

**MENELAT**

**mirtazapina**

Comprimidos revestidos - 30 mg e 45 mg

**INDRAD**

## **BULA PARA PROFISSIONAL DE SAÚDE**

**Bula de acordo com a Resolução-RDC nº 47/2009**

### **MENELAT mirtazapina**

## **I- IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO**

**MENELAT  
mirtazapina**

### **APRESENTAÇÕES**

Comprimidos revestidos 30 mg: embalagens com 10 e 30 comprimidos.

Comprimidos revestidos 45 mg: embalagens com 30 comprimidos.

### **USO ORAL**

#### **USO ADULTO**

### **COMPOSIÇÃO**

Cada comprimido revestido de MENELAT 30 mg contém:

mirtazapina..... 30 mg

Excipientes: lactose monoidratada, amido, hiprolose, dióxido de silício (coloidal), estearato de magnésio, hipromelose, macrogol, dióxido de titânio e óxido férrico (vermelho).

Cada comprimido revestido de MENELAT 45 mg contém:

mirtazapina..... 45 mg

Excipientes: lactose monoidratada, amido, hiprolose, dióxido de silício (coloidal), estearato de magnésio, hipromelose, macrogol e dióxido de titânio.

## **II- INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE**

### **1. INDICAÇÕES**

MENELAT está indicado para o tratamento de episódios de depressão maior.

### **2. RESULTADOS DE EFICÁCIA**

A eficácia de mirtazapina foi comprovada nos seguintes estudos:

*“Mirtazapine: a review of its use in major depression and other psychiatric disorders.”* (Croom, K. F. and Plosker, G. L. 2009); *“Effectiveness of mirtazapine in the treatment of depression with associated somatic symptoms.”* (García, C. J. 2008); *“Mirtazapine: a review of its clinical efficacy and tolerability.”* (Szegedi, A. and Schwertfeger, N. 2005); *“Mirtazapine is effective in the prophylactic treatment of chronic tension-type headache.”* (Bendtsen, L. and Jensen, R. 2004); *“Mirtazapine in the treatment of mood and anxiety disorders.”* (Ostacher, M. J., Eisner, L. and Nierenberg, A. A. 2003).

### **3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS**

#### **Propriedades farmacodinâmicas:**

MENELAT é um antagonista alfa<sub>2</sub> pré-sináptico, centralmente ativo, que aumenta a neurotransmissão noradrenérgica e serotoninérgica central. A melhora da neurotransmissão serotoninérgica é especificamente mediada através de receptores 5-HT<sub>1</sub>, porque os receptores 5-HT<sub>2</sub> e 5-HT<sub>3</sub> são bloqueados pela mirtazapina. Presume-se que ambos os enantiômeros de

mirtazapina contribuem para a atividade antidepressiva, o enantiômero S(+) bloqueando os receptores  $\alpha_2$  e 5-HT<sub>2</sub> e o enantiômero R(-) bloqueando os receptores 5-HT<sub>3</sub>.

A atividade antagonista dos receptores H<sub>1</sub> da histamina de mirtazapina está associada com suas propriedades sedativas. Ela praticamente não apresenta atividade anticolinérgica e, em doses terapêuticas, praticamente não tem efeito sobre o sistema cardiovascular.

#### População pediátrica:

Dois estudos randomizados, duplo-cegos, controlados com placebo, em crianças com idade entre 7 e 18 anos com distúrbio depressivo maior (n = 259) utilizando uma dose flexível pelas primeiras 4 semanas (5 - 45 mg de mirtazapina) seguidas por uma dose fixa (15, 30 ou 45 mg de mirtazapina) por outras 4 semanas falhou em demonstrar diferenças significativas entre mirtazapina e placebo sobre o desfecho primário e todos os desfechos secundários. Foi observado ganho de peso significativo ( $\geq 7\%$ ) em 48,8% dos indivíduos tratados com mirtazapina em comparação com 5,7% no braço tratado com placebo. Urticária (11,8% vs. 6,8%) e hipertrigliceridemia (2,9% vs. 0%) também foram comumente observadas.

#### **Propriedades farmacocinéticas:**

Após a administração oral de mirtazapina, a substância ativa é rapidamente e bem absorvida (biodisponibilidade ~50%) atingindo níveis plasmáticos de pico depois de aproximadamente 2 horas. A ligação de mirtazapina às proteínas plasmáticas é de aprox. 85%. A meia-vida média de eliminação é de 20-40 horas; meia-vidas mais longas, de até 65 horas, foram ocasionalmente registradas e meia-vidas mais curtas foram observadas em homens jovens. A meia-vida de eliminação é suficiente para justificar a dosagem de uma vez ao dia. O estado de equilíbrio é alcançado depois de 3-4 dias, após o quê não há acúmulo adicional. Mirtazapina apresenta farmacocinética linear dentro da variação de dose recomendada. A ingestão de alimentos não tem influência sobre a farmacocinética de mirtazapina.

A mirtazapina é extensivamente metabolizada e eliminada através da urina e das fezes dentro de poucos dias. As maiores vias de biotransformação são a desmetilação e a oxidação, seguidas pela conjugação. Dados *in vitro* de microsossomos hepáticos humanos indicam que as enzimas CYP2D6 e CYP1A2 do citocromo P450 estão envolvidas na formação do metabólito 8-hidróxi de mirtazapina, ao passo que a CYP3A4 é considerada responsável pela formação dos metabólitos N-desmetil e N-óxido. O metabólito desmetil é farmacologicamente ativo e parece ter o mesmo perfil farmacocinético que o composto principal.

A depuração de mirtazapina pode ser diminuída como resultado de deterioração renal ou hepática.

#### **4. CONTRAINDICAÇÕES**

Pacientes com hipersensibilidade à mirtazapina ou a quaisquer outros componentes da fórmula do produto.

MENELAT não deve ser utilizado em crianças e adolescentes com menos de 18 anos de idade uma vez que não houve demonstração de eficácia em dois estudos clínicos de curto-prazo.

#### **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**

##### **Uso em crianças e adolescentes com menos de 18 anos de idade**

MENELAT não deve ser utilizado no tratamento de crianças e adolescentes com menos de 18 anos de idade. Comportamentos relacionados ao suicídio (tentativa de suicídio e pensamentos suicidas), e hostilidade (predominantemente agressão, comportamento transgressor e raiva) foram mais frequentemente observados em estudos clínicos entre crianças e adolescentes tratados com antidepressivos em comparação com aqueles tratados com placebo. Entretanto, se, com base na necessidade clínica, for tomada a decisão de tratamento, o paciente deve ser

monitorado cuidadosamente quanto ao aparecimento de sintomas suicidas. Além disso, existe uma carência de dados de segurança de longo-prazo em criança e adolescentes em relação ao crescimento, amadurecimento e ao desenvolvimento cognitivo e comportamental.

#### Suicídio/pensamentos suicidas ou piora clínica

A depressão está associada com um aumento do risco de pensamentos suicidas, autoflagelação e suicídio (eventos relacionados ao suicídio). Esse risco persiste até que ocorra remissão significativa. Como a melhora pode não ocorrer durante as primeiras semanas ou mais de tratamento, os pacientes devem ser cuidadosamente monitorados até que essa melhora ocorra. A experiência clínica geral mostra que o risco de suicídio pode aumentar nos estágios iniciais da recuperação.

Pacientes com histórico de eventos relacionados ao suicídio ou aqueles que apresentam um grau significativo de ideação suicida antes do início do tratamento são conhecidos por apresentarem um risco maior de pensamentos suicidas ou de tentativas de suicídio, e devem receber monitoramento cuidadoso durante o tratamento. Uma meta-análise de estudos clínicos controlados com placebo de antidepressivos em pacientes adultos com distúrbios psiquiátricos mostrou um aumento do risco de comportamento suicida com antidepressivos em comparação com placebo em pacientes com menos de 25 anos de idade.

A supervisão cuidadosa de pacientes e, em particular, aqueles com alto risco deve acompanhar a terapia com antidepressivos, principalmente no início do tratamento e após as mudanças de dose.

Pacientes (e cuidadores de pacientes) devem ser alertados sobre a necessidade de monitorar qualquer piora clínica, comportamento ou pensamentos suicidas e mudanças incomuns no comportamento e a buscar orientação médica imediatamente se esses sintomas se apresentarem. Com relação à chance de suicídio, em particular no início do tratamento, apenas um número limitado de comprimidos de MENELAT deve ser administrado ao paciente.

#### Depressão da medula óssea

A depressão da medula óssea, geralmente evidenciada com granulocitopenia ou agranulocitose, foi relatada durante o tratamento com mirtazapina. A agranulocitose reversível foi relatada como uma ocorrência rara em estudos clínicos com mirtazapina. No período pós-comercialização com mirtazapina, casos muito raros de agranulocitose foram relatados, a maioria reversível, mas em alguns casos fatal. Os casos fatais foram relacionados, principalmente, a pacientes com idade acima de 65 anos. O médico deve estar alerta a sintomas como febre, dor de garganta, estomatite ou a outros sinais de infecção; quando esses sintomas ocorrerem, o tratamento deve ser interrompido e contagens sanguíneas devem ser realizadas.

#### Icterícia

O tratamento deve ser descontinuado caso ocorra icterícia.

#### Condições que precisam de supervisão

A dosagem cuidadosa, bem como o monitoramento regular e cuidadoso, são necessários em pacientes com:

- epilepsia e síndrome cerebral orgânica: Embora a experiência clínica indique que convulsões epiléticas são raras durante o tratamento com mirtazapina, assim como com outros antidepressivos, o MENELAT deve ser introduzido cuidadosamente em pacientes que apresentam histórico de convulsões. O tratamento deve ser descontinuado em qualquer paciente que desenvolva convulsões, ou onde houver um aumento na frequência de convulsões.
- deterioração hepática: Após uma dose oral única de 15 mg de mirtazapina, a depuração de mirtazapina foi reduzida em aproximadamente 35% em pacientes com deterioração hepática

leve a moderada, em comparação com indivíduos com função hepática normal. A concentração plasmática média de mirtazapina aumentou aproximadamente 55%.

- deterioração renal: Após uma dose oral única de 15 mg de mirtazapina em pacientes com deterioração renal moderada (depuração de creatinina < 40 mL/min.) e grave (depuração de creatinina  $\leq$  10 mL/min.), a depuração de mirtazapina diminuiu aproximadamente 30% e 50%, respectivamente, em comparação com indivíduos normais. A concentração plasmática média de mirtazapina aumentou aproximadamente 55% e 115%, respectivamente. Nenhuma diferença significativa foi encontrada em pacientes com deterioração renal leve (depuração de creatinina < 80 mL/min.) em comparação com o grupo de controle.

- doenças cardíacas como distúrbios da condução, angina do peito e infarto do miocárdio recente, deve-se tomar precauções normais e medicamentos concomitantes cuidadosamente administrados.

- pressão arterial baixa

- *diabetes mellitus*: Em pacientes com diabetes, os antidepressivos podem alterar o controle glicêmico. A dosagem de insulina e/ou de hipoglicemiantes orais pode precisar ser ajustada e recomenda-se o monitoramento cuidadoso.

Assim como com outros antidepressivos, deve-se levar em consideração o seguinte:

- Pode ocorrer piora dos sintomas psicóticos quando antidepressivos forem administrados em pacientes com esquizofrenia e outros distúrbios psicóticos; os pensamentos paranoicos podem ser intensificados.

- Quando a fase depressiva do distúrbio bipolar estiver sendo tratada, ela pode se transformar em fase maníaca. Pacientes com histórico de mania/hipomania devem ser monitorados cuidadosamente. A mirtazapina deve ser descontinuada em qualquer paciente que entre na fase maníaca.

- Embora a mirtazapina não seja viciante, a experiência pós-comercialização mostra que a interrupção abrupta do tratamento após a administração por longo-prazo pode, às vezes, resultar em sintomas de abstinência. A maioria das reações de abstinência é leve e autolimitante. Entre os vários sintomas de abstinência relatados, a vertigem, agitação, ansiedade, cefaleia e náusea são os mais frequentemente relatados. Muito embora eles tenham sido relatados como sintomas de abstinência, deve-se compreender que esses sintomas podem estar relacionados com a doença subjacente. Recomenda-se descontinuar o tratamento com MENELAT gradativamente.

- Deve-se tomar cuidado em pacientes com distúrbios de micção como hipertrofia prostática e em pacientes com glaucoma de ângulo estreito agudo e aumento da pressão intraocular (embora exista pouca chance de problemas com mirtazapina devido a essa atividade anticolinérgica muito fraca).

- Acatisia/agitação psicomotora: O uso de antidepressivos foi associado com o desenvolvimento de acatisia, caracterizada por uma agitação subjetivamente desagradável ou angustiante e necessidade de mudança sempre acompanhada com uma incapacidade de sentar ou de ficar parado. É mais provável que ocorra dentro das primeiras semanas de tratamento. Em pacientes que desenvolvem esses sintomas, o aumento da dose pode ser prejudicial.

#### Hiponatremia

A hiponatremia, provavelmente devida à secreção inapropriada do hormônio antidiurético (SIADH), foi relatada muito raramente com o uso de mirtazapina. Deve-se ter cuidado em pacientes em risco, como pacientes idosos ou pacientes concomitantemente tratados com medicações conhecidas por causarem hiponatremia.

#### Síndrome serotoninérgica

Interação com substâncias ativas serotoninérgicas: a síndrome serotoninérgica pode ocorrer quando inibidores seletivos da recaptação da serotonina (ISRSs) são utilizados concomitantemente com outras substâncias ativas serotoninérgicas. Os sintomas da síndrome serotoninérgica podem ser hipertermia, rigidez, mioclonia, instabilidade autonômica com possíveis flutuações rápidas dos sinais vitais, mudanças no estado mental que incluem confusão,

irritabilidade e agitação extrema progredindo para delírio e coma. Deve-se aconselhar cuidado e um monitoramento clínico mais cuidadoso é necessário quando essas substâncias ativas forem combinadas com MENELAT. O tratamento com MENELAT deve ser descontinuado se esses eventos ocorrerem e deve-se iniciar o tratamento sintomático de suporte. A partir da experiência pós-comercialização, parece que a síndrome serotoninérgica ocorre muito raramente em pacientes tratados apenas com mirtazapina.

#### **Efeitos sobre a habilidade de dirigir veículos e/ou operar máquinas:**

A mirtazapina apresentou influência leve ou moderada sobre a capacidade de dirigir e de utilizar máquinas. MENELAT pode prejudicar a concentração e o estado de alerta (principalmente na fase inicial do tratamento). Os pacientes devem evitar desempenhar tarefas potencialmente perigosas, que exigem vigilância e boa concentração, como dirigir um veículo motorizado ou operar maquinário, a qualquer momento quando afetados.

#### **Uso em idosos:**

Os pacientes idosos são, frequentemente, mais sensíveis, principalmente com relação aos efeitos indesejados dos antidepressivos. Durante os estudos clínicos com mirtazapina, não foram relatados efeitos indesejados mais frequentemente em pacientes idosos do que em outras faixas etárias.

#### **Gravidez**

Dados limitados sobre o uso de mirtazapina em mulheres grávidas não indicam um aumento do risco de malformações congênitas. Estudos em animais não mostraram quaisquer efeitos teratogênicos de relevância clínica, no entanto, foi observada toxicidade.

Dados epidemiológicos sugeriram que o uso de ISRSs na gravidez, principalmente na gravidez tardia, pode aumentar o risco de hipertensão pulmonar persistente no recém-nascido (PPHN).

Embora nenhum estudo tenha investigado a associação de PPHN com o tratamento com mirtazapina, esse risco potencial não pode ser descartado levando-se em consideração o mecanismo de ação relacionado (aumento nas concentrações de serotonina).

Deve-se tomar cuidado ao prescrever MENELAT para mulheres grávidas. Se MENELAT for utilizado até ou pouco antes do nascimento, recomenda-se o monitoramento pós-natal do recém-nascido devido aos possíveis efeitos da descontinuação.

#### **Lactação**

Dados de estudos em animais e dados limitados em humanos mostraram a excreção de mirtazapina no leite materno em quantidades muito pequenas. Deve-se tomar uma decisão sobre continuar/descontinuar a amamentação ou continuar/descontinuar a terapia com MENELAT levando-se em consideração o efeito da amamentação para a criança e o benefício da terapia com MENELAT para a mulher.

### **6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**

MENELAT não deve ser administrado concomitantemente com inibidores da MAO ou dentro de duas semanas após a descontinuação da terapia com inibidores da MAO. Deve-se aguardar aproximadamente duas semanas antes que pacientes tratados com MENELAT sejam tratados com inibidores da MAO.

Além disso, assim como com os ISRSs, a coadministração com outras substâncias ativas serotoninérgicas (L-triptofano, triptanos, tramadol, linezolida, SSRIs, venlafaxina, lítio e preparações de Erva de São João - *Hypercurium perforatum*) pode levar a uma incidência de efeitos associados à serotonina (síndrome serotoninérgica – vide item ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES). Deve-se aconselhar cuidado e é necessário um monitoramento clínico mais cuidadoso quando essas substâncias ativas forem combinadas com mirtazapina.

MENELAT pode aumentar as propriedades sedativas de benzodiazepinas e de outros sedativos, (notavelmente, a maioria dos antipsicóticos, antagonistas de anti-histamínicos H1, opioides). Deve-se tomar cuidado quando esses produtos medicinais são prescritos juntamente com mirtazapina.

A mirtazapina pode aumentar o efeito depressivo do álcool no SNC. Portanto, os pacientes devem ser aconselhados a evitarem o uso de bebidas alcoólicas enquanto estiverem utilizando MENELAT.

Uma dose de 30 mg de mirtazapina uma vez ao dia causou um aumento pequeno, mas estatisticamente significativo, na Razão Normalizada Internacional (INR) em indivíduos tratados com varfarina. Assim como em uma dose mais elevada de mirtazapina um efeito mais pronunciado não pode ser excluído, é aconselhável monitorar a INR em caso de tratamento concomitante de varfarina com mirtazapina.

Carbamazepina e fenitoína, indutores do CYP3A4, aumentam a depuração de mirtazapina em aproximadamente duas vezes, resultando em uma diminuição da concentração plasmática média de mirtazapina de 60% e 45%, respectivamente. Quando a carbamazepina ou qualquer outro indutor do metabolismo hepático (como a rifampicina) for adicionado à terapia com mirtazapina, a dose de mirtazapina pode ter que ser aumentada. Se o tratamento com tal produto for descontinuado, pode ser necessário reduzir a dose de mirtazapina.

A coadministração de cetoconazol, um potente inibidor do CYP3A4, aumentou os níveis do pico plasmático e a AUC da mirtazapina em aproximadamente 40% e 50%, respectivamente. Quando a cimetidina (fraco inibidor de CYP1A2, CYP2D6 e CYP3A4) é administrada com mirtazapina, a concentração plasmática média de mirtazapina pode aumentar mais de 50%.

Deve-se tomar cuidado e a dose pode ter que ser diminuída ao coadministrar MENELAT com potentes inibidores do CYP3A4, inibidores da HIV protease, antifúngicos azóis, eritromicina, cimetidina ou nefazodona.

Estudos de interação não indicaram qualquer efeito farmacocinético relevante sobre o tratamento concomitante de mirtazapina com paroxetina, amitriptilina, risperidona ou lítio.

## **7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO**

Conservar em temperatura ambiente (15 a 30°C).

MENELAT 30 mg: comprimido revestido de coloração rosa, redondo, biconvexo, plano de um lado e sulcado do outro lado.

MENELAT 45 mg: comprimido revestido de coloração branca a quase branca, redondo, biconvexo, plano em ambos os lados.

**Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.**

**Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.**

**Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.**

**Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.**



## 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

### Adultos

A dose diária eficaz é, geralmente, entre 15 mg e 45 mg; a dose inicial é de 15 ou 30 mg.

MENELAT começa a exercer seu efeito, em geral, depois de 1-2 semanas de tratamento. O tratamento com uma dose adequada deve resultar em uma resposta positiva dentro de 2-4 semanas.

Com uma resposta insuficiente, a dose pode ser aumentada até a dose máxima. Se não houver resposta dentro de 2-4 semanas adicionais, então, o tratamento deve ser interrompido.

### Idosos

A dose recomendada é a mesma que a recomendada para adultos. Em pacientes idosos, um aumento na dose deve ser realizado sob cuidadosa supervisão a fim de obter uma resposta satisfatória e segura.

MENELAT apresenta uma meia-vida de eliminação de 20-40 horas e, portanto, é adequada para uma administração diária. Deve ser tomado, preferivelmente, como dose única à noite antes de dormir. MENELAT também pode ser administrado em duas doses divididas (uma pela manhã e uma à noite, a maior dose deve ser tomada à noite).

Os comprimidos devem ser tomados oralmente, com líquidos, e engolidos sem mastigar.

Pacientes com depressão devem ser tratados por um período suficiente de pelo menos 6 meses para garantir que estejam livres de sintomas.

Recomenda-se descontinuar o tratamento com MENELAT gradativamente a fim de evitar os sintomas de abstinência.

**Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.**

## 9. REAÇÕES ADVERSAS

Foram observadas as seguintes reações adversas, das comuns para as de frequência não conhecida com o uso da mirtazapina:

Reação muito comum ( $\geq 1/10$ ): aumento de apetite e de peso<sup>1</sup>; sonolência<sup>1,4</sup>, sedação<sup>1,4</sup>, cefaleia<sup>2</sup>, secura da boca.

Reação comum ( $\geq 1/100$  e  $< 1/10$ ): sonhos anormais, confusão, ansiedade<sup>2,5</sup>, insônia<sup>3,5</sup>, letargia<sup>1</sup>, vertigem, tremor, hipotensão ortostática, náusea<sup>3</sup>, diarreia<sup>2</sup>, vômito<sup>2</sup>, exantema<sup>2</sup>, artralgia, mialgia, dor nas costas<sup>1</sup>, edema periférico, fadiga.

Reação incomum ( $\geq 1/1.000$  e  $< 1/100$ ): pesadelos<sup>2</sup>, manias, agitação<sup>2</sup>, alucinações, agitação psicomotora (incl. Acatisia, hipercinesia), parestesia<sup>2</sup>, pernas inquietas, síncope, hipotensão<sup>2</sup>, hipoestesia oral.

Reação rara ( $\geq 1/10.000$  e  $< 1/1.000$ ): agressão, mioclonia, elevação nas atividades na transaminase sérica.

Reação de frequência não conhecida: depressão da medula óssea (granulocitopenia, agranulocitose, anemia aplástica, trombocitopenia), eosinofilia, secreção inapropriada do hormônio antidiurético, hiponatremia, ideação suicida<sup>6</sup>, comportamento suicida<sup>6</sup>, convulsões, Síndrome serotoninérgica, parestesia oral, disartria, edema de boca, aumento na salivação,



Síndrome de Stevens-Johnson, dermatite bolhosa, eritema multiforme, necrólise epidérmica tóxica, sonambulismo.

<sup>1</sup> Em estudos clínicos, esses eventos ocorreram significativamente, sob o ponto de vista estatístico, mais frequentemente durante o tratamento com mirtazapina do que com placebo.

<sup>2</sup> Em estudos clínicos, esses eventos ocorreram mais frequentemente durante o tratamento com placebo do que com mirtazapina, no entanto, não significativamente, sob o ponto de vista estatístico, com mais frequência.

<sup>3</sup> Em estudos clínicos, esses eventos ocorreram significativamente, sob o ponto de vista estatístico, mais frequentemente durante o tratamento com placebo do que com mirtazapina.

<sup>4</sup> A redução da dose, geralmente, não leva a menos sonolência/sedação, mas pode prejudicar a eficácia antidepressora.

<sup>5</sup> No tratamento com antidepressivos, em geral, a ansiedade e a insônia (que podem ser sintomas de depressão) podem se desenvolver ou se agravar. No tratamento com mirtazapina, foi relatado o desenvolvimento ou agravamento de ansiedade e de insônia.

<sup>6</sup> Casos de ideação suicida e de comportamentos suicidas foram relatados durante a terapia com mirtazapina ou logo após a descontinuação do tratamento.

Em avaliações laboratoriais de estudos clínicos, foram observados aumentos nas transaminases e gama-glutamil transferases (no entanto, eventos adversos associados não foram relatados significativamente, sob o ponto de vista estatístico, mais frequentemente com mirtazapina do que com placebo).

**Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária – NOTIVISA, disponível em [www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm](http://www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm), ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.**

## **10. SUPERDOSE**

A experiência atual com relação à sobredose com mirtazapina isolada indica que os sintomas são, geralmente, leves. Foram relatadas depressão do sistema nervoso central com desorientação e sedação prolongada, juntamente com taquicardia e hiper ou hipotensão leve. No entanto, existe uma possibilidade de resultados mais sérios (incluindo fatalidades) em dosagens muito maiores do que a dose terapêutica, principalmente com sobredoses misturadas.

Casos de sobredose devem receber a terapia sintomática e de suporte apropriada para as funções vitais.

Carvão ativado ou lavagem gástrica também devem ser considerados.

**Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.**

## **III- DIZERES LEGAIS**

MS - 1.0525.0030

Farmacêutica Responsável: Dra. Cintia M. Ito Sakaguti - CRF-SP nº 31.875

Importado por:

**Torrent do Brasil Ltda.**

Av. Tamboré, 1180 - Módulo A5

Barueri - SP

CNPJ 33.078.528/0001-32

Fabricado por:  
**Torrent Pharmaceuticals Ltd.**  
Indrad - Índia

**VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA**  
**SÓ PODE SER VENDIDO COM RETENÇÃO DA RECEITA**

**Esta bula foi aprovada em 25/09/2014.**

**SAC: 0800.7708818**



BU-02

**MENELAT**

**mirtazapina**

Comprimidos revestidos - 30 mg e 45 mg

**BADDI**

## **BULA PARA PROFISSIONAL DE SAÚDE**

**Bula de acordo com a Resolução-RDC nº 47/2009**

### **MENELAT mirtazapina**

## **I- IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO**

**MENELAT  
mirtazapina**

### **APRESENTAÇÕES**

Comprimidos revestidos 30 mg: embalagens com 10 e 30 comprimidos.

Comprimidos revestidos 45 mg: embalagens com 30 comprimidos.

### **USO ORAL**

#### **USO ADULTO**

### **COMPOSIÇÃO**

Cada comprimido revestido de MENELAT 30 mg contém:

mirtazapina..... 30 mg

Excipientes: lactose monoidratada, amido, hiprolose, dióxido de silício (coloidal), estearato de magnésio, hipromelose, macrogol, dióxido de titânio e óxido férrico (vermelho).

Cada comprimido revestido de MENELAT 45 mg contém:

mirtazapina..... 45 mg

Excipientes: lactose monoidratada, amido, hiprolose, dióxido de silício (coloidal), estearato de magnésio, hipromelose, macrogol e dióxido de titânio.

## **II- INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE**

### **1. INDICAÇÕES**

MENELAT está indicado para o tratamento de episódios de depressão maior.

### **2. RESULTADOS DE EFICÁCIA**

A eficácia de mirtazapina foi comprovada nos seguintes estudos:

*“Mirtazapine: a review of its use in major depression and other psychiatric disorders.”* (Croom, K. F. and Plosker, G. L. 2009); *“Effectiveness of mirtazapine in the treatment of depression with associated somatic symptoms.”* (García, C. J. 2008); *“Mirtazapine: a review of its clinical efficacy and tolerability.”* (Szegedi, A. and Schwertfeger, N. 2005); *“Mirtazapine is effective in the prophylactic treatment of chronic tension-type headache.”* (Bendtsen, L. and Jensen, R. 2004); *“Mirtazapine in the treatment of mood and anxiety disorders.”* (Ostacher, M. J., Eisner, L. and Nierenberg, A. A. 2003).

### **3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS**

#### **Propriedades farmacodinâmicas:**

MENELAT é um antagonista alfa<sub>2</sub> pré-sináptico, centralmente ativo, que aumenta a neurotransmissão noradrenérgica e serotoninérgica central. A melhora da neurotransmissão serotoninérgica é especificamente mediada através de receptores 5-HT<sub>1</sub>, porque os receptores 5-HT<sub>2</sub> e 5-HT<sub>3</sub> são bloqueados pela mirtazapina. Presume-se que ambos os enantiômeros de

mirtazapina contribuem para a atividade antidepressiva, o enantiômero S(+) bloqueando os receptores  $\alpha_2$  e 5-HT<sub>2</sub> e o enantiômero R(-) bloqueando os receptores 5-HT<sub>3</sub>.

A atividade antagonista dos receptores H<sub>1</sub> da histamina de mirtazapina está associada com suas propriedades sedativas. Ela praticamente não apresenta atividade anticolinérgica e, em doses terapêuticas, praticamente não tem efeito sobre o sistema cardiovascular.

#### População pediátrica:

Dois estudos randomizados, duplo-cegos, controlados com placebo, em crianças com idade entre 7 e 18 anos com distúrbio depressivo maior (n = 259) utilizando uma dose flexível pelas primeiras 4 semanas (5 - 45 mg de mirtazapina) seguidas por uma dose fixa (15, 30 ou 45 mg de mirtazapina) por outras 4 semanas falhou em demonstrar diferenças significativas entre mirtazapina e placebo sobre o desfecho primário e todos os desfechos secundários. Foi observado ganho de peso significativo ( $\geq 7\%$ ) em 48,8% dos indivíduos tratados com mirtazapina em comparação com 5,7% no braço tratado com placebo. Urticária (11,8% vs. 6,8%) e hipertrigliceridemia (2,9% vs. 0%) também foram comumente observadas.

#### **Propriedades farmacocinéticas:**

Após a administração oral de mirtazapina, a substância ativa é rapidamente e bem absorvida (biodisponibilidade ~50%) atingindo níveis plasmáticos de pico depois de aproximadamente 2 horas. A ligação de mirtazapina às proteínas plasmáticas é de aprox. 85%. A meia-vida média de eliminação é de 20-40 horas; meia-vidas mais longas, de até 65 horas, foram ocasionalmente registradas e meia-vidas mais curtas foram observadas em homens jovens. A meia-vida de eliminação é suficiente para justificar a dosagem de uma vez ao dia. O estado de equilíbrio é alcançado depois de 3-4 dias, após o quê não há acúmulo adicional. Mirtazapina apresenta farmacocinética linear dentro da variação de dose recomendada. A ingestão de alimentos não tem influência sobre a farmacocinética de mirtazapina.

A mirtazapina é extensivamente metabolizada e eliminada através da urina e das fezes dentro de poucos dias. As maiores vias de biotransformação são a desmetilação e a oxidação, seguidas pela conjugação. Dados *in vitro* de microsossomos hepáticos humanos indicam que as enzimas CYP2D6 e CYP1A2 do citocromo P450 estão envolvidas na formação do metabólito 8-hidróxi de mirtazapina, ao passo que a CYP3A4 é considerada responsável pela formação dos metabólitos N-desmetil e N-óxido. O metabólito desmetil é farmacologicamente ativo e parece ter o mesmo perfil farmacocinético que o composto principal.

A depuração de mirtazapina pode ser diminuída como resultado de deterioração renal ou hepática.

#### **4. CONTRAINDICAÇÕES**

Pacientes com hipersensibilidade à mirtazapina ou a quaisquer outros componentes da fórmula do produto.

MENELAT não deve ser utilizado em crianças e adolescentes com menos de 18 anos de idade uma vez que não houve demonstração de eficácia em dois estudos clínicos de curto-prazo.

#### **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**

##### **Uso em crianças e adolescentes com menos de 18 anos de idade**

MENELAT não deve ser utilizado no tratamento de crianças e adolescentes com menos de 18 anos de idade. Comportamentos relacionados ao suicídio (tentativa de suicídio e pensamentos suicidas), e hostilidade (predominantemente agressão, comportamento transgressor e raiva) foram mais frequentemente observados em estudos clínicos entre crianças e adolescentes tratados com antidepressivos em comparação com aqueles tratados com placebo. Entretanto, se, com base na necessidade clínica, for tomada a decisão de tratamento, o paciente deve ser

monitorado cuidadosamente quanto ao aparecimento de sintomas suicidas. Além disso, existe uma carência de dados de segurança de longo-prazo em criança e adolescentes em relação ao crescimento, amadurecimento e ao desenvolvimento cognitivo e comportamental.

#### Suicídio/pensamentos suicidas ou piora clínica

A depressão está associada com um aumento do risco de pensamentos suicidas, autoflagelação e suicídio (eventos relacionados ao suicídio). Esse risco persiste até que ocorra remissão significativa. Como a melhora pode não ocorrer durante as primeiras semanas ou mais de tratamento, os pacientes devem ser cuidadosamente monitorados até que essa melhora ocorra. A experiência clínica geral mostra que o risco de suicídio pode aumentar nos estágios iniciais da recuperação.

Pacientes com histórico de eventos relacionados ao suicídio ou aqueles que apresentam um grau significativo de ideação suicida antes do início do tratamento são conhecidos por apresentarem um risco maior de pensamentos suicidas ou de tentativas de suicídio, e devem receber monitoramento cuidadoso durante o tratamento. Uma meta-análise de estudos clínicos controlados com placebo de antidepressivos em pacientes adultos com distúrbios psiquiátricos mostrou um aumento do risco de comportamento suicida com antidepressivos em comparação com placebo em pacientes com menos de 25 anos de idade.

A supervisão cuidadosa de pacientes e, em particular, aqueles com alto risco deve acompanhar a terapia com antidepressivos, principalmente no início do tratamento e após as mudanças de dose.

Pacientes (e cuidadores de pacientes) devem ser alertados sobre a necessidade de monitorar qualquer piora clínica, comportamento ou pensamentos suicidas e mudanças incomuns no comportamento e a buscar orientação médica imediatamente se esses sintomas se apresentarem. Com relação à chance de suicídio, em particular no início do tratamento, apenas um número limitado de comprimidos de MENELAT deve ser administrado ao paciente.

#### Depressão da medula óssea

A depressão da medula óssea, geralmente evidenciada com granulocitopenia ou agranulocitose, foi relatada durante o tratamento com mirtazapina. A agranulocitose reversível foi relatada como uma ocorrência rara em estudos clínicos com mirtazapina. No período pós-comercialização com mirtazapina, casos muito raros de agranulocitose foram relatados, a maioria reversível, mas em alguns casos fatal. Os casos fatais foram relacionados, principalmente, a pacientes com idade acima de 65 anos. O médico deve estar alerta a sintomas como febre, dor de garganta, estomatite ou a outros sinais de infecção; quando esses sintomas ocorrerem, o tratamento deve ser interrompido e contagens sanguíneas devem ser realizadas.

#### Icterícia

O tratamento deve ser descontinuado caso ocorra icterícia.

#### Condições que precisam de supervisão

A dosagem cuidadosa, bem como o monitoramento regular e cuidadoso, são necessários em pacientes com:

- epilepsia e síndrome cerebral orgânica: Embora a experiência clínica indique que convulsões epiléticas são raras durante o tratamento com mirtazapina, assim como com outros antidepressivos, o MENELAT deve ser introduzido cuidadosamente em pacientes que apresentam histórico de convulsões. O tratamento deve ser descontinuado em qualquer paciente que desenvolva convulsões, ou onde houver um aumento na frequência de convulsões.
- deterioração hepática: Após uma dose oral única de 15 mg de mirtazapina, a depuração de mirtazapina foi reduzida em aproximadamente 35% em pacientes com deterioração hepática

leve a moderada, em comparação com indivíduos com função hepática normal. A concentração plasmática média de mirtazapina aumentou aproximadamente 55%.

- deterioração renal: Após uma dose oral única de 15 mg de mirtazapina em pacientes com deterioração renal moderada (depuração de creatinina < 40 mL/min.) e grave (depuração de creatinina  $\leq$  10 mL/min.), a depuração de mirtazapina diminuiu aproximadamente 30% e 50%, respectivamente, em comparação com indivíduos normais. A concentração plasmática média de mirtazapina aumentou aproximadamente 55% e 115%, respectivamente. Nenhuma diferença significativa foi encontrada em pacientes com deterioração renal leve (depuração de creatinina < 80 mL/min.) em comparação com o grupo de controle.

- doenças cardíacas como distúrbios da condução, angina do peito e infarto do miocárdio recente, deve-se tomar precauções normais e medicamentos concomitantes cuidadosamente administrados.

- pressão arterial baixa

- *diabetes mellitus*: Em pacientes com diabetes, os antidepressivos podem alterar o controle glicêmico. A dosagem de insulina e/ou de hipoglicemiantes orais pode precisar ser ajustada e recomenda-se o monitoramento cuidadoso.

Assim como com outros antidepressivos, deve-se levar em consideração o seguinte:

- Pode ocorrer piora dos sintomas psicóticos quando antidepressivos forem administrados em pacientes com esquizofrenia e outros distúrbios psicóticos; os pensamentos paranoicos podem ser intensificados.

- Quando a fase depressiva do distúrbio bipolar estiver sendo tratada, ela pode se transformar em fase maníaca. Pacientes com histórico de mania/hipomania devem ser monitorados cuidadosamente. A mirtazapina deve ser descontinuada em qualquer paciente que entre na fase maníaca.

- Embora a mirtazapina não seja viciante, a experiência pós-comercialização mostra que a interrupção abrupta do tratamento após a administração por longo-prazo pode, às vezes, resultar em sintomas de abstinência. A maioria das reações de abstinência é leve e autolimitante. Entre os vários sintomas de abstinência relatados, a vertigem, agitação, ansiedade, cefaleia e náusea são os mais frequentemente relatados. Muito embora eles tenham sido relatados como sintomas de abstinência, deve-se compreender que esses sintomas podem estar relacionados com a doença subjacente. Recomenda-se descontinuar o tratamento com MENELAT gradativamente.

- Deve-se tomar cuidado em pacientes com distúrbios de micção como hipertrofia prostática e em pacientes com glaucoma de ângulo estreito agudo e aumento da pressão intraocular (embora exista pouca chance de problemas com mirtazapina devido a essa atividade anticolinérgica muito fraca).

- Acatisia/agitação psicomotora: O uso de antidepressivos foi associado com o desenvolvimento de acatisia, caracterizada por uma agitação subjetivamente desagradável ou angustiante e necessidade de mudança sempre acompanhada com uma incapacidade de sentar ou de ficar parado. É mais provável que ocorra dentro das primeiras semanas de tratamento. Em pacientes que desenvolvem esses sintomas, o aumento da dose pode ser prejudicial.

#### Hiponatremia

A hiponatremia, provavelmente devida à secreção inapropriada do hormônio antidiurético (SIADH), foi relatada muito raramente com o uso de mirtazapina. Deve-se ter cuidado em pacientes em risco, como pacientes idosos ou pacientes concomitantemente tratados com medicações conhecidas por causarem hiponatremia.

#### Síndrome serotoninérgica

Interação com substâncias ativas serotoninérgicas: a síndrome serotoninérgica pode ocorrer quando inibidores seletivos da recaptação da serotonina (ISRSs) são utilizados concomitantemente com outras substâncias ativas serotoninérgicas. Os sintomas da síndrome serotoninérgica podem ser hipertermia, rigidez, mioclonia, instabilidade autonômica com possíveis flutuações rápidas dos sinais vitais, mudanças no estado mental que incluem confusão,



irritabilidade e agitação extrema progredindo para delírio e coma. Deve-se aconselhar cuidado e um monitoramento clínico mais cuidadoso é necessário quando essas substâncias ativas forem combinadas com MENELAT. O tratamento com MENELAT deve ser descontinuado se esses eventos ocorrerem e deve-se iniciar o tratamento sintomático de suporte. A partir da experiência pós-comercialização, parece que a síndrome serotoninérgica ocorre muito raramente em pacientes tratados apenas com mirtazapina.

#### **Efeitos sobre a habilidade de dirigir veículos e/ou operar máquinas:**

A mirtazapina apresentou influência leve ou moderada sobre a capacidade de dirigir e de utilizar máquinas. MENELAT pode prejudicar a concentração e o estado de alerta (principalmente na fase inicial do tratamento). Os pacientes devem evitar desempenhar tarefas potencialmente perigosas, que exigem vigilância e boa concentração, como dirigir um veículo motorizado ou operar maquinário, a qualquer momento quando afetados.

#### **Uso em idosos:**

Os pacientes idosos são, frequentemente, mais sensíveis, principalmente com relação aos efeitos indesejados dos antidepressivos. Durante os estudos clínicos com mirtazapina, não foram relatados efeitos indesejados mais frequentemente em pacientes idosos do que em outras faixas etárias.

#### **Gravidez**

Dados limitados sobre o uso de mirtazapina em mulheres grávidas não indicam um aumento do risco de malformações congênitas. Estudos em animais não mostraram quaisquer efeitos teratogênicos de relevância clínica, no entanto, foi observada toxicidade.

Dados epidemiológicos sugeriram que o uso de ISRSs na gravidez, principalmente na gravidez tardia, pode aumentar o risco de hipertensão pulmonar persistente no recém-nascido (PPHN). Embora nenhum estudo tenha investigado a associação de PPHN com o tratamento com mirtazapina, esse risco potencial não pode ser descartado levando-se em consideração o mecanismo de ação relacionado (aumento nas concentrações de serotonina).

Deve-se tomar cuidado ao prescrever MENELAT para mulheres grávidas. Se MENELAT for utilizado até ou pouco antes do nascimento, recomenda-se o monitoramento pós-natal do recém-nascido devido aos possíveis efeitos da descontinuação.

#### **Lactação**

Dados de estudos em animais e dados limitados em humanos mostraram a excreção de mirtazapina no leite materno em quantidades muito pequenas. Deve-se tomar uma decisão sobre continuar/descontinuar a amamentação ou continuar/descontinuar a terapia com MENELAT levando-se em consideração o efeito da amamentação para a criança e o benefício da terapia com MENELAT para a mulher.

### **6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**

MENELAT não deve ser administrado concomitantemente com inibidores da MAO ou dentro de duas semanas após a descontinuação da terapia com inibidores da MAO. Deve-se aguardar aproximadamente duas semanas antes que pacientes tratados com MENELAT sejam tratados com inibidores da MAO.

Além disso, assim como com os ISRSs, a coadministração com outras substâncias ativas serotoninérgicas (L-triptofano, triptanos, tramadol, linezolida, SSRIs, venlafaxina, lítio e preparações de Erva de São João - *Hypercurium perforatum*) pode levar a uma incidência de efeitos associados à serotonina (síndrome serotoninérgica – vide item ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES). Deve-se aconselhar cuidado e é necessário um monitoramento clínico mais cuidadoso quando essas substâncias ativas forem combinadas com mirtazapina.

MENELAT pode aumentar as propriedades sedativas de benzodiazepinas e de outros sedativos, (notavelmente, a maioria dos antipsicóticos, antagonistas de anti-histamínicos H1, opioides). Deve-se tomar cuidado quando esses produtos medicinais são prescritos juntamente com mirtazapina.

A mirtazapina pode aumentar o efeito depressivo do álcool no SNC. Portanto, os pacientes devem ser aconselhados a evitarem o uso de bebidas alcoólicas enquanto estiverem utilizando MENELAT.

Uma dose de 30 mg de mirtazapina uma vez ao dia causou um aumento pequeno, mas estatisticamente significativo, na Razão Normalizada Internacional (INR) em indivíduos tratados com varfarina. Assim como em uma dose mais elevada de mirtazapina um efeito mais pronunciado não pode ser excluído, é aconselhável monitorar a INR em caso de tratamento concomitante de varfarina com mirtazapina.

Carbamazepina e fenitoína, indutores do CYP3A4, aumentam a depuração de mirtazapina em aproximadamente duas vezes, resultando em uma diminuição da concentração plasmática média de mirtazapina de 60% e 45%, respectivamente. Quando a carbamazepina ou qualquer outro indutor do metabolismo hepático (como a rifampicina) for adicionado à terapia com mirtazapina, a dose de mirtazapina pode ter que ser aumentada. Se o tratamento com tal produto for descontinuado, pode ser necessário reduzir a dose de mirtazapina.

A coadministração de cetoconazol, um potente inibidor do CYP3A4, aumentou os níveis do pico plasmático e a AUC da mirtazapina em aproximadamente 40% e 50%, respectivamente. Quando a cimetidina (fraco inibidor de CYP1A2, CYP2D6 e CYP3A4) é administrada com mirtazapina, a concentração plasmática média de mirtazapina pode aumentar mais de 50%.

Deve-se tomar cuidado e a dose pode ter que ser diminuída ao coadministrar MENELAT com potentes inibidores do CYP3A4, inibidores da HIV protease, antifúngicos azóis, eritromicina, cimetidina ou nefazodona.

Estudos de interação não indicaram qualquer efeito farmacocinético relevante sobre o tratamento concomitante de mirtazapina com paroxetina, amitriptilina, risperidona ou lítio.

## **7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO**

Conservar em temperatura ambiente (15 a 30°C).

MENELAT 30 mg: comprimido revestido de coloração rosa, redondo, biconvexo, plano de um lado e sulcado do outro lado.

MENELAT 45 mg: comprimido revestido de coloração branca a quase branca, redondo, biconvexo, plano em ambos os lados.

**Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.**

**Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.**

**Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.**

**Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.**

## 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

### Adultos

A dose diária eficaz é, geralmente, entre 15 mg e 45 mg; a dose inicial é de 15 ou 30 mg.

MENELAT começa a exercer seu efeito, em geral, depois de 1-2 semanas de tratamento. O tratamento com uma dose adequada deve resultar em uma resposta positiva dentro de 2-4 semanas.

Com uma resposta insuficiente, a dose pode ser aumentada até a dose máxima. Se não houver resposta dentro de 2-4 semanas adicionais, então, o tratamento deve ser interrompido.

### Idosos

A dose recomendada é a mesma que a recomendada para adultos. Em pacientes idosos, um aumento na dose deve ser realizado sob cuidadosa supervisão a fim de obter uma resposta satisfatória e segura.

MENELAT apresenta uma meia-vida de eliminação de 20-40 horas e, portanto, é adequada para uma administração diária. Deve ser tomado, preferivelmente, como dose única à noite antes de dormir. MENELAT também pode ser administrado em duas doses divididas (uma pela manhã e uma à noite, a maior dose deve ser tomada à noite).

Os comprimidos devem ser tomados oralmente, com líquidos, e engolidos sem mastigar.

Pacientes com depressão devem ser tratados por um período suficiente de pelo menos 6 meses para garantir que estejam livres de sintomas.

Recomenda-se descontinuar o tratamento com MENELAT gradativamente a fim de evitar os sintomas de abstinência.

**Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.**

## 9. REAÇÕES ADVERSAS

Foram observadas as seguintes reações adversas, das comuns para as de frequência não conhecida com o uso da mirtazapina:

Reação muito comum ( $\geq 1/10$ ): aumento de apetite e de peso<sup>1</sup>; sonolência<sup>1,4</sup>, sedação<sup>1,4</sup>, cefaleia<sup>2</sup>, secura da boca.

Reação comum ( $\geq 1/100$  e  $< 1/10$ ): sonhos anormais, confusão, ansiedade<sup>2,5</sup>, insônia<sup>3,5</sup>, letargia<sup>1</sup>, vertigem, tremor, hipotensão ortostática, náusea<sup>3</sup>, diarreia<sup>2</sup>, vômito<sup>2</sup>, exantema<sup>2</sup>, artralgia, mialgia, dor nas costas<sup>1</sup>, edema periférico, fadiga.

Reação incomum ( $\geq 1/1.000$  e  $< 1/100$ ): pesadelos<sup>2</sup>, manias, agitação<sup>2</sup>, alucinações, agitação psicomotora (incl. Acatisia, hipercinesia), parestesia<sup>2</sup>, pernas inquietas, síncope, hipotensão<sup>2</sup>, hipoestesia oral.

Reação rara ( $\geq 1/10.000$  e  $< 1/1.000$ ): agressão, mioclonia, elevação nas atividades na transaminase sérica.

Reação de frequência não conhecida: depressão da medula óssea (granulocitopenia, agranulocitose, anemia aplástica, trombocitopenia), eosinofilia, secreção inapropriada do hormônio antidiurético, hiponatremia, ideação suicida<sup>6</sup>, comportamento suicida<sup>6</sup>, convulsões, Síndrome serotoninérgica, parestesia oral, disartria, edema de boca, aumento na salivação,

Síndrome de Stevens-Johnson, dermatite bolhosa, eritema multiforme, necrólise epidérmica tóxica, sonambulismo.

<sup>1</sup> Em estudos clínicos, esses eventos ocorreram significativamente, sob o ponto de vista estatístico, mais frequentemente durante o tratamento com mirtazapina do que com placebo.

<sup>2</sup> Em estudos clínicos, esses eventos ocorreram mais frequentemente durante o tratamento com placebo do que com mirtazapina, no entanto, não significativamente, sob o ponto de vista estatístico, com mais frequência.

<sup>3</sup> Em estudos clínicos, esses eventos ocorreram significativamente, sob o ponto de vista estatístico, mais frequentemente durante o tratamento com placebo do que com mirtazapina.

<sup>4</sup> A redução da dose, geralmente, não leva a menos sonolência/sedação, mas pode prejudicar a eficácia antidepressora.

<sup>5</sup> No tratamento com antidepressivos, em geral, a ansiedade e a insônia (que podem ser sintomas de depressão) podem se desenvolver ou se agravar. No tratamento com mirtazapina, foi relatado o desenvolvimento ou agravamento de ansiedade e de insônia.

<sup>6</sup> Casos de ideação suicida e de comportamentos suicidas foram relatados durante a terapia com mirtazapina ou logo após a descontinuação do tratamento.

Em avaliações laboratoriais de estudos clínicos, foram observados aumentos nas transaminases e gama-glutamil transferases (no entanto, eventos adversos associados não foram relatados significativamente, sob o ponto de vista estatístico, mais frequentemente com mirtazapina do que com placebo).

**Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária – NOTIVISA, disponível em [www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm](http://www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm), ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.**

## **10. SUPERDOSE**

A experiência atual com relação à sobredose com mirtazapina isolada indica que os sintomas são, geralmente, leves. Foram relatadas depressão do sistema nervoso central com desorientação e sedação prolongada, juntamente com taquicardia e hiper ou hipotensão leve. No entanto, existe uma possibilidade de resultados mais sérios (incluindo fatalidades) em dosagens muito maiores do que a dose terapêutica, principalmente com sobredoses misturadas.

Casos de sobredose devem receber a terapia sintomática e de suporte apropriada para as funções vitais.

Carvão ativado ou lavagem gástrica também devem ser considerados.

**Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.**

## **III- DIZERES LEGAIS**

MS - 1.0525.0030

Farmacêutica Responsável: Dra. Cintia M. Ito Sakaguti - CRF-SP nº 31.875

Importado por:

**Torrent do Brasil Ltda.**

Av. Tamboré, 1180 - Módulo A5

Barueri - SP

CNPJ 33.078.528/0001-32

Fabricado por:  
**Torrent Pharmaceuticals Ltd.**  
Baddi - Índia

**VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA**  
**SÓ PODE SER VENDIDO COM RETENÇÃO DA RECEITA**

**Esta bula foi aprovada em 25/09/2014.**

**SAC: 0800.7708818**



BU-02

**Anexo B**  
**Histórico de alteração para a bula**

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº expediente	Assunto	Data do expediente	Nº expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula <sup>21</sup>	Versões (VP/VPS) <sup>22</sup>	Apresentações relacionadas <sup>23</sup>
25/09/2014	Versão atual	Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12 (385-14)	-	-	-	-	Composição e Dizeres legais	VP e VPS	Comprimidos revestidos de 30 mg: embalagens contendo 10 e 30 comprimidos Comprimidos revestidos de 45 mg: embalagens contendo 30 comprimidos
17/03/2014	0191913/14-0	Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12 (103-14)	-	-	-	-	Dizeres legais	VP e VPS	Comprimidos revestidos de 30 mg: embalagens contendo 10 e 30 comprimidos Comprimidos revestidos de 45 mg: embalagens contendo 30 comprimidos
21/08/2013	0693461/13-7	Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12 (234-13)	-	-	-	-	Onde, como e por quanto tempo posso guardar este medicamento? Cuidados de armazenamento do medicamento	VP e VPS	Comprimidos revestidos de 30 mg: embalagens contendo 10 e 30 comprimidos Comprimidos revestidos de 45 mg: embalagens contendo 30 comprimidos
04/07/2013	0539985/13-8	Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC 60/12 (154-13)	-	-	-	-	Atualização de texto de bula conforme bula padrão publicada no bulário.	VP e VPS	Comprimidos revestidos de 30 mg: embalagens contendo 10 e 30 comprimidos Comprimidos revestidos de 45 mg: embalagens contendo 30 comprimidos