
Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung  
1 Schmelztablette enthält 12 mg Aspartam.

#### Mirtazapin STADA® 45 mg

1 Schmelztablette enthält 45 mg Mirtazapin.  
Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung  
1 Schmelztablette enthält 18 mg Aspartam.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

### 3. Darreichungsform

Schmelztablette

#### Mirtazapin STADA® 15 mg

Weiß bis fast weiß, runde bikonvexe Tablette mit der Prägung „M1“.

#### Mirtazapin STADA® 30 mg

Weiß bis fast weiß, runde bikonvexe Tablette mit der Prägung „M2“.

#### Mirtazapin STADA® 45 mg

Weiß bis fast weiß, runde bikonvexe Tablette mit der Prägung „M4“.

### 4. Klinische Angaben

#### 4.1 Anwendungsgebiete

Episoden einer Major Depression.

#### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

##### Dosierung

Um eine exakte Dosierung zu erleichtern, stehen Mirtazapin STADA® Schmelztabletten in 3 Stärken zur Verfügung.

##### Erwachsene

Die Anfangsdosis beträgt vorzugsweise 15 mg oder 30 mg und wird abends eingenommen. Die Erhaltungsdosis liegt in der Regel zwischen 15 mg und 45 mg pro Tag.

##### Besondere Patientengruppen

###### Ältere Patienten

Wie bei Erwachsenen. Änderungen, insbesondere Erhöhungen der Dosis, müssen vorsichtig und unter engmaschiger Überwachung erfolgen.

###### Kinder und Jugendliche unter 18 Jahren

Mirtazapin 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 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).

##### Patienten mit 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).

### Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Die Tablette wird mit trockenen Händen auf die Zunge gelegt, wo sie schnell zergeht. Schmelztabletten sollten mit Wasser eingenommen werden. Die Einnahme kann unabhängig von den Mahlzeiten erfolgen.

Mirtazapin STADA® Schmelztabletten können 1-mal täglich eingenommen werden, da die Halbwertszeit 20–40 Stunden beträgt. Das Arzneimittel sollte vorzugsweise als Einzeldosis unmittelbar vor dem Schlafengehen eingenommen werden. Die Tagesdosis kann jedoch auch auf 2 Einzeldosen verteilt werden, die jeweils am Morgen und vor dem Schlafengehen eingenommen werden. Die größere Dosis sollte abends eingenommen werden.

### Dauer der Anwendung

Die antidepressive Wirkung von Mirtazapin tritt in der Regel nach 1–2-wöchiger Anwendung in Erscheinung. Die Behandlung mit einer ausreichenden Dosierung sollte innerhalb von 2–4 Wochen zu einem klinischen Ansprechen auf die Behandlung führen. Bei unzureichendem Ansprechen auf die Behandlung kann die Dosis bis zur empfohlenen Höchstdosis gesteigert werden. Wenn ein optimaler klinischer Effekt erzielt wird und der Patient symptomfrei ist, sollte die Behandlung für 4–6 Monate fortgesetzt werden, bevor erwogen werden kann, die Therapie ausschleichend zu beenden. Kommt es innerhalb von 2–4 Wochen nicht zu einem klinischen Ansprechen auf die Behandlung mit der höchsten empfohlenen Dosis, sollte die Behandlung schrittweise abgesetzt werden.

Eine ausschleichende Dosierung ist erforderlich, um das Auftreten von Entzugsercheinungen zu vermeiden.

### 4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6 genannten sonstigen Bestandteile,
- gleichzeitige Anwendung von Mirtazapin mit Hemmern der Monoaminoxidase (MAO) (siehe Abschnitt 4.5).

### 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorichtsmaßnahmen für die Anwendung

#### Anwendung bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren

Mirtazapin sollte nicht zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren angewendet werden. Suizidale Verhaltens-

weisen (Suizidversuche und Suizidgedanken) sowie Feindseligkeit (vorwiegend Aggression, 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.

#### 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 Arzneimitteltherapie 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.

#### 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 STADA®

Schmelztabletten unverzüglich beendet werden.

Wenn der Patient aufgrund der Anwendung von Mirtazapin eine dieser Reaktionen entwickelt, darf bei diesem Patienten die Behandlung mit Mirtazapin zu keinem Zeitpunkt erneut begonnen werden.

#### Knochenmarksdepression

Während der Behandlung mit Mirtazapin wurde über Knochenmarksdepression, 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 Differentialblutbild anfertigen.

#### Gelbsucht

Bei Auftreten einer 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 ≤ 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 vorausgegangener Herzinfarkt, bei denen die üblichen Vorsichtsmaß-

nahmen 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 aufgrund 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.

#### Hyponatriämie

Hyponatriämie, wahrscheinlich infolge einer inadäquaten ADH-Sekretion (SIADH), wurde sehr selten bei der Anwendung von Mirtazapin berichtet. Bei Risikopatienten wie älteren Patienten oder Patienten, die gleichzeitig mit Arzneimitteln behandelt werden, 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 (SSRI) 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. Wenn diese Substanzen zusammen mit Mirtazapin angewendet werden, ist Vorsicht geboten und eine intensivere klinische Überwachung nötig. 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

Mirtazapin STADA® Schmelztabletten enthält Aspartam als Quelle für Phenylalanin und kann schädlich sein für Patienten mit Phenylketonurie.

### 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

#### *Pharmakodynamische Wechselwirkungen*

Mirtazapin soll nicht gleichzeitig oder innerhalb von 2 Wochen nach Beendigung einer Behandlung mit MAO-Hemmern eingenommen 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 SSRI die gleichzeitige Anwendung mit anderen serotonergen Wirkstoffen (L-Tryptophan, Triptane, Tramadol, Linezolid, SSRI, Venlafaxin, Lithium und Präparate mit Johanniskraut – Hypericum perforatum) zum Auftreten von Serotonin-assoziierten Wirkungen führen (Serotonin-Syndrom: siehe Abschnitt 4.4). Vorsicht ist geboten und eine engmaschigere klinische Überwachung ist erforderlich, wenn diese Wirkstoffe mit Mirtazapin kombiniert werden.

Mirtazapin kann die sedierenden Wirkungen von Benzodiazepinen und anderen Sedativa (insbesondere die meisten Neuroleptika, Histamin-H1-Rezeptorenblocker, Opioide) verstärken. Wenn diese Arzneimittel zusammen mit Mirtazapin verordnet werden, ist entsprechende Vorsicht geboten, da es zu einer Verstärkung ihrer zentral dämpfenden Nebenwirkungen kommen kann.

Mirtazapin kann die zentral dämpfende Wirkung von Alkohol verstärken und umgekehrt. Die Patienten sollten daher angewiesen werden, alkoholische Getränke zu meiden.

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.

#### 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.

#### 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).

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 STADA® Schmelztabletten nicht

ausgeschlossen werden, wenn man den zugehörigen Wirkmechanismus (Anstieg der Serotonin-Konzentrationen) 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.

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

Mirtazapin hat einen mäßigen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

Mirtazapin kann die Konzentrationsfähigkeit und Aufmerksamkeit, insbesondere zu Behandlungsbeginn, mäßig beeinträchtigen. In jedem Fall 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 von Anzeichen und Symptomen, die mit der Grunderkrankung im Zusammenhang stehen. Daher ist es manchmal schwierig zu beurteilen, welche Symptome durch die Erkrankung selbst und welche auf die Behandlung mit Mirtazapin zurückzuführen sind.

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen, die in randomisierten, Placebo-kontrollierten klinischen Studien bei mehr als 50% der mit Mirtazapin behandelten Patienten auftraten (siehe Tabelle 1), sind Schläfrigkeit, Siedierung, 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.

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).

**Tabelle 1** auf Seite 4 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.

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](http://www.bfarm.de)

anzuzeigen.

#### 4.9 Überdosierung

Bisherige Erfahrungen mit der alleinigen Überdosierung von Mirtazapin haben gezeigt, dass normalerweise nur leichte Symptome auftreten. Es wurde über eine zentralnervöse Dämpfung mit Desorientierung und verlängerter Sedierung berichtet, die mit Tachykardie und leichter Hyper- oder Hypotonie einherging. Es besteht jedoch die Möglichkeit von schweren ausgeprägten Verläufen (einschließlich tödlich verlaufende) bei Dosierungen weit über der therapeutisch üblichen Dosierung, insbesondere bei Mischintoxikationen.

Im Falle einer Überdosierung sollten geeignete symptomatische und unterstützende Behandlungen der Vitalfunktionen eingeleitet werden. Die Gabe von Aktivkohle oder eine Magenspülung sollten ebenfalls erwogen werden.

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)	nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>					Knochenmarkdepression (Granulozytopenie, Agranulozytose, aplastische Anämie, Thrombozytopenie), Eosinophilie
<b>Endokrine Erkrankungen</b>					Inadäquate ADH-Sekretion
<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>	Verstärkter Appetit <sup>1</sup> , Gewichtszunahme				Hyponatriämie
<b>Psychiatrische Erkrankungen</b>		anormale Träume, Verwirrtheit, Angst <sup>2,5</sup> , Schlaflosigkeit <sup>3,5</sup>	Alpträume <sup>2</sup> , Manie, Agitiertheit <sup>2</sup> , Halluzinationen, psychomotorische Unruhe (einschließlich Akathisie und Hyperkinesie)	Aggression	Suizidale Gedanken <sup>6</sup> , suizidales Verhalten <sup>6</sup>
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>	Schläfrigkeit <sup>1,4</sup> , Sedierung <sup>1,4</sup> , Kopfschmerzen <sup>2</sup>	Lethargie <sup>1</sup> , Schwindel, Tremor, Amnesie*	Parästhesie <sup>2</sup> , Restless legs, Synkope	Muskelzuckungen	Krämpfe (Anfälle), Serotonin-Syndrom, orale Parästhesie, Dysarthrie
<b>Gefäßerkrankungen</b>		Orthostatische Hypotonie	Hypotonie <sup>2</sup>		
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>	Trockener Mund	Übelkeit <sup>3</sup> , Diarrhö <sup>2</sup> , Erbrechen <sup>2</sup> , Obstipation <sup>1</sup>	Orale Hypästhesie	Pankreatitis	Ödeme im Mund, vermehrte Speichelproduktion
<b>Leber- und Gallenerkrankungen</b>				Erhöhung der Serum-Transaminasen	
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</b>		Exanthem <sup>2</sup>			Stevens-Johnson-Syndrom, bullöse Dermatitis, Erythema multiforme, toxische epidermale Nekrolyse, Arzneimittelwirkung mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS)
<b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</b>		Arthralgie, Myalgie, Rückenschmerzen <sup>1</sup>			Rhabdomyolyse
<b>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</b>					Harnverhalt
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>		Periphere Ödeme <sup>1</sup> , Erschöpfung			Somnambulismus
<b>Untersuchungen</b>					erhöhte Kreatinkinase

<sup>1</sup> In klinischen Studien traten diese Ereignisse während einer Behandlung mit Mirtazapin statistisch signifikant häufiger auf als mit Placebo.

<sup>2</sup> In klinischen Studien traten diese Ereignisse während einer Behandlung mit Placebo häufiger auf als mit Mirtazapin, jedoch nicht statistisch signifikant häufiger.

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

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

<sup>5</sup> 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.

<sup>6</sup> Fälle von suizidalen Gedanken und suizidalem Verhalten während der Behandlung mit Mirtazapin oder kurze Zeit nach Beendigung der Behandlung wurden berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

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

### 5. Pharmakologische Eigenschaften

#### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Andere Antidepressiva  
ATC-Code: N06AX11

Mirtazapin ist ein präsynaptischer  $\alpha_2$ -Antagonist, der die noradrenerge und serotonerge Neurotransmission im zentralen Nervensystem erhöht. Die serotonerge Wirkung wird spezifisch über 5-HT<sub>1</sub>-Rezeptoren vermittelt, da Mirtazapin 5-HT<sub>2</sub>- und 5-HT<sub>3</sub>-Rezeptoren blockiert. Beide Mirtazapin-Enantiomere sind aktive Substanzen. Das S(+)-Enantiomer blockiert  $\alpha_2$ - und 5-HT<sub>2</sub>-Rezeptoren, das R(-)-Enantiomer 5-HT<sub>3</sub>-Rezeptoren.

Die sedierenden Eigenschaften von Mirtazapin sind auf die H<sub>1</sub>-antagonistische Wirkung zurückzuführen. Mirtazapin besitzt praktisch keine anticholinerge Wirkung und hat in therapeutischen Dosen nahezu keinen Einfluss auf das Herz-Kreislauf-System.

#### Kinder und Jugendliche

Zwei randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte 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 Hypertriglyceridämie (2,9% versus 0%) wurden auch häufig beobachtet.

#### 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

##### Resorption

Nach oraler Anwendung von Mirtazapin Schmelztabletten wird der Wirkstoff Mirtazapin schnell und gut resorbiert (Bioverfügbarkeit ca. 50%), und Plasmaspitzenkonzentration werden nach etwa 2 Stunden erreicht. Nahrungsaufnahme hat keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Mirtazapin.

##### Verteilung

Etwa 85% der Substanz werden an Plasmaproteine gebunden. *Steady-State*-Konzentrationen werden nach 3–4 Tagen erreicht, wonach es zu keiner weiteren Akkumulation der Substanz kommt.

Mirtazapin zeigt im empfohlenen Dosisbereich eine lineare Pharmakokinetik.

##### Biotransformation und Elimination

Die Eliminations-Halbwertszeit beträgt durchschnittlich 20–40 Stunden; gelegentlich wurden auch längere Halbwertszeiten von bis zu 65 Stunden gemessen. Bei jüngeren Männern hingegen wurden kürzere Halbwertszeiten gefunden.

Mirtazapin wird in hohem Maße verstoffwechselt und innerhalb von wenigen Tagen über den Urin und Stuhl ausgeschieden. Die Biotransformation erfolgt hauptsächlich durch Desmethylierung und Oxidation mit anschließender Konjugation. *In vitro*-Studien

an menschlichen Lebermikrosomen zufolge sind die Cytochrom-P450-Enzyme CYP2D6 und CYP1A2 an der Bildung des 8-Hydroxy-Metaboliten von Mirtazapin beteiligt, während das Enzym CYP3A4 für die Bildung der N-Desmethyl- und N-Oxid-Metaboliten verantwortlich zu sein scheint. Der Desmethyl-Metabolit ist pharmakologisch aktiv und zeigt ein ähnliches pharmakokinetisches Profil wie die Muttersubstanz.

#### Spezielle Patientengruppen

Die Clearance von Mirtazapin kann bei Patienten mit Nieren- oder Leberfunktionsstörung verringert sein.

#### 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Kanzerogenität, Genotoxizität oder Reproduktionstoxizität lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

In Studien zur chronischen Toxizität bei Ratten und Hunden und in Studien zur Reproduktionstoxizität bei Ratten und Kaninchen zeigte Mirtazapin keine klinisch relevanten Wirkungen. In Studien zur Reproduktionstoxizität an Ratten und Kaninchen wurden bei hochdosierter Gabe, entsprechend dem 20- und 17-fachen der humantherapeutischen Maximaldosis auf mg/m<sup>2</sup> Basis, keine teratogenen Effekte beobachtet. Es zeigte sich jedoch eine Erhöhung der Verlustrate nach Implantation, eine Verringerung des Geburtsgewichtes und eine verringerte Überlebensrate der Nachkommen in den ersten 3 Tagen der Laktationszeit. Mirtazapin zeigte in einer Reihe von Tests zum Nachweis von Genmutationen sowie Chromosomen- und DNA-Schäden keine genotoxischen Effekte. Tumoren der Schilddrüse, die in Kanzerogenitätsstudien an Ratten gefunden wurden und hepatozelluläre Neoplasien, die in einer Kanzerogenitätsstudie an Mäusen gefunden wurden, wurden als Spezies-spezifische, nicht auf einem genotoxischen Wirkungsmechanismus basierende Befunde eingestuft, die unter Langzeitbehandlung mit hohen Dosen Leberenzym-induzierender Substanzen auftreten.

### 6. Pharmazeutische Angaben

#### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Aspartam, mikrokristalline Cellulose, Croscopovidon, Guar (Ph.Eur.), Hyprolose, schweres basisches Magnesiumcarbonat, Magnesiumstearat (Ph.Eur.), Mannitol (Ph.Eur.), Methionin, Hochdisperses Siliciumdioxid, Orangenaroma.

#### 6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

#### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

#### 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

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

#### 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Perforierter Aluminium/Aluminium-Blistertabletten für die Abgabe von Einzeldosen mit Abziehfolie.

#### Mirtazapin STADA® 15 mg

Originalpackung mit 48 und 96 Schmelztabletten

#### Mirtazapin STADA® 30 mg

Originalpackung mit 18, 48 und 96 Schmelztabletten

#### Mirtazapin STADA® 45 mg

Originalpackung mit 48 und 96 Schmelztabletten

### 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

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

### 7. Inhaber der Zulassung

STADAPHARM GmbH  
Stadastraße 2–18  
61118 Bad Vilbel  
Telefon: 06101 603-0  
Telefax: 06101 603-3888  
Internet: www.stadapharm.de

### 8. Zulassungsnummern

73064.00.00  
73065.00.00  
73066.00.00

### 9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

#### Mirtazapin STADA® 15 mg

Datum der Erteilung der Zulassung:  
08.10.2008

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:  
15.07.2014

#### Mirtazapin STADA® 30 mg und 45 mg

Datum der Erteilung der Zulassung:  
08.10.2008

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:  
07.05.2014

### 10. Stand der Information

Juli 2020

### 11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig

Anforderung an:

Satz-Rechen-Zentrum Berlin

Fachinformationsdienst

Postfach 11 01 71

10831 Berlin