



## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

REMERGIL® 15 mg/ml Lösung zum Einnehmen

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 ml REMERGIL Lösung zum Einnehmen enthält 15 mg Mirtazapin.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

1 ml REMERGIL Lösung zum Einnehmen enthält 700 mg Maltitol-Lösung.

REMERGIL Lösung zum Einnehmen enthält 0,3 % V/V Ethanol.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Lösung zum Einnehmen.

Klare, farblose bis blassgelbe wässrige Lösung mit einem charakteristischen Zitronen-Orangen-Geruch.

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

REMERGIL 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 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 REMERGIL 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 REMERGIL 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**

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

Die Lösung muss in einem Glas mit etwas Wasser eingenommen werden.

**Vorbereitung der Flasche**

**Entfernen des Schraubdeckels von der Flasche**

Der Deckel muss nach unten gedrückt und gleichzeitig gegen den Uhrzeigersinn gedreht werden. Zunächst wird der Siegelverschluss an der Kappe brechen; durch weiteres Drücken und Drehen lässt sich dann die Kappe abschrauben. Dieses Vorgehen ist in Symbolen auf dem Schraubdeckel dargestellt.

**Anbringen der Dosierpumpe auf der Flasche**

Nach Entnahme aus dem Kunststoffbeutel muss die Pumpe auf die Flasche gesetzt werden, wobei das Kunststoffröhrchen vorsichtig in die Flaschenöffnung einzuführen ist. Die Pumpe muss auf die Flasche gedrückt und festgeschraubt werden, bis sie fest auf der Flasche sitzt. Nach einem Klick sollte die Pumpe ein letztes Mal festgezogen werden, um sicherzugehen, dass sie fest angeschraubt ist.

**Verwenden der Dosierpumpe zur Entnahme der Lösung zum Einnehmen**

Der Dosierkopf hat zwei Stellungen und kann leicht gedreht werden – gegen den Uhrzeigersinn (entsicherte Position) und im Uhrzeigersinn (gesicherte Position). In der gesicherten Position kann der Dosierkopf nicht nach unten gedrückt und keine Lösung zum Einnehmen entnommen werden. Die Lösung zum Einnehmen kann in der entsicherten Position entnommen werden. Hierzu muss der Dosierkopf so lange gegen den Uhrzeigersinn gedreht werden, bis er sich nicht weiterdrehen lässt (etwa eine Vierteldrehung); die Pumpe ist damit bereit zum Gebrauch.

**Dosierung der Lösung zum Einnehmen**

**Vorbereiten der Dosierpumpe**

Beim ersten Drücken wird die Pumpe nicht die richtige Menge an Lösung zum Einnehmen

abgeben. Deshalb muss die Pumpe vorbereitet (justiert) werden, indem der Dosierkopf dreimal hintereinander vollständig heruntergedrückt wird; die abgegebene Lösung zum Einnehmen wird verworfen. Danach wird die Pumpe die korrekte Dosis abgeben (1 ml enthält 15 mg des Wirkstoffs Mirtazapin).

**Dosieren mit der Dosierpumpe**

Die Flasche muss auf eine ebene Fläche wie zum Beispiel eine Tischplatte gestellt werden. Ein Glas mit etwas Wasser wird unter die Öffnung des Dosierkopfes gehalten, und der Dosierkopf muss kräftig, aber ruhig und gleichmäßig (nicht zu langsam) bis zum Anschlag heruntergedrückt werden. Der Dosierkopf kann dann losgelassen werden, und die Pumpe ist bereit für die nächste Dosis.

### 4.3 Gegenanzeigen

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

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

### 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

**Kinder und Jugendliche**

REMERGIL sollte nicht zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren angewendet werden. Suizidale Verhaltensweisen (Suizidversuch und Suizidgedanken) sowie Feindseligkeit (vorwiegend Aggressivität, oppositionelles Verhalten und Wut) wurden in klinischen Studien häufiger bei mit Antidepressiva behandelten Kindern und Jugendlichen beobachtet, als bei Kindern und Jugendlichen, die mit Placebo behandelt wurden. Sollte auf Grund klinischer Notwendigkeit dennoch die Entscheidung für eine Behandlung getroffen werden, ist der Patient im Hinblick auf das Auftreten suizidaler Symptome sorgfältig zu überwachen. Darüber hinaus fehlen Langzeitdaten zur Sicherheit bei Kindern und Jugendlichen in Bezug auf Wachstum, Reifung und kognitive Entwicklung sowie Verhaltensentwicklung.

**Suizid/Suizidgedanken oder klinische Verschlechterung**

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

Bei Patienten mit suizidalem Verhalten in der Anamnese oder solchen, die vor der Therapie ausgeprägte Suizidabsichten hatten, ist das Risiko für die Auslösung von Suizidgedanken oder -versuchen erhöht. Sie sollten daher während der Behandlung besonders sorgfältig überwacht werden. Eine Meta-Analyse von Placebo-kontrollierten klini-

schen Studien zur Anwendung von Antidepressiva bei Erwachsenen mit psychiatrischen Störungen zeigte für Patienten unter 25 Jahren, die Antidepressiva einnahmen, ein erhöhtes Risiko für suizidales Verhalten im Vergleich zu Placebo.

Die Behandlung mit Antidepressiva sollte mit einer engmaschigen Überwachung der Patienten, vor allem der Patienten mit hohem Suizidrisiko, insbesondere zu Beginn der Behandlung und nach Dosisanpassungen, einhergehen. Patienten (und deren Betreuer) sind auf die Notwendigkeit einer Überwachung hinsichtlich jeder klinischen Verschlechterung, des Auftretens von suizidalem Verhalten oder Suizidgedanken und ungewöhnlicher Verhaltensänderungen hinzuweisen. Sie sollten unverzüglich medizinischen Rat einholen, wenn derartige Symptome auftreten.

Auf Grund der Möglichkeit eines Suizids soll dem Patienten insbesondere zu Beginn der Behandlung nur die kleinste Menge an REMERGIL Lösung zum Einnehmen ausgehändigt werden, die mit einem guten Patientenmanagement konsistent ist, um das Risiko einer Überdosierung zu verringern.

#### Knochenmarkdepression

Während der Behandlung mit REMERGIL wurde über Knochenmarkdepression, insbesondere Granulozytopenie oder Agranulozytose, berichtet. In klinischen Studien mit REMERGIL wurde in seltenen Fällen über das Auftreten einer reversiblen Agranulozytose berichtet. Nach der Markteinführung von REMERGIL 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 REMERGIL 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 REMERGIL nicht zu einer Abhängigkeit führt, haben Erfahrungen nach der Markteinführung gezeigt, dass plötzliches Absetzen nach längerer Behandlung manchmal zu Absetzsymptomen führen kann. Die meisten Absetzsymptome sind leicht und selbstlimitierend. Von den verschiedenartigen Absetzsymptomen wurde am häufigsten über Schwindel, Agitiertheit, Angst, Kopfschmerzen und Übelkeit berichtet. Obwohl diese als Absetzsymptome gemeldet wurden, sollte beachtet werden, dass diese Symptome auch im Zusammenhang mit der Grunderkrankung stehen könnten. Wie in Abschnitt 4.2 empfohlen, sollte Mirtazapin schrittweise abgesetzt werden.
- Besondere Vorsicht ist bei Patienten mit Miktionsstörungen, wie z. B. Prostatahypertrophie, und bei Patienten mit akutem Engwinkelglaukom und erhöhtem Augeninnendruck erforderlich (obwohl Probleme auf Grund der sehr schwachen anticholinergen Aktivität von REMERGIL unwahrscheinlich sind).
- Akathisie/psychomotorische Unruhe: Die Anwendung von Antidepressiva war verbunden mit dem Auftreten einer Akathisie, charakterisiert durch subjektiv unangenehme oder als quälend erlebte Unru-

he 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). REMERGIL 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 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 (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 mit Mirtazapin kombiniert werden, wird zur Vorsicht geraten und eine engmaschige klinische Überwachung ist erforderlich. Die Behandlung mit Mirtazapin sollte abgesetzt und eine supportive symptomatische Behandlung sollte eingeleitet werden, wenn es zu derartigen Ereignissen kommt. 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 REMERGIL war die Nebenwirkungsrate bei älteren Patienten im Vergleich zu anderen Altersgruppen nicht erhöht.

#### Maltitol-Lösung

Dieses Arzneimittel enthält Maltitol-Lösung. Patienten mit der seltenen hereditären Fructose-Intoleranz sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

#### Ethanol

Dieses Arzneimittel enthält geringe Mengen Ethanol von weniger als 100 mg pro Tagesdosis.

#### Wechsel von Tabletten auf die Lösung zum Einnehmen

Es bestehen leichte pharmakokinetische Unterschiede zwischen der Lösung zum Einnehmen und den Tabletten. Auch wenn diese Unterschiede wahrscheinlich nicht klinisch relevant sind, ist beim Wechsel von Tabletten auf die Lösung zum Einnehmen Vorsicht geboten.

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

#### *Pharmakodynamische Wechselwirkungen*

- Mirtazapin darf nicht gleichzeitig mit MAO-Hemmern oder bis zu zwei Wochen nach dem Absetzen von MAO-Hemmern angewendet werden. Umgekehrt sollten etwa zwei Wochen vergehen, bevor Patienten, die mit Mirtazapin behandelt wurden, mit MAO-Hemmern behandelt werden (siehe Abschnitt 4.3). Weiterhin kann wie bei SSRIs die gleichzeitige Anwendung mit anderen serotonergen Wirkstoffen (L-Tryptophan, Triptane, Tramadol, Linezolid, Methylenblau, SSRIs, Venlafaxin, Lithium und Präparate mit Johanniskraut – *Hypericum perforatum*) zum Auftreten von Serotonin-assoziierten Wirkungen führen (Serotonin-Syndrom: siehe Abschnitt 4.4). Vorsicht ist geboten und eine engmaschigere klinische Überwachung ist erforderlich, wenn diese Wirkstoffe mit Mirtazapin kombiniert werden.
- Mirtazapin kann die sedierenden Eigenschaften von Benzodiazepinen oder anderen Sedativa (insbesondere die meisten Neuroleptika, Histamin-H1-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, CYP3A4-Induktoren, erhöhen die Clearance von Mirtazapin um etwa das Zweifache mit

der Folge einer Erniedrigung der durchschnittlichen Plasmakonzentration von Mirtazapin um 60 % bzw. 45 %. Wenn Carbamazepin oder irgendein anderer Induktor des hepatischen Metabolismus (wie z.B. Rifampicin) während der Behandlung mit Mirtazapin hinzugenommen wird, muss die Mirtazapin-Dosis gegebenenfalls erhöht werden. Wenn die gleichzeitige Behandlung mit einem solchen Arzneimittel beendet wird, muss die Mirtazapin-Dosis gegebenenfalls verringert werden.

- Die gleichzeitige Verabreichung des starken CYP3A4-Hemmstoffs Ketoconazol führte zu einer Erhöhung der maximalen Plasmaspiegel und der AUC von Mirtazapin um etwa 40 % bzw. 50 %.
- Wenn Cimetidin (ein schwacher Hemmstoff von CYP1A2, CYP2D6 und CYP3A4) mit Mirtazapin verabreicht wird, kann die mittlere Plasmakonzentration von Mirtazapin um mehr als 50 % ansteigen. Wenn Mirtazapin gleichzeitig mit starken CYP3A4-Hemmstoffen, HIV-Proteasehemmern, Azol-Antimykotika, Erythromycin, Cimetidin oder Nefazodon angewendet wird, ist Vorsicht geboten und die Dosis muss gegebenenfalls verringert werden.
- Wechselwirkungsstudien zeigten keine relevanten pharmakokinetischen Auswirkungen bei einer gleichzeitigen Behandlung mit Mirtazapin und Paroxetin, Amitriptylin, Risperidon oder Lithium.

#### Kinder und Jugendliche

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).

Epidemiologische Daten deuten darauf hin, dass die Anwendung von SSRIs in der Schwangerschaft, insbesondere im späten Stadium einer Schwangerschaft, das Risiko für eine persistierende pulmonale Hypertonie des Neugeborenen (PPHN) erhöhen kann. Ein Zusammenhang zwischen PPHN und der Behandlung mit Mirtazapin wurde in Studien nicht untersucht. Jedoch kann dieses potenzielle Risiko nicht ausgeschlossen werden, wenn man den zugehörigen Wirkmechanismus (Anstieg der Serotonin-Konzentration) berücksichtigt.

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

REMERGIL hat einen geringen oder mäßigen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. REMERGIL kann die Konzentrationsfähigkeit und Wachsamkeit (insbesondere zu Beginn der Behandlung) beeinträchtigen. In jedem Fall sollten Patienten Arbeiten meiden, die potenziell gefährlich sind sowie Wachsamkeit und eine gute Konzentrationsfähigkeit erfordern, wie z.B. das 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 REMERGIL resultieren.

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen, die in randomisierten, Placebo-kontrollierten klinischen Studien bei mehr als 5 % der mit REMERGIL behandelten Patienten auftreten (siehe Tabelle 1), sind Schläfrigkeit, Sedierung, 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 REMERGIL ausgewertet. Die Meta-Analyse umfasst 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 auf Seite 4 zeigt die Häufigkeit der Nebenwirkungen, die in klinischen Studien während einer Behandlung mit REMERGIL 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

Tabelle 1. Nebenwirkungen von REMERGIL

Systemorganklasse	Sehr häufig (≥ 1/10)	Häufig (≥ 1/100, < 1/10)	Gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100)	Selten (≥ 1/10.000, < 1/1.000)	Häufigkeit nicht bekannt (auf Grundlage der ver- fügbaren 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>■ Inadäquate ADH-Sekretion</li> </ul>
<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Verstärkter Appetit<sup>1</sup></li> <li>■ Gewichtszunahme<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>■ Vermehrter 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 Knochenerkrankungen</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>■ Harnretention</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>■ Schlafwandeln</li> <li>■ Generalisiertes Ödem</li> <li>■ Lokalisiertes Ödem</li> </ul>
<b>Untersuchungen</b>					<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Kreatinkinase erhöht</li> </ul>

<sup>1</sup> In klinischen Studien traten diese Ereignisse während einer Behandlung mit REMERGIL 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 REMERGIL, 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 REMERGIL.

<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).





Gamma-Glutamyltransferase beobachtet (damit verbundene Nebenwirkungen wurden hingegen mit REMERGIL 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

Die bisherigen Erfahrungen mit der Überdosierung von REMERGIL 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 sollte 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 Wirkungen (z.B. orthostatische Hypotonie) auf das kardiovaskuläre 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 REMERGIL 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 REMERGIL wird der Wirkstoff Mirtazapin rasch und gut aufgenommen (Bioverfügbarkeit  $\approx 50\%$ ), maximale Plasmaspiegel werden nach etwa einer Stunde 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 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, Genotoxizität, 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 Zweifachen einer maximalen therapeutischen Exposition beim Menschen entspricht, kam es bei Ratten zu einer erhöhten Anzahl von post-implantären 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 Spezies-spezifische, 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

Methionin  
Natriumbenzoat (E211)  
Saccharin-Natrium (E954)  
Citronensäure-Monohydrat (E330)  
Glycerol (E422)  
Maltitol-Lösung (E965)  
Mandarin-Aroma Nr. PHL-132597 (enthält Ethanol)  
Gereinigtes Wasser

### 6.2 Inkompatibilitäten

Die Lösung zum Einnehmen sollte außer mit Wasser nicht mit anderen Flüssigkeiten gemischt werden.

### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre  
Haltbarkeit nach dem ersten Öffnen der Flasche: 6 Wochen

### 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

### 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Der Umkarton enthält eine braune Glasflasche (Typ III) mit 66 ml REMERGIL Lösung zum Einnehmen und eine Dosierpumpe. Die Flasche mit der REMERGIL Lösung zum Einnehmen ist mit einem versiegelten und kindergesicherten Schraubdeckel aus Poly-

propylen verschlossen. Die Dosierpumpe befindet sich in einem versiegelten Beutel aus Polyethylen.

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

Keine besonderen Anforderungen.

**7. INHABER DER ZULASSUNG**



MSD SHARP & DOHME GMBH  
Lindenplatz 1  
85540 Haar  
Postanschrift:  
Postfach 1202  
85530 Haar

Tel.: 0800/673 673 673  
Fax: 0800/673 673 329  
E-Mail: e-mail@msd.de

Mitvertrieb:  
DIECKMANN ARZNEIMITTEL GMBH  
85530 Haar

**8. ZULASSUNGSNUMMER**

50094.00.00

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

Datum der Erteilung der Zulassung:  
06. Februar 2001

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:  
13. April 2013

**10. STAND DER INFORMATION**

März 2015

**11. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig

FACH-9000049-0003

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55  
60329 Frankfurt