



**1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL**  
Mirtazapin HEXAL 15 mg Schmelztabletten  
Mirtazapin HEXAL 30 mg Schmelztabletten  
Mirtazapin HEXAL 45 mg Schmelztabletten

**2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG**

*Mirtazapin HEXAL 15 mg Schmelztabletten*

Jede Schmelztablette enthält 15 mg Mirtazapin.  
Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:  
Aspartam (E 951) 3 mg  
Sulfite 0,000015 mg

*Mirtazapin HEXAL 30 mg Schmelztabletten*

Jede Schmelztablette enthält 30 mg Mirtazapin.  
Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:  
Aspartam (E 951) 6 mg  
Sulfite 0,00003 mg

*Mirtazapin HEXAL 45 mg Schmelztabletten*

Jede Schmelztablette enthält 45 mg Mirtazapin.  
Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:  
Aspartam (E 951) 9 mg  
Sulfite 0,000045 mg

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

**3. DARREICHUNGSFORM**

Schmelztablette

Weiß bis cremefarbene, runde, flache Tabletten mit abgeschrägtem Rand und beidseitig glatter Oberfläche.

**4. KLINISCHE ANGABEN**

**4.1 Anwendungsgebiete**

Mirtazapin HEXAL ist zur Behandlung depressiver Erkrankungen (Episoden einer Major Depression) bei Erwachsenen 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 sicherzustellen, dass sie symptomfrei sind.

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

Ältere Menschen

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.

Kinder und Jugendliche

Mirtazapin HEXAL sollte bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren nicht angewendet werden, da die Wirksamkeit in 2 klinischen Kurzzeitstudien nicht nachgewiesen wurde (siehe Abschnitt 5.1) und Bedenken hinsichtlich der Sicherheit vorliegen (siehe Abschnitte 4.4, 4.8 und 5.1).

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 HEXAL 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 HEXAL an diese Patientengruppe berücksichtigt werden, insbesondere bei Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz, da Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz nicht untersucht wurden (siehe Abschnitt 4.4).

**Art der Anwendung**

Mirtazapin HEXAL hat eine Eliminationshalbwertszeit von 20-40 Stunden. Mirtazapin HEXAL Schmelztabletten eignen sich daher für die tägliche Einmalgabe. Vorzugsweise sollte die Einnahme als Einmaldosis am Abend vor dem Schlafengehen erfolgen. Mirtazapin HEXAL kann auch aufgeteilt in 2 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, Pfefferminz-Aroma 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 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 placebokontrollierten klinischen Studien zur Anwendung von Antidepressiva bei Erwachsenen mit psychiatrischen Störungen zeigte für Patienten



unter 25 Jahren, die Antidepressiva einnahmen, ein erhöhtes Risiko für suizidales Verhalten im Vergleich zu Placebo. Die 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.

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

#### Knochenmarkdepression

Während der Behandlung mit Mirtazapin wurde über Knochenmarkdepression, insbesondere Granulozytopenie oder Agranulozytose, berichtet. In klinischen Studien mit Mirtazapin wurde in seltenen Fällen über das Auftreten einer reversiblen Agranulozytose berichtet. 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 hirnanorganischem 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 HEXAL 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 sollten engmaschig überwacht werden. Bei Eintreten einer manischen Phase muss Mirtazapin abgesetzt werden.
- Obwohl Mirtazapin HEXAL 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 HEXAL 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, Torsade de pointes, ventrikulärer Tachykardie und plötzlichem Tod wurden nach Zulassung unter der Anwendung von Mirtazapin berichtet. Die meisten dieser Fälle standen im Zusammenhang mit einer Überdosierung oder traten bei Patienten mit anderen Risikofaktoren für eine QT-Verlängerung auf, einschließlich gleichzeitiger Anwendung weiterer Arzneimittel, die das QTc-Intervall verlängern (siehe Abschnitt 4.5 und Abschnitt 4.9). Mirtazapin HEXAL sollte bei Patienten mit bekannter kardiovaskulärer Erkrankung oder einer QT-Verlängerung in der Familienanamnese, sowie bei gleichzeitiger Anwendung von Arzneimitteln, die vermutlich das QTc-Intervall verlängern, nur mit Vorsicht verordnet werden.

#### Hyponatriämie

Hyponatriämie, wahrscheinlich infolge einer unangemessenen antidiuretischen Hormonsekretion (SIADH), wurde sehr selten bei der Anwendung von Mirtazapin berichtet. Bei Risikopatienten wie älteren Patienten oder Patienten, die gleichzeitig mit Arzneimitteln behandelt werden, von denen bekannt ist, dass sie Hyponatriämie verursachen, sollte mit Vorsicht vorgegangen werden.

#### Serotonin-Syndrom

Wechselwirkung mit serotonergen Wirkstoffen: Ein Serotonin-Syndrom kann auftreten, wenn selektive Serotonin-Reuptake-Hemmer (SSRIs) gleichzeitig mit anderen



serotonergen Wirkstoffen angewendet werden (siehe Abschnitt 4.5). Symptome eines Serotonin-Syndroms können Hyperthermie, Rigor, Muskelzuckungen, autonome Instabilität mit möglicherweise schnell fluktuierenden Vitalzeichen, Änderungen im Bewusstseinsstatus einschließlich Verwirrtheit, Reizbarkeit und extreme Agitiertheit fortschreitend zu Delirium und Koma sein. Wenn diese Wirkstoffe in Kombination mit Mirtazapin angewendet werden, ist Vorsicht geboten und eine engere klinische Überwachung ist erforderlich. Beim Auftreten solcher Symptome sollte die Behandlung mit Mirtazapin abgesetzt werden 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 HEXAL allein behandelt werden (siehe Abschnitt 4.8).

#### Ältere Menschen

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

#### Aspartam

Mirtazapin HEXAL enthält Aspartam, eine Quelle für Phenylalanin. Jede Tablette mit 15 mg, 30 mg und 45 mg Mirtazapin entspricht 1,7 mg, 3,4 mg bzw. 5,0 mg Phenylalanin. Für Patienten mit Phenylketonurie kann dies schädlich sein.

#### Sulfite

Dieses Arzneimittel enthält als sonstigen Bestandteil des Pfefferminz-Aromas sehr geringe Mengen von Sulfiten. Diese können in seltenen Fällen schwere Überempfindlichkeitsreaktionen und Bronchospasmen hervorrufen.

### **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

#### *Pharmakodynamische Wechselwirkungen*

- Mirtazapin darf nicht gleichzeitig mit MAO-Hemmern oder bis zu 2 Wochen nach dem Absetzen von MAO-Hemmern angewendet werden. Umgekehrt sollten etwa 2 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, Methyleneblau, SSRI, Venlafaxin, Lithium und Präparate mit Johanniskraut – Hypericum perforatum) zum Auftreten von serotonin-assoziierten Wirkungen führen (Serotonin-

Syndrom: siehe Abschnitt 4.4). Vorsicht ist geboten und eine engmaschigere klinische Überwachung ist erforderlich, wenn diese Wirkstoffe mit Mirtazapin kombiniert werden.

- Mirtazapin kann die sedierenden Eigenschaften von Benzodiazepinen oder anderen Sedativa (insbesondere die meisten Neuroleptika, Histamin-H<sub>1</sub>-Rezeptorenblocker, Opiode) 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 QTc-Intervall verlängern (z. B. einige Antipsychotika und Antibiotika).

#### *Pharmakokinetische Wechselwirkungen*

- Carbamazepin und Phenytoin, CYP 3A4-Induktoren, erhöhen die Clearance von Mirtazapin um etwa das 2-fache 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 CYP 3A4-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 CYP 1A2, CYP 2D6 und CYP 3A4) mit Mirtazapin verabreicht wird, kann die mittlere Plasmakonzentration von Mirtazapin um mehr als 50 % ansteigen. Wenn Mirtazapin gleichzeitig mit

starken CYP 3A4-Hemmstoffen, HIV-Proteasehemmern, Azol-Antimykotika, Erythromycin, Cimetidin oder Nefazodon angewendet wird, ist Vorsicht geboten und die Dosis muss gegebenenfalls verringert werden.

- Wechselwirkungsstudien zeigten keine relevanten pharmakokinetischen Auswirkungen bei einer gleichzeitigen Behandlung mit Mirtazapin und Paroxetin, Amitriptylin, Risperidon oder Lithium.

#### Kinder und Jugendliche

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

### **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

#### Schwangerschaft

Begrenzte Daten 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 potentielle Risiko für Mirtazapin nicht ausgeschlossen werden, wenn man den zugehörigen Wirkmechanismus (Anstieg der Serotonin-Konzentrationen) berücksichtigt.

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 HEXAL 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 HEXAL für die Mutter getroffen werden.



#### Fertilität

Präklinische Studien zur Reproduktionstoxizität zeigten bei Tieren keine Auswirkungen auf die Fertilität.

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

Mirtazapin HEXAL hat einen geringen oder mäßigen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Mirtazapin HEXAL kann die Konzentrationsfähigkeit und Wachsamkeit (insbesondere zu Beginn der Behandlung) beeinträchtigen. In jedem Fall sollten Patienten Arbeiten meiden, die potentiell 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, placebokontrollierten klinischen Studien bei mehr als 5 % der mit Mirtazapin behandelten Patienten auftreten (siehe unten), sind Schläfrigkeit, Sedierung, trockener Mund, Gewichtszunahme, verstärkter Appetit, Schwindel und Erschöpfung.

Alle randomisierten, placebokontrollierten 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, placebokontrollierten klinischen Studien beobachtet wurden, wurde die Häufigkeit „nicht bekannt“ zugeordnet.

Siehe Tabelle 1 auf Seite 5

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). Bei entsprechend sensibilisierten Patienten können durch Pfefferminz-Aroma Überempfindlichkeitsreaktionen (einschließlich Atemnot) ausgelöst werden.

#### 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

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 wurden auch QT-Verlängerungen und Torsade de pointes berichtet.

Im Falle einer Überdosierung sollten geeignete symptomatische und unterstützende Behandlungen der Vitalfunktionen

eingeleitet werden. Es sollte eine EKG-Überwachung durchgeführt werden. Die Gabe von Aktivkohle oder eine Magenspülung sollten ebenfalls erwogen werden.

#### Kinder und Jugendliche

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

### 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

#### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Andere Antidepressiva,  
ATC-Code: N06AX11

#### Wirkmechanismus/pharmakodynamische Wirkungen

Mirtazapin ist ein zentral wirksamer, präsynaptisch angreifender  $\alpha_2$ -Antagonist, der die zentrale noradrenerge und serotonerge Neurotransmission verstärkt. Die Verstärkung der serotonergen Neurotransmission wird spezifisch durch 5-HT<sub>1</sub>-Rezeptoren vermittelt, da 5-HT<sub>2</sub>- und 5-HT<sub>3</sub>-Rezeptoren durch Mirtazapin blockiert werden. Vermutlich tragen beide Enantiomere von Mirtazapin zur antidepressiven Wirkung bei, das S(+)-Enantiomer durch Blockade der  $\alpha_2$ - und 5-HT<sub>2</sub>-Rezeptoren und das R(-)-Enantiomer durch Blockade der 5-HT<sub>3</sub>-Rezeptoren.

#### Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die Histamin-H<sub>1</sub>-antagonistische Wirkung von Mirtazapin steht im Zusammenhang mit seinen sedierenden Eigenschaften. Es besitzt praktisch keine anticholinerge Wirkung und hat in therapeutischen Dosen nur begrenzte Wirkung (z. B. orthostatische Hypotonie) auf das kardiovaskuläre System.

#### Kinder und Jugendliche

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

#### 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

##### Resorption

Nach oraler Gabe von Mirtazapin HEXAL wird der Wirkstoff Mirtazapin rasch und



Mirtazapin HEXAL® 15 mg Schmelztabletten  
Mirtazapin HEXAL® 30 mg Schmelztabletten  
Mirtazapin HEXAL® 45 mg Schmelztabletten

Tabelle 1. Nebenwirkungen von Mirtazapin HEXAL

| Systemorganklasse   | Sehr häufig<br>(≥ 1/10)   | Häufig<br>(≥ 1/100 bis < 1/10)  | Gelegentlich<br>(≥ 1/1.000 bis < 1/100)  | Selten<br>(≥ 1/10.000 bis < 1/1.000)   | Häufigkeit nicht bekannt<br>(Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)   |
|---|---|---|--|--|--|
| <b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>                 |   |   |  |  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Knochenmarkdepression (Granulozytopenie, Agranulozytose, aplastische Anämie, Thrombozytopenie)</li> <li>• Eosinophilie</li> </ul>       |
| <b>Endokrine Erkrankungen</b>                                       |   |   |  |  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Unangemessene antidiuretische Hormonsekretion</li> </ul>  |
| <b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>                        | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Gewichtszunahme<sup>1</sup></li> <li>• Verstärkter Appetit<sup>1</sup></li> </ul>                                |   |  |  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hyponatriämie</li> </ul>  |
| <b>Psychiatrische Erkrankungen</b>                                  |   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anormale Träume</li> <li>• Verwirrtheit</li> <li>• Angst<sup>2, 5</sup></li> <li>• Schlaflosigkeit<sup>3, 5</sup></li> </ul>       | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Alpträume<sup>2</sup></li> <li>• Manie</li> <li>• Agitiertheit<sup>2</sup></li> <li>• Halluzinationen</li> <li>• Psychomotorische Unruhe (einschließlich Akathisie und Hyperkinesie)</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Aggression</li> </ul>                       | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Suizidale Gedanken<sup>6</sup></li> <li>• Suizidales Verhalten<sup>6</sup></li> </ul>   |
| <b>Erkrankungen des Nervensystems</b>                               | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Schläfrigkeit<sup>1, 4</sup></li> <li>• Sedierung<sup>1, 4</sup></li> <li>• Kopfschmerzen<sup>2</sup></li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Lethargie<sup>1</sup></li> <li>• Schwindel</li> <li>• Tremor</li> </ul>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Parästhesie<sup>2</sup></li> <li>• Restless legs</li> <li>• Synkope</li> </ul>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Muskelzuckungen</li> </ul>                  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Krämpfe (Anfälle)</li> <li>• Serotonin-Syndrom</li> <li>• Orale Parästhesie</li> <li>• Dysarthrie</li> </ul>                            |
| <b>Gefäßerkrankungen</b>  |   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Orthostatische Hypotonie</li> </ul>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hypotonie<sup>2</sup></li> </ul>  |  |  |
| <b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>                      | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Trockener Mund</li> </ul>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Übelkeit<sup>3</sup></li> <li>• Diarrhö<sup>2</sup></li> <li>• Erbrechen<sup>2</sup></li> <li>• Obstipation<sup>1</sup></li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Orale Hypästhesie</li> </ul>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pankreatitis</li> </ul>                     | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ödeme im Mund</li> <li>• gesteigerter Speichelfluss</li> </ul>  |
| <b>Leber- und Gallenerkrankungen</b>                                |   |   |  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Erhöhung der Serum-Transaminasen</li> </ul> |  |
| <b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</b>           |   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Exanthem<sup>2</sup></li> </ul>  |  |  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Stevens-Johnson-Syndrom</li> <li>• Bullöse Dermatitis</li> <li>• Erythema multiforme</li> <li>• Toxisch epidermale Nekrolyse</li> </ul> |
| <b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</b>       |   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Arthralgie</li> <li>• Myalgie</li> <li>• Rückenschmerzen<sup>1</sup></li> </ul>  |  |  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Rhabdomyolyse</li> </ul>  |
| <b>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</b>                         |   |   |  |  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Harnverhalt</li> </ul>  |
| <b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b> |   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Periphere Ödeme<sup>1</sup></li> <li>• Erschöpfung</li> </ul>  |  |  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Somnambulismus</li> <li>• Generalisiertes Ödem</li> <li>• Lokalisiertes Ödem</li> </ul>   |
| <b>Untersuchungen</b>   |   |   |  |  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anstieg der Kreatinkinase</li> </ul>  |

<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 oder suizidalem Verhalten während der Therapie mit Mirtazapin oder kurze Zeit nach Beendigung der Behandlung sind berichtet worden (siehe Abschnitt 4.4).



gut aufgenommen (Bioverfügbarkeit ≈ 50 %), maximale Plasmaspiegel werden nach etwa 2 Stunden erreicht. Gleichzeitige Nahrungsaufnahme hat keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Mirtazapin.

Verteilung

Die Plasmaproteinbindung von Mirtazapin beträgt etwa 85 %.

Biotransformation

Die Biotransformation erfolgt hauptsächlich über Demethylierung und Oxidation, gefolgt von einer Konjugation. *In-vitro*-Daten mit menschlichen Lebermikrosomen weisen darauf hin, dass die Cytochrom-P450-Enzyme CYP2D6 und CYP1A2 an der Bildung des 8-Hydroxy-Metaboliten von Mirtazapin beteiligt sind 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 Patientengruppe

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, Karzinogenität oder Gentoxizität, Reproduktions- und Entwicklungstoxizität und zum kanzerogenen Potential lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

In Studien zur Reproduktionstoxizität an Ratten und Kaninchen wurden keine teratogenen Effekte beobachtet. Bei einer systemischen Exposition, die dem 2-fachen 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 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 leberenzym-induzierender Substanzen auftreten.

**6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

**6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

- Mannitol (Ph.Eur.) (E421)
- Povidon K30
- Crospovidon
- Hochdisperses Siliciumdioxid
- Aspartam (E951)
- Calciumstearat (Ph.Eur.)
- Orangen-Aroma (enthält Maltodextrin, natürliche und künstliche Aromastoffe, all-rac-alpha-Tocopherol)
- Pfefferminz-Aroma (enthält Maltodextrin, natürliche Aromastoffe, Dextrin, Sulfite)

**6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend.

**6.3 Dauer der Haltbarkeit**

3 Jahre

**6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Nicht über 30 °C lagern.  
In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

**6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

*Mirtazapin HEXAL 15 mg Schmelztabletten:*

Aluminium/Aluminium-Blisterpackungen mit 6, 18, 20, 48 oder 96 Schmelztabletten

*Mirtazapin HEXAL 30 mg/45 mg Schmelztabletten:*

Aluminium/Aluminium-Blisterpackungen mit 18, 20, 48 oder 96 Schmelztabletten

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

**6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung**

Keine besonderen Anforderungen.

**7. INHABER DER ZULASSUNG**

Hexal AG  
Industriestraße 25  
83607 Holzkirchen

Telefon: (08024) 908-0  
Telefax: (08024) 908-1290  
E-Mail: medwiss@hexal.com

**8. ZULASSUNGSNUMMERN**

64448.00.00  
64449.00.00  
64450.00.00

**9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNGEN/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNGEN**

*Datum der Erteilung der Zulassung*  
24.04.2007

*Datum der letzten Verlängerung der Zulassung*  
20.09.2010

**10. STAND DER INFORMATION**

Februar 2015

**11. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig