

## RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

### 1. NOME DO MEDICAMENTO

Mirtazapina Farmoz 15 mg comprimidos revestidos por película  
Mirtazapina Farmoz 30 mg comprimidos revestidos por película

### 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido revestido por película de Mirtazapina Farmoz 15 mg contém 15 mg de mirtazapina.

Cada comprimido revestido por película de Mirtazapina Farmoz 30 mg contém 30 mg de mirtazapina.

Excipiente(s) com efeito conhecido

Cada comprimido de 15 mg contém:

Lactose - 111 mg (sob a forma de lactose mono-hidratada)

Cada comprimido de 30 mg contém:

Lactose -- 222 mg (sob a forma de lactose mono-hidratada)

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

### 3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido por película.

### 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

#### 4.1 Indicações terapêuticas

Mirtazapina Farmoz está indicado em adultos para o tratamento de episódios de depressão major.

#### 4.2 Posologia e modo de administração

Adultos

A dose diária eficaz situa-se, habitualmente, entre 15 e 45 mg; a dose inicial é de 15 ou 30 mg.

A mirtazapina começa a exercer o seu efeito, geralmente, após 1-2 semanas de tratamento. O tratamento com uma dose adequada deverá resultar numa resposta positiva dentro de 2-4 semanas. No caso de a resposta ser insuficiente, a dose pode ser

umentada até à dose máxima. Se não ocorrer resposta ao fim de 2-4 semanas adicionais, o tratamento deverá ser interrompido.

Os doentes com depressão deverão ser tratados por um período suficiente de pelo menos 6 meses para garantir a ausência de sintomas.

Recomenda-se a interrupção gradual do tratamento com mirtazapina para evitar os sintomas de privação (ver secção 4.4).

#### Idosos

A dose recomendada é a mesma que para os adultos. Em doentes idosos, um aumento da dose deverá ser realizado sob apertada vigilância, de modo a obter-se uma resposta satisfatória e segura.

#### Compromisso renal

A depuração da mirtazapina pode estar diminuída em doentes com compromisso renal moderado a grave (depuração da creatinina <40 ml/min). Este facto deve ser tido em consideração quando se prescreve Mirtazapina Farnoz a este grupo de doentes (ver secção 4.4).

#### Compromisso hepático

A depuração da mirtazapina pode estar diminuída em doentes com compromisso hepático. Este facto deve ser tido em consideração quando se prescreve Mirtazapina Farnoz a este grupo de doentes, particularmente, doentes com compromisso hepático grave, na medida em que a mirtazapina ainda não foi investigada em doentes com compromisso hepático grave (ver secção 4.4).

#### População pediátrica

Mirtazapina Farnoz não deve ser utilizado em crianças e adolescentes com idade inferior a 18 anos visto a eficácia não ter sido demonstrada em dois ensaios clínicos de curta duração (ver secção 5.1) e devido a questões de segurança (ver secções 4.4, 4.8 e 5.1).

#### Modo de administração

A mirtazapina tem uma semivida de eliminação de 20-40 horas, pelo que Mirtazapina Farnoz é adequada para uma toma única diária. Preferencialmente, deve ser tomada numa toma única à noite, antes de deitar. Mirtazapina Farnoz pode também ser administrado em duas doses divididas (uma de manhã e outra ao deitar, a dose mais elevada deverá ser tomada à noite).

Os comprimidos devem ser tomados por via oral com líquido e engolidos sem mastigar.

#### 4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

Uso concomitante de mirtazapina e inibidores da monoaminoxidase (IMAO) (ver secção 4.5).

#### 4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

##### População pediátrica

Mirtazapina Farmoz não deve ser utilizado no tratamento de crianças e adolescentes com idade inferior a 18 anos. Foram observados com maior frequência comportamentos relacionados com o suicídio (tentativa de suicídio e ideação suicida) e hostilidade (predominantemente agressão, comportamento de oposição e cólera) em ensaios clínicos com crianças e adolescentes que se encontravam a tomar antidepressivos, em comparação com os que se encontravam a tomar placebo. Se, não obstante, com base na necessidade clínica, a decisão de tratamento for tomada, o doente deve ser rigorosamente monitorizado em relação ao aparecimento de sintomas suicidas. Adicionalmente, não estão disponíveis dados de segurança a longo prazo em crianças e adolescentes no que se refere ao crescimento, à maturação e ao desenvolvimento cognitivo e comportamental.

