

FACHINFORMATION

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Mirtazapin AmaroX 15 mg Filmtabletten
Mirtazapin AmaroX 30 mg Filmtabletten
Mirtazapin AmaroX 45 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Mirtazapin AmaroX 15 mg Filmtabletten
Jede Filmtablette enthält 15 mg Mirtazapin.

Mirtazapin AmaroX 30 mg Filmtabletten
Jede Filmtablette enthält 30 mg Mirtazapin.

Mirtazapin AmaroX 45 mg Filmtabletten
Jede Filmtablette enthält 45 mg Mirtazapin.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Mirtazapin AmaroX 15 mg Filmtabletten
Jede Filmtablette enthält 107,233 mg Lactose (als Monohydrat).

Mirtazapin AmaroX 30 mg Filmtabletten
Jede Filmtablette enthält 214,466 mg Lactose (als Monohydrat).

Mirtazapin AmaroX 45 mg Filmtabletten
Jede Filmtablette enthält 321,699 mg Lactose (als Monohydrat).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

Mirtazapin AmaroX 15 mg Filmtabletten
Gelbe, ovale, bikonvexe Filmtabletten mit den ungefähren Abmessungen 9,50 mm x 5,60 mm und der Prägung „MH“ auf der einen Seite und „1“ und „5“, getrennt durch eine Bruchkerbe auf der anderen Seite.
Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

Mirtazapin AmaroX 30 mg Filmtabletten
Rotbraune, ovale, bikonvexe Filmtabletten mit den ungefähren Abmessungen 12,60 mm x 7,40 mm und der Prägung „MH“ auf der einen Seite und „3“ und „0“, getrennt durch eine Bruchkerbe auf der anderen Seite.
Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

Mirtazapin AmaroX 45 mg Filmtabletten
Weiße, ovale, bikonvexe Filmtabletten mit den ungefähren Abmessungen 14,10 mm x 8,25 mm und der Prägung „MH“ auf der einen Seite und „45“ auf der anderen Seite.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Mirtazapin Amarox wird angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung depressiver Erkrankungen (Episoden einer Major Depression).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Erwachsene

Die wirksame Tagesdosis beträgt in der Regel zwischen 15 und 45 mg; die Anfangsdosis beträgt 15 oder 30 mg.

Die Wirkung von Mirtazapin tritt im Allgemeinen nach einer Therapiedauer von 1-2 Wochen ein. Bei einer ausreichenden Dosierung sollte sich innerhalb von 2-4 Wochen ein Therapieerfolg einstellen. Erweist sich die Wirkung als unzureichend, so kann die Dosis bis zur Höchstdosis gesteigert werden. Die Behandlung sollte abgebrochen werden, wenn sich innerhalb weiterer 2-4 Wochen kein Therapieerfolg einstellt.

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

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).

Besondere Patientengruppen

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 Amarox 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 Amarox 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 AmaroX 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 bestehen (siehe Abschnitte 4.4, 4.8 und 5.1).

Art der Anwendung

Mirtazapin AmaroX ist zum Einnehmen

Die Tabletten sollten mit Flüssigkeit eingenommen und unzerkaut geschluckt werden.

4.3 Gegenanzeigen

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

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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.

Angesichts des Suizidrisikos, insbesondere zu Beginn der Behandlung, sollte dem Patienten nur die kleinste Menge Mirtazapin AmaroX Filmtabletten ausgehändigt werden, die mit einem guten Patientenmanagement vereinbar ist, um das Risiko einer Überdosierung zu verringern.

Knochenmarkdepression

Während der Behandlung mit Mirtazapin wurde über Knochenmarkdepression, insbesondere Granulozytopenie oder Agranulozytose, berichtet. In klinischen Studien mit Mirtazapin wurde in seltenen Fällen über das Auftreten einer reversiblen Agranulozytose berichtet. Nach der Markteinführung von Mirtazapin wurden sehr seltene 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 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.

Erkrankungen die eine Überwachung erfordern

Eine sorgfältige Dosierung sowie eine regelmäßige und engmaschige Überwachung sind notwendig bei Patienten mit

- Epilepsie und hirnorganischem Psychosyndrom: Obwohl die klinische Erfahrung darauf hindeutet, dass epileptische Anfälle unter der Behandlung mit Mirtazapin nur selten auftreten, sollte Mirtazapin Amarox bei Patienten, bei denen in der Vergangenheit Anfälle aufgetreten sind, nur vorsichtig angewendet werden. Die Behandlung muss abgebrochen werden, wenn bei einem Patienten Anfälle auftreten oder die Anfallshäufigkeit ansteigt.
- Leberinsuffizienz: Nach Einnahme einer 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 Einnahme einer 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.

Folgendes sollte 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. Auch wenn diese als Absetzsymptome gemeldet wurden, sollte beachtet werden, dass diese Symptome auch im Zusammenhang mit der Grunderkrankung stehen könnten. Wie in Abschnitt 4.2 empfohlen, sollte Mirtazapin schrittweise abgesetzt werden.
- Vorsicht ist bei Patienten mit Miktionsstörungen, wie z. B. Prostatahypertrophie, und bei Patienten mit akutem Engwinkelglaukom und erhöhtem Augeninnendruck erforderlich (obwohl Probleme auf Grund der sehr schwachen anticholinergen Aktivität von Mirtazapin unwahrscheinlich sind).
- Akathisie/psychomotorische Unruhe: Die Anwendung von Antidepressiva war assoziiert 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 Amarox 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, mit Vorsicht verordnet werden.

Schwere Nebenwirkungen an der Haut

Im Zusammenhang mit Mirtazapin-Behandlungen wurde über schwere Hautreaktionen (SCAR), 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, berichtet.

Wenn Anzeichen und Symptome, die auf diese Reaktionen hinweisen, auftreten, muss die Behandlung mit Mirtazapin Amarox unverzüglich beendet werden.

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

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-Wiederaufnahmehemmer (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 Wirkstoffe mit Mirtazapin kombiniert werden, ist Vorsicht geboten und eine engmaschigere klinische Überwachung ist erforderlich. Wenn solche Ereignisse eintreten, ist die Behandlung mit Mirtazapin abzubrechen und eine unterstützende symptomatische Behandlung einzuleiten. Aus Erfahrungen nach der Markteinführung scheint es, dass ein Serotonin-Syndrom sehr selten bei Patienten auftritt, die mit Mirtazapin allein behandelt werden (siehe Abschnitt 4.8).

Ältere Patienten

Ältere Patienten reagieren häufig empfindlicher, insbesondere hinsichtlich der Nebenwirkungen von Antidepressiva. In klinischen Studien mit Mirtazapin wurden Nebenwirkungen bei älteren Patienten nicht häufiger berichtet als in anderen Altersgruppen.

Lactose

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

Anwendung bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren

Mirtazapin Amarox 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.

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 SSRI die gleichzeitige Anwendung mit anderen serotonergen Wirkstoffen (L-Tryptophan, Triptane, Tramadol, Linezolid, Methylenblau, 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-H1-Rezeptorenblocker, Opioide) verstärken. Die gleichzeitige Anwendung dieser Arzneimittel mit Mirtazapin sollte 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 einmal täglich 30 mg 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, wenn eine gleichzeitige Behandlung mit Warfarin und Mirtazapin erfolgt.
- Das Risiko einer QT-Verlängerung und/oder ventrikulärer Arrhythmien (z. B. Torsade de pointes) kann erhöht sein, wenn gleichzeitig Arzneimittel angewendet werden, die das QTc-Intervall verlängern (z. B. einige Antipsychotika und Antibiotika).

Pharmakokinetische Wechselwirkungen

- Carbamazepin und Phenytoin, CYP3A4-Induktoren, erhöhten die Clearance von Mirtazapin um etwa das Zweifache mit der Folge einer Abnahme der durchschnittlichen Plasmakonzentration von Mirtazapin um 60 % bzw. 45 %. Wenn Carbamazepin oder irgendein anderer Induktor des hepatischen Metabolismus (wie z. B. Rifampicin) zur Behandlung mit Mirtazapin hinzugefügt wird, muss die Mirtazapin-Dosis gegebenenfalls erhöht werden. Wenn die gleichzeitige Behandlung mit einem solchen Arzneimittel beendet wird, muss die Mirtazapin-Dosis gegebenenfalls verringert werden.
- Die gleichzeitige Anwendung des starken CYP3A4-Hemmers Ketoconazol führte zu einer Erhöhung der maximalen Plasmaspiegel und der AUC von Mirtazapin um etwa 40 % bzw. 50 %.
- Wenn Cimetidin (ein schwacher Hemmer von CYP1A2, CYP2D6 und CYP3A4) zusammen mit Mirtazapin angewendet wird, kann die mittlere Plasmakonzentration von Mirtazapin um mehr als 50 % ansteigen. Wenn Mirtazapin gleichzeitig mit starken CYP3A4-Hemmern, HIV-Proteasehemmern, Azol-Antimykotika, Erythromycin, Cimetidin oder Nefazodon angewendet wird, ist Vorsicht geboten und die Dosis muss gegebenenfalls verringert werden.
- Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen 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 angeborene Fehlbildungen schließen. Tierexperimentelle Studien haben keine teratogenen Wirkungen 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-Wiederaufnahmehemmern (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 nicht ausgeschlossen werden, wenn man den zugehörigen Wirkmechanismus (Anstieg der Serotonin-Konzentrationen) berücksichtigt. Bei der Anwendung in der Schwangerschaft ist Vorsicht geboten. Wenn Mirtazapin Amarox bis zur Geburt oder 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 ausgeschieden wird. Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen fortzusetzen/zu unterbrechen ist oder ob die Behandlung mit Mirtazapin Amarox fortgesetzt werden soll / die Behandlung mit Mirtazapin Amarox zu unterbrechen ist. Dabei soll sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau berücksichtigt werden.

Fertilität

Tierexperimentelle präklinische Studien zur Reproduktionstoxizität zeigten keine Auswirkungen auf die Fertilität.

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

Mirtazapin Amarox hat einen geringen oder mäßigen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Mirtazapin Amarox kann die Konzentrationsfähigkeit und Wachsamkeit (insbesondere zu Beginn der Behandlung) beeinträchtigen. Sofern Patienten hiervon betroffen sind, sollten sie Arbeiten meiden, die potenziell gefährlich sind und 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 resultieren.

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

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

Es wurde über schwere Hautreaktionen (SCAR), 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 der unerwünschten Arzneimittelwirkungen

Alle randomisierten, placebokontrollierten klinischen Studien an Patienten (die neben Episoden einer Major Depression auch andere Indikationen einschlossen) wurden hinsichtlich Nebenwirkungen von Mirtazapin ausgewertet. Die Meta-Analyse umfasste 20 Studien mit einer geplanten Behandlungsdauer von bis zu 12 Wochen mit 1 501 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 Studien gemeldet wurden. Nebenwirkungen, die nur aus Spontanberichten stammen und nicht in randomisierten, placebokontrollierten klinischen Studien beobachtet wurden, wurde die Häufigkeit „nicht bekannt“ zugeordnet.

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)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems					• Knochenmark-depression (Granulozytopenie, Agranulozytose, aplastische Anämie, Thrombozytopenie) • Eosinophilie
Endokrine Erkrankungen					• Inadäquate ADH-Sekretion • Hyperprolaktinämie (und die damit verbundenen Symptome Galaktorrhoe und Gynäkomastie)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	• Gewichtszunahme¹ • Verstärkter Appetit¹				• Hyponatriämie

Psychiatrische Erkrankungen		• Anormale Träume • Verwirrtheit • Angst^{2,5} • Schlaflosigkeit^{3,5}	• Alpträume² • Manie • Agitiertheit² • Halluzinationen • Psychomotorische Unruhe (einschließlich Akathisie und Hyperkinesie)	• Aggressivität	• Suizidale Gedanken⁶ • Suizidales Verhalten⁶ • Schlafwandeln
Erkrankungen des Nervensystems	• Schläfrigkeit^{1,4} • Sedierung^{1,4} • Kopfschmerzen²	• Lethargie¹ • Schwindel • Tremor • Amnesie⁷	• Parästhesie² • Restless Legs • Synkope	• Muskelzuckungen	• Krämpfe (Anfälle) • Serotonin-Syndrom • Orale Parästhesie • Dysarthrie
Gefäßerkrankungen		• Orthostatische Hypotonie	• Hypotonie²		
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	• Trockener Mund	• Übelkeit³ • Diarrhoe² • Erbrechen² • Obstipation¹	• Orale Hypästhesie	• Pankreatitis	• Ödeme im Mund • Vermehrter Speichelfluss
Leber- und Gallenerkrankungen				• Erhöhung der Serum-Transaminasen	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes		• Exanthem²			• Stevens-Johnson-Syndrom • Bullöse Dermatitis • Erythema multiforme • Toxisch epidermale Nekrolyse • Arzneimittelwirkung mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen		• Arthralgie • Myalgie • Rückenschmerzen¹			• Rhabdomyolyse
Erkrankungen der Nieren und Harnwege					• Harnverhalt
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse					• Priapismus
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		• Periphere Ödeme¹ • Fatigue			• Generalisiertes Ödem • Lokalisiertes Ödem
Untersuchungen					• Erhöhte Kreatinkinase

- ¹ In klinischen Studien traten diese Ereignisse während einer Behandlung mit Mirtazapin statistisch signifikant häufiger auf als mit Placebo.
- ² In klinischen Studien traten diese Ereignisse während einer Behandlung mit Placebo häufiger auf als mit Mirtazapin, jedoch nicht statistisch signifikant häufiger.
- ³ In klinischen Studien traten diese Ereignisse während einer Behandlung mit Placebo statistisch signifikant häufiger auf als mit Mirtazapin.
- ⁴ Anmerkung: Eine Verringerung der Dosis hat in der Regel keine geringere Schläfrigkeit/Sedierung zur Folge, gefährdet aber die antidepressive Wirkung.
- ⁵ Während der Behandlung mit Antidepressiva können generell Angst und Schlaflosigkeit (die auch Symptome einer Depression sein können) auftreten oder sich verstärken. Unter der Behandlung mit Mirtazapin wurde über das Auftreten oder die Verstärkung von Angst und Schlaflosigkeit berichtet.
- ⁶ Fälle von suizidalen Gedanken und suizidalem Verhalten während der Behandlung mit Mirtazapin oder kurze Zeit nach Beendigung der Behandlung sind berichtet worden (siehe Abschnitt 4.4).
- ⁷ In den meisten Fällen erholten sich die Patienten nach Absetzen von Mirtazapin.

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 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 dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: 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, zusammen 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: Nervensystem, 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 begrenzte Wirkungen (z. B. orthostatische Hypotonie) auf das kardiovaskuläre System.

Der Einfluss von Mirtazapin auf das QTc-Intervall wurde in einer randomisierten, placebo- und Moxifloxacin-kontrollierten klinischen Studie mit 54 gesunden Probanden untersucht, in der eine reguläre Dosis von 45 mg sowie eine höhere als die therapeutisch empfohlene Dosis von 75 mg Mirtazapin angewendet wurde. Eine lineare E_{max}-Modellierung ließ darauf schließen, dass die Verlängerung des QTc-Intervalls unterhalb der Schwelle einer klinisch relevanten Verlängerung blieb (siehe Abschnitt 4.4).

Kinder und Jugendliche

Zwei randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studien an Kindern zwischen 7 und 18 Jahren mit einer depressiven Erkrankung (Episoden einer Major Depression) (n = 259), in denen in den ersten vier Wochen eine flexible Dosis (15-45 mg Mirtazapin) und in den darauffolgenden vier Wochen eine feste Dosis (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 ebenfalls häufig beobachtet.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Nach oraler Gabe wird Mirtazapin rasch und gut aufgenommen (Bioverfügbarkeit $\approx 50\%$), maximale Plasmaspiegel werden nach etwa zwei Stunden erreicht. 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 Pharmakokinetik.

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, Reproduktions- und Entwicklungstoxizität, Genotoxizität, 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 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 Säuugezeit. In einer Reihe von Tests zum Nachweis von Genmutationen sowie von Chromosomen- und DNA-Schädigungen zeigte Mirtazapin keine genotoxischen Effekte. Tumoren, die in einer Kanzerogenitätsstudien bei Ratten (Schilddrüse) und in einer Kanzerogenitätsstudien bei 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

Tablettenkern:

Lactose-Monohydrat

Maisstärke

Hypromellose

Hochdisperses Siliciumdioxid

Magnesiumstearat (Ph.Eur.) [pflanzlich]

Filmüberzug:

Hypromellose

Macrogol 8000

Titandioxid (E 171)

Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E 172) (*nur Mirtazapin AmaroX 15 mg und 30 mg Filmtabletten*)

Eisen(III)-oxid (E 172) (*nur Mirtazapin AmaroX 30 mg Filmtabletten*)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Weiß, undurchsichtige PVC//Al-Blisterpackungen mit 20, 30, 50, 56, 60, 100 und 500 Filmtabletten.
Flasche (HDPE) mit Schraubdeckel (Polypropylen) mit 250 Filmtabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Amarox Pharma GmbH
Hans-Stießberger-Str. 2 a
85540 Haar
Deutschland

8. ZULASSUNGSNUMMERN

7008308.00.00
7008309.00.00
7008310.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

25. Januar 2024

10. STAND DER INFORMATION

09/2024

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig