Remeron SolTab 15 mg-Schmelztabletten

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Jede Remeron 15 mg Schmelztablette enthält 15 mg Mirtazapin.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

Jede Remeron 15 mg Schmelztablette enthält 4,65 mg Aspartam und 28 mg Sucrose.
Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Schmelztablette.

15 mg Schmelztablette:

Rund, weiß, mit standardmäßig abgeschrägten Kanten, auf einer Seite mit „TZ1“ codiert.

30 mgSchmelztablette:

Rund, weiß, mit standardmäßig abgeschrägten Kanten, auf einer Seite mit „TZ2“ codiert.

45 mg Schmelztablette:

Rund, weiß, mit standardmäßig abgeschrägten Kanten, auf einer Seite mit „TZ4“ codiert.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Remeron ist bei erwachsenen Patienten für die Behandlung depressiver Erkrankungen (Episoden einer Major Depression) 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 eine Symptomfreiheit sicherzustellen.
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 Remeron 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 Remeron 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

Aufgrund von Sicherheitsbedenken (siehe Abschnitte 4.4, 4.8 und 5.1) und auch weil die Wirksamkeit in zwei klinischen Kurzzeit-Studien nicht gezeigt werden konnte (siehe Abschnitt 5.1), sollte Remeron bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren nicht angewendet werden.

Art der Anwendung

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

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
Gleichzeitige Anwendung von Mirtazapin mit Hemmern der Monoaminoxidase (MAO) (siehe Abschnitt 4.5).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Kinder und Jugendliche

Remeron 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 den ersten Behandlungswochen auftritt, sollten die Patienten bis zum Eintritt einer Besserung engmaschig überwacht werden. Die allgemeine klinische Erfahrung zeigt, dass das Suizidrisiko in den Anfangsphasen der Besserung ansteigen kann.

Bei Patienten mit suizidalem Verhalten in der Anamnese oder solchen, die vor der Therapie ausgeprägte Suizidabsichten hatten, ist das Risiko für die Auslösung von Suizidgedanken oder – versuchen erhöht. Sie sollten daher während der Behandlung besonders sorgfältig überwacht werden. Eine Meta-Analyse von Placebo-kontrollierten klinischen Studien zur Anwendung von Antidepressiva bei Erwachsenen mit psychiatrischen Störungen zeigte bei Patienten unter 25 Jahren ein erhöhtes Risiko für suizidales Verhalten mit Antidepressiva als mit 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 Remeron Schmelztabletten ausgehändigt werden, die mit einem guten Patientenmanagement vereinbar ist, um das Risiko einer Überdosierung zu verringern.

Knochenmarkdepression

Während der Behandlung mit Remeron wurde über Knochenmarkdepression, insbesondere Granulozytopenie oder Agranulozytose, berichtet. In klinischen Studien mit Remeron wurde in seltenen Fällen über das Auftreten einer reversiblen Agranulozytose berichtet. Nach der Markteinführung von Remeron wurden sehr wenige Fälle von Agranulozytose berichtet. Die meisten waren reversibel, aber einige Fälle waren tödlich. Die tödlichen Fälle betrafen hauptsächlich Patienten über 65 Jahre. Der Arzt sollte deshalb auf Symptome wie Fieber, Halsschmerzen, Stomatitis oder andere Anzeichen einer Infektion achten und bei Auftreten dieser Symptome die Behandlung sofort abbrechen und ein Differenzialblutbild anfertigen.

Gelbsucht

Bei Auftreten von Gelbsucht sollte die Behandlung abgebrochen werden.

Bedingungen die eine Überwachung erfordern

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

- Epilepsie und hirnorganischem Psychosyndrom: Obwohl die klinische Erfahrung darauf hindeutet, dass epileptische Anfälle unter der Behandlung mit Mirtazapin ebenso wie bei anderen Antidepressiva nur selten auftreten, sollte Remeron 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.
- Niedriger Blutdruck.

– Diabetes mellitus: Bei Patienten mit Diabetes kann die glykämische Kontrolle durch Antidepressiv beinflusst werden. Die Dosierung von Insulin und/oder oralen Antidiabetika muss möglicherweise angepasst werden, und es wird eine engmaschige Überwachung enpfohlen.

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 Remeron 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 Remeron unwahrscheinlich sind).
– Akathisie/psychomotorische Unruhe: Die Anwendung von Antidepressiva war verbunden mit dem Auftreten einer Akathisie, charakterisiert durch subjektiv unangenehme oder als quälend erlebte Unruhe und Bewegungsdrang, oft begleitet von einem Unvermögen still zu sitzen oder still zu stehen. Am wahrscheinlichsten tritt dies in den ersten Behandlungswochen auf. Bei Patienten, die diese Symptome entwickeln, kann ein Erhöhen der Dosis schädlich sein.
– Fälle von QT-Verlängerung, Torsades de Pointes, ventrikulärer Tachykardie und plötzlichem Tod wurden nach Markteinführung unter der Anwendung von Mirtazapin beobachtet. Der überwiegende Teil dieser Berichte bezog sich auf Fälle im Zusammenhang mit einer Überdosierung oder auf Patienten mit anderen Risikofaktoren für eine QT-Verlängerung, einschließlich gleichzeitige Anwendung von QT-Intervall verlängernden Arzneimitteln (siehe Abschnitte 4.5 und 4.9). Remeron soll für Patienten mit bekannten kardiovaskulären Erkrankungen oder einer QT-Verlängerung in der Familienanamnese sowie bei gleichzeitiger Anwendung anderer Arzneimittel, welche vermutlich das QT-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. Vorsicht und vermehrte klinische Überwachung ist empfohlen, wenn diese Substanzen mit Mirtazapin kombiniert werden. Bei Auftritt der beschriebenen Symptome sollte die Therapie mit Mirtazapin abgebrochen 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 Remeron allein behandelt werden (siehe Abschnitt 4.8).

Ältere Patienten

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

Sucrose

Remeron enthält Zucker-Stärke-Pellets, die Sucrose enthalten. Patienten mit der seltenen hereditären Fructose-Intoleranz, Glukose-Galaktose-Malabsorption oder Saccharase-Isomaltase-Mangel sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

Aspartam

Remeron enthält Aspartam, eine Quelle für Phenylalanin. Jede Tablette mit 15 mg Mirtazapin entspricht 2,6 mg Phenylalanin. Für Patienten mit Phenylketonurie kann dies schädlich sein.

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, Opioide) verstärken. Die gleichzeitige Anwendung dieser Arzneimittel mit Mirtazapin sollte nur mit Vorsicht erfolgen.
– Mirtazapin kann die zentral dämpfende Wirkung von Alkohol verstärken. Patienten sollte daher geraten werden, während der Einnahme von Mirtazapin keine alkoholischen Getränke zu sich zu nehmen.
– Mirtazapin führte in Dosierungen von 30 mg pro Tag zu einer geringen, aber statistisch signifikanten Erhöhung der international normalized ratio (INR) bei Personen, die mit Warfarin behandelt wurden. Bei höherer Dosierung von Mirtazapin kann eine stärkere Ausprägung dieses Effekts nicht ausgeschlossen werden. Daher wird empfohlen, den INR zu kontrollieren, falls eine gleichzeitige Behandlung mit Warfarin und Mirtazapin erfolgt.
– Das Risiko einer QT-Verlängerung und/oder ventrikulärer Arrhythmien (z. B. Torsade de pointes) kann erhöht sein, wenn gleichzeitig Arzneimittel angewendet werden, die das 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

Wechselwirkungsstudien wurden nur bei erwachsenen Patienten 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 SSRI in der Schwangerschaft, speziell in der späten Schwangerschaft, das Risiko von persistenter pulmonaler Hypertonie bei Neugeborenen (PPHN) erhöht. Obwohl es keine Studien gibt, die den Zusammenhang von PPHN und einer Behandlung mit Mirtazapin untersucht haben, kann dieses Risiko nicht ausgeschlossen werden, wenn man die ähnlichen Wirkmechanismen (eine Erhöhung der Serotoninkonzentration) in Betracht zieht.
Bei der Anwendung in der Schwangerschaft ist Vorsicht geboten. Wenn Remeron 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 Remeron weitergeführt werden soll oder nicht, sollte unter Beachtung des Nutzens des Stillens für das Kind und des Nutzens der Therapie mit Remeron für die Mutter getroffen werden.

Fertilität

Präklinische Reproduktions- und Toxizitätsstudien an Tieren zeigten keine Auswirkung auf die Fertilität.

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

Remeron hat einen geringen oder mäßigen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Remeron 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 Remeron resultieren.

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen, die in randomisierten, Placebo-kontrollierten klinischen Studien bei mehr als 5% der mit Remeron behandelten Patienten auftreten (siehe unten), 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 Remeron 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 Remeron statistisch signifikant häufiger auftraten als während einer Behandlung mit Placebo, ergänzt um Nebenwirkungen aus Spontanberichten. Die Häufigkeit der Nebenwirkungen aus Spontanberichten basiert auf der Häufigkeit mit der diese Nebenwirkungen in klinischen Prüfungen gemeldet wurden. Nebenwirkungen, die nur aus Spontanberichten stammen und nicht in randomisierten, Placebo-kontrollierten klinischen Studien beobachtet wurden, wurde die Häufigkeit „nicht bekannt“ zugeordnet.

Tabelle 1. Nebenwirkungen von Remeron

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					Knochenmarkdepression (Granulozytopenie, Agranulozytose, aplastische Anämie, Thrombozytopenie) Eosinophilie
Endokrine Erkrankungen					Unangemessene antidiuretische Hormonsekretion (SIADH)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Gewichtszunahme[1] Verstärkter Appetit[1]				Hyponatriämie
Psychiatrische Erkrankungen		Anormale Träume Verwirrtheit Angst[2,5] Schlaflosigkeit[3,5]	Alpträume[2] Manie Agitiertheit[2] Halluzinationen Psychomotorische Unruhe (einschließlich Akathisie und Hyperkinesie)	Aggression	Suizidale Gedanken[6] Suizidales Verhalten[6]
Erkrankungen des Nervensystems	Somnolenz[1,4] Sedierung[1,4] Kopfschmerzen[2]	Lethargie[1] Schwindel Tremor	Parästhesie[2] Restless legs Synkope	Muskelzuckungen	Krämpfe (Anfälle) Serotonin-Syndrom Orale Parästhesie Dysarthrie
Gefäßerkrankungen		Orthostatische Hypotonie	Hypotonie[2]		
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Trockener Mund	Übelkeit[3] Diarrhö[2]	Orale Hypästhesie	Pankreatitis	Ödeme im Mund Vermehrter

		Erbrechen[2] Obstipation[1]			Speichelfluss
Leber- und Gallenerkrankungen				Erhöhung der Serum-Transaminasen	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Exanthem[2]			Stevens-Johnson Syndrom Dermatitis bullosa Erythema multiforme Toxische epidermale Nekrolyse
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen		Arthralgie Myalgie Rücken-schmerzen[1]			Rhabdomyolyse
Erkrankungen der Nieren und Harnwege					Harnretention
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Periphere Ödeme[1] Erschöpfung			Somnambulie Generalisierte Ödeme Lokalisierte Ödeme
Untersuchungen					Erhöhte Kreatinkinase

[1] In klinischen Studien traten diese Ereignisse während einer Behandlung mit Remeron statistisch signifikant häufiger auf als mit Placebo.

[2] In klinischen Studien traten diese Ereignisse während einer Behandlung mit Placebo häufiger auf als mit Remeron, jedoch nicht statistisch signifikant häufiger.

[3] In klinischen Studien traten diese Ereignisse während einer Behandlung mit Placebo statistisch signifikant häufiger auf als mit Remeron.

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

[5] Während der Behandlung mit Antidepressiva können generell Angst und Schlaflosigkeit (die auch Symptome einer Depression sein können) auftreten oder sich verstärken. Unter der Behandlung mit Mirtazapin wurde über das Auftreten oder die Verstärkung von Angst und Schlaflosigkeit berichtet.

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

In Laboruntersuchungen während klinischer Studien wurde ein vorübergehender Anstieg der Transaminasen und der Gamma-Glutamyltransferase beobachtet (damit verbundene Nebenwirkungen wurden hingegen mit Remeron nicht statistisch signifikant häufiger berichtet als mit Placebo).

Kinder und Jugendliche

Die folgenden Nebenwirkungen wurden häufig in klinischen Studien mit 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 Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen,
Traisengasse 5,
1200 Wien,
Österreich
Fax: +43 (0) 50 555 36207
http://www.basg.gv.at/
anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Die bisherigen Erfahrungen mit der Überdosierung von Remeron 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 schwerwiegenderen Folgen (einschließlich Todesfälle) bei Dosierungen, die weit über den therapeutischen Dosen liegen, insbesondere wenn es sich um Überdosierungen mit verschiedenen Arzneimitteln handelt. In solchen Fällen wurde auch über QT-Verlängerung und Torsade des 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 Aktiv-

kohle oder eine Magenspülung sollten ebenfalls erwogen werden.

Kinder und Jugendliche

Die für erwachsene Patienten beschriebenen Maßnahmen im Falle einer Überdosierung sollten auch bei Kindern und Jugendlichen angewendet werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Andere Antidepressiva
ATC-Code: N06AX11

Wirkmechanismus / pharmakodynamische Wirkungen

Mirtazapin ist ein zentral wirksamer, präsynaptisch angreifender α2-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 α2- 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 einen geringen Einfluss (z.B. orthostatische Hypotonie) auf das kardiovaskuläre System.

Kinder und Jugendliche

Zwei randomisierte, doppel-blinde, placebo-kontrollierte Studien mit Kindern im Alter von 7 bis 18 Jahren mit einer Major Depression (n=259), welche in den ersten 4 Wochen eine flexible Dosis (15-45 mg Mirtazapin), gefolgt von einer fixen Dosis (15, 30 oder 45 mg Mirtazapin) für weitere 4 Wochen erhielten, konnten bei den primären und allen sekundären Endpunkten keine signifikanten Unterschiede zwischen Mirtazapin und Placebo zeigen. Eine signifikante Gewichtszunahme (≥7%) wurde bei 48,8% der mit Remeron behandelten Patienten beobachtet verglichen mit 5,7% im Placebo- Arm. Urtikaria (11,8% vs. 6,8%) und Hypertriglyzeridämie (2,9% vs. 0%) wurden ebenfalls häufig beobachtet.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Nach oraler Gabe von Remeron wird der Wirkstoff Mirtazapin rasch und gut aufgenommen (Bioverfügbarkeit ≈ 50%), maximale Plasmaspiegel werden nach etwa zwei Stunden erreicht. Die 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 Eliminationshalbwertzeit beträgt 20-40 Stunden; über längere Halbwertzeiten bis zu 65 Stunden wurde gelegentlich berichtet und bei jungen männlichen Patienten wurden auch kürzere Eliminationshalbwertzeiten beobachtet. Die Eliminationshalbwertszeit rechtfertigt die tägliche Einmalgabe. Der Steady state wird nach 3-4 Tagen erreicht, danach folgt keine weitere Akkumulation.

Linearität/Nicht-Linearität

Im empfohlenen Dosierungsbereich 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 konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Genotoxizität, karzinogenes Potential, Reproduktions- und Entwicklungstoxizität lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

In Studien zur Reproduktionstoxizität an Ratten und Kaninchen wurden keine teratogenen Effekte beobachtet. Bei einer systemischen Exposition, die dem Zweifachen einer maximalen therapeutischen Exposition beim Menschen entspricht, kam es bei Ratten zu einer erhöhten Anzahl von postimplantären Fehlgeburten, zu einer Erniedrigung des Geburtsgewichts und zu einer verminderten Überlebensrate der Nachkommen in den ersten drei Tagen der Säugezeit.

In einer Reihe von Tests zum Nachweis von Genmutationen sowie von Chromosomen- und DNA- Schädigungen zeigte Mirtazapin keine genotoxischen Effekte. Tumore, 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

Zucker-Stärke-Pellets
Hypromellose
Povidon K30
Magnesiumstearat (Ph. Eur.)
Basisches Butylmethacrylat-Copolymer (Ph. Eur.) (MW: ca. 150000)
Aspartam (E951)
Citronensäure
Crospovidon (Typ A)
Mannitol (Ph. Eur.) (E421)
Mikrokristalline Cellulose
Orangen-Aroma, SN/027512,
International Flavours and Fragrances Inc.
Natriumhydrogencarbonat

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

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

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Kindergesicherter, starrer, perforierter Blister zur Abgabe von Einzeldosen mit Abziehfolie aus einem Laminat aus Aluminiumfolie und Plastikfilm geformt und mit einem Laminat aus Papier und Aluminiumfolie mit Heiß-siegellack verschweißt.
Der Plastikfilm enthält: PVC (Polyvinylchlorid), Polyamid und Polyester.
Jede Blisterpackung enthält 6 Schmelztabletten.
Die folgenden Packungsgrößen sind erhältlich: 6 (1x6), 18 (3x6), 30 (5x6), 48 (8x6), 90 (15x6), 96 (16x6) und 180 (10x18 (3x6)) 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

N.V. Organon
Kloosterstraat 6
5349 AB Oss
Niederlande

8. Zulassungsnummer

1–24495

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

30. April 2002 / 8. Februar 2013

10. Stand der Information

Februar 2015

Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.