##### Suicídio/ideação suicida/agravamento da situação clínica

A depressão está associada ao aumento do risco de ideação suicida, autoagressividade e suicídio (pensamentos/comportamentos relacionados com o suicídio). O risco prevalece até que ocorra remissão significativa dos sintomas. Como durante as primeiras semanas ou mais de tratamento pode não se verificar qualquer melhoria, os doentes deverão ter uma vigilância mais rigorosa até que essa melhoria ocorra. De acordo com a prática clínica, em geral o risco de suicídio pode aumentar nas fases iniciais da recuperação.

Os doentes com história de pensamentos/comportamentos relacionados com o suicídio, que apresentem um grau significativo destes sintomas antes do início do tratamento, apresentam também um maior risco de ideação suicida ou de tentativa de suicídio, devendo por isso ser cuidadosamente monitorizados durante o tratamento.

Uma meta-análise de estudos clínicos controlados com placebo em adultos com distúrbios psiquiátricos demonstrou um aumento do risco de comportamentos relacionados com o suicídio em doentes com menos de 25 anos a tomar antidepressivos comparativamente aos doentes a tomar placebo. A terapêutica medicamentosa deverá ser acompanhada de uma monitorização rigorosa em particular nos doentes de maior risco especialmente na fase inicial do tratamento ou na sequência de alterações posológicas.

Os doentes, e os prestadores de cuidados de saúde, devem ser alertados para a necessidade de monitorização relativamente a qualquer agravamento da sua situação clínica, pensamentos/comportamentos relacionados com o suicídio e para procurar assistência médica imediatamente caso estes ocorram.

No que diz respeito à possibilidade de suicídio, em particular no início do tratamento, apenas deverá ser dada ao doente uma quantidade mínima de comprimidos revestidos por película de Mirtazapina Farmoz que permita o adequado acompanhamento do doente, de forma a reduzir o risco de sobredosagem.

##### Depressão da medula óssea

Têm sido referidos casos de depressão da medula óssea, geralmente sob a forma de granulocitopenia ou agranulocitose, durante o tratamento com Mirtazapina Farmoz. Nos estudos clínicos com Mirtazapina Farmoz, a agranulocitose reversível tem sido

referida como uma ocorrência rara. No período pós-comercialização de Mirtazapina Farmoz, foram notificados casos muito raros de agranulocitose, na maioria reversíveis mas em alguns casos fatais. A maioria dos casos fatais é relativa a doentes com idade superior a 65 anos. O médico deverá estar em alerta para sintomas tais como febre, dores de garganta, estomatite ou outros sinais de infeção; quando algum destes sintomas ocorrer, o tratamento deverá ser suspenso e deve realizar-se um hemograma completo.

#### Icterícia

O tratamento deverá ser descontinuado se ocorrer icterícia.

#### Condições que requerem supervisão

É necessária uma administração cuidada, assim como uma monitorização apertada e regular, em doentes com:

- epilepsia e síndrome orgânica cerebral: embora a experiência clínica indique que raramente ocorrem convulsões epiléticas durante o tratamento com mirtazapina, assim como com outros antidepressivos, o tratamento com Mirtazapina Farmoz deverá ser iniciado com cautela em doentes com história de convulsões. O tratamento deverá ser descontinuado em qualquer doente que desenvolva convulsões ou quando ocorra um aumento na frequência das convulsões.

- Compromisso hepático: após uma dose oral única de 15 mg de mirtazapina, a depuração desta está diminuída em 35%, aproximadamente, em doentes com compromisso hepático ligeiro a moderado comparativamente a indivíduos com a função hepática normal. A concentração plasmática média de mirtazapina está aumentada em cerca de 55%.

- Compromisso renal: após uma dose oral única de 15 mg de mirtazapina, a depuração da mirtazapina está diminuída em cerca de 30% e 50%, respetivamente, em doentes com compromisso renal moderado (depuração da creatinina <40 ml/min) e grave (depuração da creatinina  $\leq 10$  ml/min), comparativamente a indivíduos normais. A concentração plasmática média da mirtazapina aumentou em cerca de 55% e 115%, respetivamente. Não foram encontradas diferenças significativas em doentes com compromisso renal ligeiro (depuração da creatinina <80 ml/min) comparativamente ao grupo controlo.

- Doenças cardíacas, tais como perturbações da condução, angina de peito e enfarte do miocárdio recente, onde devem ser tomadas as precauções habituais e os medicamentos concomitantes administrados cuidadosamente.

- Hipotensão.

– diabetes mellitus: em doentes com diabetes, os antidepressivos podem alterar o controlo glicémico. Pode ser necessário ajustar a dose de insulina e/ou antidiabéticos orais e recomenda-se uma monitorização apertada.

Tal como com outros antidepressivos, deve ter-se em conta o seguinte:

– pode ocorrer o agravamento dos sintomas psicóticos quando os antidepressivos são administrados a doentes com esquizofrenia ou com outras perturbações psicóticas; os pensamentos paranóides podem ser intensificados.

- o tratamento da fase depressiva de uma psicose maníaco-depressiva pode desencadear uma fase de mania. Doentes com história de mania/hipomania devem ser cuidadosamente monitorizados. O tratamento com mirtazapina deverá ser descontinuado em qualquer doente que entre em fase de mania.

- Embora Mirtazapina Farmoz não provoque dependência, a experiência pós-comercialização mostra que a uma interrupção abrupta do tratamento após administração prolongada pode, por vezes, causar sintomas de privação. A maioria das reações de privação é ligeira e autolimitada. Entre os vários sintomas de privação notificados, os mais frequentemente referidos foram as tonturas, agitação, ansiedade, cefaleias e náuseas. Embora tenham sido notificados como sintomas de privação, deve ter-se em atenção que estes sintomas podem estar relacionados com a doença subjacente. Tal como descrito na secção 4.2, recomenda-se a descontinuação gradual do tratamento com mirtazapina.

– Deve tomar-se cuidado com os doentes com alterações na micção como na hipertrofia prostática e em doentes com glaucoma de ângulo estreito agudo e aumento da pressão intraocular (embora não se esperem problemas devido à muito fraca atividade anticolinérgica de Mirtazapina Farmoz).

acatisia/agitação psicomotora: O uso de antidepressivos tem sido associado ao desenvolvimento de acatisia, caracterizada por uma agitação subjetiva desagradável ou aflitiva e pela necessidade de movimentação acompanhada frequentemente pela incapacidade de sentar ou ficar imóvel. Em doentes que desenvolvem estes sintomas, o aumento da dose pode ser prejudicial.

- Foram notificados casos de prolongamento do intervalo QT, Torsades de Pointes, taquicardia ventricular, e morte súbita, durante o período de pós-comercialização de mirtazapina. A maioria das notificações ocorreram associadas a sobredosagem ou em doentes com outros fatores de risco para o prolongamento do intervalo QT, incluindo o uso concomitante de medicamentos que prolongam o intervalo QTc (ver secção 4.5 e secção 4.9). Deve ser tida precaução quando Mirtazapina Farmoz é prescrito em doentes com doença cardiovascular conhecida ou com história familiar de prolongamento do intervalo QT, e na utilização concomitante com outros fármacos que se pensa prolongarem o intervalo QTc.

#### Hiponatremia

Tem sido notificada muito raramente hiponatremia com o uso de mirtazapina, provavelmente, devido à secreção inapropriada de hormona antidiurética (SIADH). Deverá ser tida precaução em doentes de risco, tais como idosos ou doentes concomitantemente tratados com medicamentos que se conhece que podem causar hiponatremia.

#### Síndrome serotoninérgica

Interação com fármacos serotoninérgicos: a administração concomitante de inibidores seletivos da recaptção da serotonina (ISRS) com outros fármacos serotoninérgicos pode conduzir ao desenvolvimento da síndrome serotoninérgica (ver secção 4.5). Os sintomas da síndrome serotoninérgica podem ser hipertermia, rigidez, mioclonias, instabilidade autonómica com possíveis flutuações rápidas dos sinais vitais, alterações do estado mental incluindo confusão, irritabilidade e agitação extrema progredindo para delírio e coma. Recomenda-se precaução e é necessária uma monitorização clínica apertada quando estas substâncias ativas são combinadas com a mirtazapina. O tratamento com a mirtazapina deve ser interrompido se tais eventos ocorrerem e iniciado tratamento sintomático de suporte. A experiência pós-comercialização indica que a síndrome serotoninérgica ocorre muito raramente em doentes tratados apenas com Mirtazapina Farmoz (ver secção 4.8).

#### Reações cutâneas adversas graves

Foram relatadas reações cutâneas adversas graves (RCAG), incluindo síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), necrólise epidérmica tóxica (NET), reação medicamentosa com eosinofilia e sintomas sistémicos (DRESS), dermatite bolhosa e eritema multiforme, que podem ser potencialmente fatais ou fatais, em associação com tratamento com mirtazapina.

Se surgirem sinais e sintomas sugestivos destas reações, a terapêutica com Mirtazapina Farmoz deve ser imediatamente interrompida.

Caso o doente tenha desenvolvido uma destas reações devido à utilização de Mirtazapina Farmoz, o tratamento com Mirtazapina Farmoz não deve ser reiniciado nesse doente em momento algum.

#### Idosos

Os doentes idosos são frequentemente mais sensíveis, especialmente no que diz respeito aos efeitos indesejáveis dos antidepressivos. Durante a investigação clínica com Mirtazapina Farmoz, os efeitos indesejáveis não foram mais frequentemente notificados nos doentes idosos do que nos outros grupos etários.

#### Lactose

Doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência total de lactase ou malabsorção de glucose-galactose não devem tomar este medicamento.

### 4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

#### Interações farmacodinâmicas

- A mirtazapina não deve ser administrada concomitantemente com inibidores da MAO ou nas duas semanas seguintes à descontinuação da terapêutica com inibidores da MAO. Da mesma maneira, deve-se esperar cerca de duas semanas antes dos doentes tratados com mirtazapina serem tratados com inibidores da MAO (ver secção 4.3).

Adicionalmente, tal como com os ISRS, a coadministração de outras substâncias ativas serotoninérgicas (L-triptofano, triptanos, tramadol, linezolida, azul de metileno, ISRS, venlafaxina, lítio e preparações à base de hipericão - *Hypericum perforatum*) podem levar a uma incidência de efeitos associados à serotonina (síndrome

serotoninérgica: ver secção 4.4). Deverá ser aconselhada precaução e é necessária uma monitorização clínica apertada quando estas substâncias ativas são administradas em combinação com a mirtazapina.

- A mirtazapina pode aumentar as propriedades sedativas das benzodiazepinas e outros sedativos (particularmente, a maior parte dos antipsicóticos, antagonistas dos recetores H1 da histamina, opióides). Devem ser tomadas medidas de precaução quando estes medicamentos forem prescritos juntamente com a mirtazapina.

- A mirtazapina pode aumentar a ação depressora do álcool sobre o SNC. Os doentes deverão, portanto, ser aconselhados a não ingerir bebidas alcoólicas enquanto tomam mirtazapina.

- Em indivíduos medicados com varfarina, a toma de 30 mg mirtazapina, uma vez por dia, provocou um pequeno, mas estatisticamente significativo, aumento da razão normalizada internacional (INR). Como para doses mais elevadas de mirtazapina não pode ser excluído um efeito mais pronunciado, é aconselhável a monitorização dos valores da INR em caso de tratamento concomitante de varfarina e mirtazapina.

- O risco de prolongamento do intervalo QT e/ou de arritmias ventriculares (por exemplo, Torsades de Pointes) pode ser aumentado com a utilização concomitante de fármacos que prolongam o intervalo QTc (por exemplo, alguns antipsicóticos e antibióticos).

#### Interações farmacocinéticas

A carbamazepina e a fenitoína, indutores do CYP3A4, aumentaram a depuração da mirtazapina para o dobro, resultando num decréscimo das concentrações plasmáticas de mirtazapina de 60 e 45%, respetivamente. Quando a carbamazepina ou qualquer outro indutor do metabolismo hepático (tal como a rifampicina) for adicionado à terapêutica com mirtazapina, pode ser necessário o aumento da dose de mirtazapina. Se o tratamento com quaisquer destes fármacos for interrompido, pode ser necessária a redução da dose de mirtazapina.

- A administração concomitante de cetoconazol, um potente inibidor do CYP3A4, aumentou os picos das concentrações plasmáticas e a AUC da mirtazapina em cerca de 40% e 50%, respetivamente.

Quando é administrada a cimetidina (um inibidor fraco do CYP1A2, CYP2D6 e CYP3A4) com a mirtazapina, a concentração plasmática média da mirtazapina pode aumentar mais de 50%.

Devem ser tomadas medidas de precaução e a dose pode ser diminuída quando se administra concomitantemente a mirtazapina com inibidores potentes do CYP3A4, inibidores da protease do VIH, antifúngicos azóis, eritromicina, cimetidina e nefazodona.

- Os estudos de interação não indicaram qualquer efeito farmacocinético relevante na administração concomitante de mirtazapina com paroxetina, amitriptilina, risperidona e lítio.

#### População pediátrica

Os estudos de interação só foram realizados em adultos.

#### 4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

##### Gravidez

Dados insuficientes sobre a utilização de mirtazapina em mulheres grávidas não indicaram um risco aumentado de malformações congénitas. Os estudos em animais não revelaram quaisquer efeitos teratogénicos com relevância clínica, contudo tem sido observado desenvolvimento de toxicidade (ver secção 5.3).

Os dados epidemiológicos sugerem que a utilização de inibidores seletivos da recaptção da serotonina (ISRS) durante a gravidez, particularmente na parte final, pode aumentar o risco de hipertensão pulmonar persistente no recém-nascido (HPPN). Embora não tenham sido efetuados estudos que investiguem a relação entre a HPPN e o tratamento com mirtazapina, este risco potencial não pode ser excluído, tendo em consideração o mecanismo de ação relacionado (aumento da concentração de serotonina).

A prescrição a mulheres grávidas deverá ser feita cautelosamente. Se Mirtazapina Farmoz for utilizado até ao nascimento, ou até perto deste, é recomendada a monitorização pós-natal do recém-nascido para considerar possíveis efeitos de privação.

##### Amamentação

Estudos em animais e dados humanos limitados têm revelado que a mirtazapina é excretada no leite materno apenas em quantidades muito pequenas. A decisão sobre a continuação/suspensão do aleitamento ou a continuação/suspensão da terapêutica com Mirtazapina Farmoz deve ser tomada tendo em consideração o benefício do aleitamento para o lactente e o benefício da terapêutica com Mirtazapina Farmoz para a mulher.

#### 4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de Mirtazapina Farmoz sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são reduzidos ou moderados. Mirtazapina Farmoz pode prejudicar a capacidade de concentração e a vigília (particularmente na fase inicial do tratamento). Os doentes devem evitar o desempenho de tarefas potencialmente perigosas que requeiram vigília e concentração, tais como condução de veículos motorizados ou manuseamento de máquinas, em qualquer altura quando afetados.

#### 4.8 Efeitos indesejáveis

Os doentes deprimidos referem um número de sintomas que estão associados à própria doença em si. Consequentemente, é, por vezes, muito difícil diferenciar se os sintomas se devem à própria doença ou ao tratamento com Mirtazapina Farmoz.

As reações adversas mais frequentemente notificadas, que ocorreram em mais de 5% dos doentes tratados com mirtazapina em ensaios clínicos aleatorizados e controlados com placebo (ver abaixo), foram: sonolência, sedação, xerostomia, aumento de peso, aumento do apetite, tonturas e fadiga.

Todos os ensaios aleatorizados e controlados por placebo com doentes (incluindo indicações para além da perturbação depressiva major), foram avaliados no que se refere às reações adversas da mirtazapina. A meta-análise considerou 20 ensaios, com uma duração de tratamento planeada até 12 semanas, com 1501 doentes (134 pessoas-ano) a receber doses até 60 mg de mirtazapina e 850 doentes (79 pessoas-ano) a receber placebo. Foram excluídas as fases de extensão destes ensaios para manter a comparação com o placebo.

A tabela 1 mostra a incidência das reações adversas agrupadas, que ocorreram com uma frequência estatisticamente significativa maior durante o tratamento com mirtazapina em comparação com o placebo durante os ensaios clínicos, assim como as reações adversas por notificação espontânea. A frequência das reações adversas por notificação espontânea é baseada na taxa de notificação destes acontecimentos durante os ensaios clínicos. A frequência das reações adversas por notificação espontânea para as quais não se verificou nenhum caso com a mirtazapina nos ensaios clínicos aleatorizados e controlados com placebo foi classificada como “desconhecida”.

Tabela 1. Reações adversas de Mirtazapina Farmoz

Classes de sistemas de órgãos	Muito frequentes (≥ 1/10)	Frequentes (≥ 1/100 a < 1/10)	Pouco frequentes (≥ 1/1000 a < 1/100)	Raros (≥ 1/10000 a < 1/1000)	Frequência desconhecida
Exames complementares de diagnóstico					Creatinaquinas e aumentada

Doenças do sangue e do sistema linfático					Depressão da medula óssea (granulocitopenia, agranulocitose, anemia aplásica e trombocitopenia) Eosinofilia
Doenças do sistema nervoso	Sonolência <sup>1,4</sup> Sedação <sup>1,4</sup> Cefaleias <sup>2</sup>	Letargia <sup>1</sup> Tonturas Tremores Amnésia *	Parestesia <sup>2</sup> Pernas cansadas Síncope	Mioclonias	Convulsões (insultos) Síndrome serotoninérgica Parestesia oral
Doenças gastrointestinais	Xerostomia	Obstipação <sup>1</sup> Náuseas <sup>3</sup> Diarreia <sup>2</sup> Vômitos <sup>2</sup>	Hipoestesia oral		Edema da boca Salivação aumentada
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos		Exantema <sup>2</sup>			Reação medicamentosa com eosinofilia e sintomas sistêmicos (DRESS)
Afeções músculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos		Artralgia Mialgia Dorsalgia <sup>1</sup>			Rabdomiólise
Doenças do metabolismo e da nutrição	Aumento de peso <sup>1</sup> Aumento do apetite <sup>1</sup>				Hiponatremia
Vasculopatias		Hipotensão ortostática	Hipotensão <sup>2</sup>		
Perturbações gerais e alterações no local de administração		Edema periférico <sup>1</sup> Fadiga			Sonambulismo Edema generalizado Edema localizado

Afeções hepatobiliares				Elevação das transaminases séricas	
Doenças do foro psiquiátrico		Sonhos anormais Confusão Ansiedade <sup>2,5</sup> Insónia <sup>3,5</sup>	Pesadelos <sup>2</sup> Mania Agitação <sup>2</sup> Alucinações Agitação psicomotora (incluindo acatisia, hipercinesia)	Agressão	Ideação suicida <sup>6</sup> Comportamento suicida <sup>6</sup>
Doenças endócrinas					Secreção inapropriada de hormona antidiurética
Doenças renais e urinárias					Retenção urinária

1 Nos ensaios clínicos estes eventos ocorreram com uma frequência estatisticamente significativa maior durante o tratamento com mirtazapina do que com o placebo.

2 Nos ensaios clínicos estes eventos ocorreram mais frequentemente durante o tratamento com placebo do que com mirtazapina, contudo, esta diferença não foi estatisticamente significativa.

3 Nos ensaios clínicos estes eventos ocorreram com uma frequência estatisticamente significava maior durante o tratamento com placebo do que com mirtazapina.

4 N.B. A redução da dose geralmente não leva a menos sonolência/sedação mas pode pôr em perigo a eficácia antidepressiva.

5 Sob tratamento antidepressivo em geral, a ansiedade e a insónia (que podem ser sintomas de depressão) podem-se desenvolver ou agravar. Com mirtazapina, foram notificados casos de desenvolvimento ou agravamento de ansiedade e insónia.

6 Foram notificados casos de ideação/comportamento suicida durante o tratamento com mirtazapina ou imediatamente após a sua descontinuação (ver secção 4.4).

\* Na maioria dos casos, os doentes recuperaram após a interrupção do medicamento.

Foram notificadas reações cutâneas adversas graves (RCAG), incluindo síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), necrólise epidérmica tóxica (NET), reação medicamentosa com eosinofilia e sintomas sistémicos (DRESS), dermatite bolhosa e eritema multiforme, associadas ao tratamento com <mirtazapina> (ver secção 4.4).

Em pesquisas laboratoriais durante os ensaios clínicos, foram observados aumentos transitórios das transaminases e da gamaglutamiltransferase (contudo, não foram

notificados efeitos adversos associados à mirtazapina com uma frequência maior estatisticamente significativa em comparação com o placebo).

Em pesquisas laboratoriais durante os ensaios clínicos, foram observados aumentos transitórios das transaminases e da gamaglutamiltransferase (contudo, não foram notificados acontecimentos adversos associados a mirtazapina com uma frequência maior estatisticamente significativa em comparação com o placebo).

#### População pediátrica

Foram observados frequentemente os seguintes acontecimentos adversos em ensaios clínicos com crianças: ganho de peso, urticária e hipertrigliceridemia (ver também a secção 5.1).

#### Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas diretamente ao INFARMED, I.P.:

Sítio da internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram>

(preferencialmente) ou através dos seguintes contactos:

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos

Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53

1749-004 Lisboa

Tel: +351 21 798 73 73

Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)

E-mail: [farmacovigilancia@infarmed.pt](mailto:farmacovigilancia@infarmed.pt)

#### 4.9 Sobredosagem

A experiência atual referente à sobredosagem com apenas mirtazapina indica que os sintomas são, geralmente, ligeiros. Foi notificada depressão do sistema nervoso central com desorientação e sedação prolongada, simultaneamente com taquicardia e hiper ou hipotensão ligeira. No entanto, existe uma possibilidade de evoluções mais graves (incluindo morte) em doses muito mais elevadas do que a dose terapêutica, especialmente se existe sobredosagem misturada com outros medicamentos. Nestes casos, foram também notificados casos de prolongamento do intervalo QT e Torsades de Pointes.

Os casos de sobredosagem devem receber terapêutica sintomática apropriada e suporte das funções vitais. Deve ser realizada monitorização eletrocardiográfica (ECG). A utilização de carvão ativado e a lavagem gástrica deve também ser considerada.

## 5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

## 5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: 2.9.3 – Sistema Nervoso Central. Psicofármacos.

Antidepressores.

Código ATC: N06AX11

### Mecanismo de ação/efeitos farmacodinâmicos

A mirtazapina é um antagonista alfa-2 pré-sináptico ativo a nível central, que aumenta a neurotransmissão noradrenérgica e serotoninérgica. O aumento da neurotransmissão serotoninérgica é especificamente mediado pelos recetores 5-HT<sub>1</sub>, uma vez que os recetores 5-HT<sub>2</sub> e 5-HT<sub>3</sub> são bloqueados pela mirtazapina. Ambos os enantiómeros da mirtazapina contribuem, presumivelmente, para a atividade antidepressiva, o enantiómero S(+) através do bloqueio dos recetores alfa-2 e 5-HT<sub>2</sub> e o enantiómero R(-) através do bloqueio dos recetores 5-HT<sub>3</sub>.

### Eficácia e seguranças clínicas

A atividade antagonista nos recetores histamínicos H<sub>1</sub> da mirtazapina está associada às suas propriedades sedativas. Praticamente não possui atividade anticolinérgica e, em doses terapêuticas, tem apenas efeitos limitados (por exemplo, hipotensão ortostática) sobre o sistema cardiovascular.

O efeito de mirtazapina no intervalo QTc foi avaliado num ensaio clínico aleatorizado, controlado por placebo e moxifloxacina, envolvendo 54 voluntários saudáveis, usando uma dose habitual de 45 mg e uma dose supra-terapêutica de 75 mg. O modelo linear e-max sugeriu que o prolongamento dos intervalos QTc permaneceu abaixo do limite de prolongamento considerado clinicamente significativo (ver secção 4.4).

### População pediátrica

Dois estudos clínicos aleatorizados, em dupla-ocultação, controlados com placebo, em crianças com idades compreendidas entre os 7 e os 18 anos com perturbação depressiva major (n=259) utilizando uma dose flexível para as primeiras 4 semanas (15-45 mg de mirtazapina), seguida de uma dose fixa (15, 30 ou 45 mg de mirtazapina) para as outras 4 semanas, falharam em demonstrar diferenças significativas entre a mirtazapina e o placebo nos parâmetros de avaliação primários e em todos os secundários. Foi observado ganho de peso significativo ( $\geq 7\%$ ) em 48,8% dos indivíduos tratados com mirtazapina quando comparado com 5,7% no braço placebo. Foram também frequentemente observadas urticária (11,8% vs 6,8%) e hipertrigliceridemia (2,9% vs 0%).

## 5.2 Propriedades farmacocinéticas

### Absorção

Após administração oral de Mirtazapina Framoz, a substância ativa mirtazapina é bem e rapidamente absorvida (biodisponibilidade  $\approx 50\%$ ), atingindo os picos de concentração plasmática após aproximadamente duas horas. Os alimentos não interferem com a farmacocinética da mirtazapina.

#### Distribuição

A ligação da mirtazapina às proteínas plasmáticas é de, aproximadamente, 85%.

#### Biotransformação

As principais vias de biotransformação são a desmetilação e a oxidação, seguidas de conjugação. Os resultados in vitro de ensaios com células microssomais hepáticas humanas indicam que as enzimas CYP1A2 e CYP2D6 do citocromo P450 estão envolvidas na formação do metabolito 8-hidroxilado da mirtazapina, enquanto o CYP3A4 é considerado o responsável pela formação dos metabolitos N-desmetilado e N-óxido. O metabolito desmetilado é farmacologicamente ativo e parece ter o mesmo perfil farmacocinético do composto de origem.

#### Eliminação

A mirtazapina é extensivamente metabolizada e eliminada pelas vias urinária e fecal, em poucos dias. A semivida média de eliminação é de 20-40 horas; semividas mais longas, até 65 horas, foram ocasionalmente referidas e semividas mais curtas foram observadas em jovens do sexo masculino. A semivida de eliminação é suficiente para justificar uma dose única diária. O estado estacionário é atingido ao fim de 3-4 dias, após os quais não existe mais acumulação.

#### Linearidade/não linearidade

A mirtazapina demonstra uma farmacocinética linear dentro do intervalo de dose recomendado.

#### Populações especiais

A depuração da mirtazapina pode diminuir devido a compromisso renal ou compromisso hepático.

#### 5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os dados pré-clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade de dose repetida, genotoxicidade ou potencial carcinogénico, toxicidade para a reprodução e desenvolvimento..

Nos estudos de toxicidade reprodutiva em ratos e coelhos não foram observados efeitos teratogénicos. A uma exposição sistémica duas vezes superior à exposição terapêutica humana máxima, verificou-se um aumento da perda pós-implantação, decréscimo no peso dos recém-nascidos e redução da sobrevivência durante os primeiros três dias de lactação nos ratos.

A mirtazapina não se revelou genotóxica numa série de testes de mutação genética e alterações cromossómicas e do ADN. Os tumores da glândula tiroideia detetados num estudo de carcinogenicidade em ratos e as neoplasias hepatocelulares detetadas num estudo de carcinogenicidade em murganhos são considerados como sendo específicos destas espécies e respostas não genotóxicas associadas ao tratamento a longo prazo com doses elevadas de indutores dos enzimas hepáticos.

## 6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

### 6.1 Lista dos excipientes

#### Núcleo

Lactose mono-hidratada,

Amido pré-gelificado

Estearato de magnésio.

#### Revestimento

15 mg - OPADRY 02 F 32141 Amarelo

30 mg - OPADRY 02 F 24260 Rosa

### 6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

### 6.3 Prazo de validade

3 anos.

### 6.4 Precauções especiais de conservação

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação

### 6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Os comprimidos revestidos por película são acondicionados em blister de Alumínio+PVdC/PVC+PVdC. Cada embalagem contém 10, 14, 20, 28, 30, 56, 60 ou 70 comprimidos revestidos por película.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

### 6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Não existem requisitos especiais.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

## 7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

FARMOZ - Sociedade Técnico Medicinal, S.A.

Rua da Tapada Grande, nº 2

Abrunheira

2710-089 Sintra

## 8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Mirtazapina Farmoz a 15 mg

Nº de registo: 5651997 – 10 comprimidos revestidos por película, 15 mg, blisters de Alumínio+PVdC/PVC+PVdC.

Nº de registo: 5652094 - 14 comprimidos revestidos por película, 15 mg, blisters de Alumínio+PVdC/PVC+PVdC.

Nº de registo: 5652193 - 20 comprimidos revestidos por película, 15 mg, blisters de Alumínio+PVdC/PVC+PVdC.

Nº de registo: 5652292 - 28 comprimidos revestidos por película, 15 mg, blisters de Alumínio+PVdC/PVC+PVdC.

Nº de registo: 5652391 - 30 comprimidos revestidos por película, 15 mg, blisters de Alumínio+PVdC/PVC+PVdC.

Nº de registo: 5652490 - 56 comprimidos revestidos por película, 15 mg, blisters de Alumínio+PVdC/PVC+PVdC.

Nº de registo: 5652599 - 60 comprimidos revestidos por película, 15 mg, blisters de Alumínio+PVdC/PVC+PVdC.

Nº de registo: 5652698 - 70 comprimidos revestidos por película, 15 mg, blisters de Alumínio+PVdC/PVC+PVdC.

Mirtazapina Farmoz a 30 mg

Nº de registo: 5652797 – 10 comprimidos revestidos por película, 30 mg, blisters de Alumínio+PVdC/PVC+PVdC.

Nº de registo: 5652896 – 14 comprimidos revestidos por película, 30 mg, blisters de Alumínio+PVdC/PVC+PVdC.

Nº de registo: 5652995 – 20 comprimidos revestidos por película, 30 mg, blisters de Alumínio+PVdC/PVC+PVdC.

Nº de registo: 5653092 – 28 comprimidos revestidos por película, 30 mg, blisters de Alumínio+PVdC/PVC+PVdC.

Nº de registo: 5653191 – 30 comprimidos revestidos por película, 30 mg, blisters de Alumínio+PVdC/PVC+PVdC.

Nº de registo: 5653290 – 56 comprimidos revestidos por película, 30 mg, blisters de Alumínio+PVdC/PVC+PVdC.

Nº de registo: 5653399 – 60 comprimidos revestidos por película, 30 mg, blisters de Alumínio+PVdC/PVC+PVdC.

Nº de registo: 5653498 – 70 comprimidos revestidos por película, 30 mg, blisters de Alumínio+PVdC/PVC+PVdC.

## 9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 15 de dezembro 2005

Data da renovação da autorização: 20 de dezembro 2017

## 10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

APROVADO EM  
26-02-2021  
INFARMED