

**Razapina
(mirtazapina)**

Sandoz do Brasil Indústria Farmacêutica Ltda

30 mg e 45 mg – comprimidos revestidos

I) IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Razapina®
mirtazapina

MEDICAMENTO SIMILAR EQUIVALENTE AO MEDICAMENTO DE REFERÊNCIA

APRESENTAÇÕES

Razapina® comprimido revestido de 30 mg. Embalagem contendo 7, 30 ou 60 comprimidos revestidos.

Razapina® comprimido revestido de 45 mg. Embalagem contendo 30 comprimidos revestidos.

USO ORAL**USO ADULTO****COMPOSIÇÃO****Cada comprimido revestido de 30 mg contém:**

mirtazapina 30 mg

excipientes q.s.p.1 comprimido revestido

(lactose monoidratada, amido, hiprolose, dióxido de silício, estearato de magnésio, hidroxipropilcelulose, hipromelose, dióxido de titânio, óxido de ferro vermelho, óxido de ferro preto).

Cada comprimido revestido de 45 mg contém:

mirtazapina 45 mg

excipientes q.s.p.1 comprimido revestido

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

II) INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE**1. INDICAÇÕES**

A **Razapina®** está indicada 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:**

A mirtazapina é um antagonista α_2 pré-sináptico centralmente ativo, que aumenta a neurotransmissão noradrenérgica e serotoninérgica central. A melhora da neurotransmissão serotoninérgica é especificamente mediada através de receptores 5-HT₁, porque os receptores 5-HT₂ e 5-HT₃ são bloqueados pela mirtazapina. Presume-se que ambos os enantiômeros de mirtazapina contribuam para a atividade antidepressiva, o enantiômero S(+) bloqueando os receptores α_2 e 5-HT₂ e o enantiômero R(-) bloqueando os receptores 5-HT₃.

A atividade antagonista da histamina H₁ 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 ($\square$ 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; meias-vidas mais longas, de até 65 horas, foram ocasionalmente registradas e meias-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 que 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.

Mirtazapina não deve ser utilizada 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

Mirtazapina não deve ser utilizada 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 metaanálise 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 mirtazapina 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, a mirtazapina deve ser introduzida 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 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, onde 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. 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 mirtazapina 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 da 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 mirtazapina. O tratamento com mirtazapina 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.

Reações adversas cutâneas graves

Reações adversas cutâneas graves (SCARs), incluindo síndrome de Stevens-Johnson (SJS), necrólise epidérmica tóxica (NET), reação medicamentosa com eosinofilia e sintomas sistêmicos (DRESS), dermatite bolhosa e eritema multiforme, que podem causar risco à vida ou serem fatais, foram notificados em associação ao tratamento com mirtazapina.

Se aparecerem sinais e sintomas sugestivos dessas reações, a mirtazapina deve ser suspensa imediatamente.

Se o paciente desenvolveu uma dessas reações com o uso de mirtazapina, o tratamento com mirtazapina não deve ser reiniciado neste paciente em nenhum momento.

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

A mirtazapina apresentou influência menor ou moderada sobre a capacidade de dirigir e de utilizar máquinas. A mirtazapina 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.

Orientar seu paciente a não dirigir veículos ou operar máquinas (informar se durante todo o tratamento, no início do tratamento, ao aumentar a dose, em tratamento prolongado, ou outra situação), pois sua habilidade e capacidade de reação podem estar prejudicadas.

O uso deste medicamento pode causar tontura, desmaios ou perda da consciência, expondo o paciente a quedas ou acidentes.

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 mirtazapina para mulheres grávidas. Se mirtazapina for utilizada 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 mirtazapina levando-se em consideração o efeito da amamentação para a criança e o benefício da terapia com mirtazapina para a mulher.

O uso deste medicamento no período da lactação depende da avaliação e acompanhamento do seu médico ou cirurgião-dentista. Uso criterioso no aleitamento ou na doação de leite humano.

Atenção: Contém lactose. Este medicamento não deve ser usado por pessoas com síndrome de má-absorção de glicose-galactose.

Apresentação de 30mg:

Atenção: Contém os corantes dióxido de titânio, óxido de ferro vermelho e óxido de ferro preto que podem, eventualmente, causar reações alérgicas.

Apresentação de 45mg:

Atenção: Contém o corante dióxido de titânio que pode, eventualmente, causar reações alérgicas.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

A mirtazapina não deve ser administrada 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 mirtazapina sejam tratados com inibidores da MAO.

Além disso, assim como com os ISRSs, a coadministração com outras substâncias ativas serotoninérgicas (Ltriptofano, triptanos, tramadol, linezolid, SSRIs, venlafaxina, lítio e preparações de Erva de São João - *Hypercurium perforatum*) pode levar a uma incidência de efeitos associados à serotonina (síndrome serotoninérgica – ver item 5. PRECAUÇÕES E ADVERTÊNCIAS). Deve-se aconselhar cuidado e é necessário um monitoramento clínico mais cuidadoso quando essas substâncias ativas forem combinadas com mirtazapina.

A mirtazapina 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 cuidados 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 mirtazapina.

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 de 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 mirtazapina 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

Os comprimidos de **Razapina**® devem ser armazenados em temperatura ambiente (de 15 °C a 30°C) e protegidos da luz e da umidade.

A **Razapina**® apresenta prazo de validade de 24 meses, a contar da data de sua fabricação.

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.

Características físicas e organolépticas:

Razapina® 30 mg – comprimidos revestido oblongo de cor rosa, com vinco em um dos lados.

Razapina® 45 mg – comprimidos revestido oblongo de cor branca, plano em ambos os lados.

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.

A mirtazapina 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.

A mirtazapina apresenta uma meia-vida de eliminação de 20-40 horas e, portanto, é adequada para uma administração diária. Ela deve ser tomada, preferivelmente, como uma dose única à noite antes de dormir. A mirtazapina também pode ser administrada 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 mirtazapina gradativamente a fim de evitar os sintomas de abstinência.

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 peso¹; sonolência^{1,4}, sedação^{1,4}, cefaleia², secura da boca.

Reação comum ($\geq 1/100$ e $< 1/10$): sonhos anormais, confusão, ansiedade^{2,5}, insônia^{3,5}, letargia¹, vertigem, tremor, amnésia, hipotensão ortostática, náusea³, diarreia², vômito², exantema², artralgia, mialgia, dor nas costas¹, edema periférico, fadiga.

Reação incomum ($\geq 1/1.000$ e $< 1/100$): pesadelos², manias, agitação², alucinações, agitação psicomotora (incl. Acatísia, hipercinesia), parestesia², pernas inquietas, síncope, hipotensão², 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, N-prolactinemia (e sintomas relacionados galactorreia e ginecomastia), hiponatremia, ideação suicida⁶, comportamento suicida⁶, convulsões, Síndrome serotoninérgica, parestesia oral, disartria, edema de boca, aumento na salivação, Síndrome de Stevens Johnson, dermatite bolhosa, eritema multiforme, necrólise epidérmica tóxica, reação medicamentosa com eosinofilia e sistomas sistêmicos, sonambulismo.

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

²Em 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.

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

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

⁵No 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.

⁶Casos 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 pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da ANVISA.

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 7226001, se você precisar de mais orientações.

III) DIZERES LEGAIS

VENDA SOB PRESCRIÇÃO - COM RETENÇÃO DA RECEITA.

Registro: 1.0047.0464

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 13/11/2023

Registrado e Produzido por:

Sandoz do Brasil Indústria Farmacêutica Ltda.

Rua Antônio Rasteiro Filho (Marginal PR 445), 1.920, Cambé-PR

C.N.P.J.: 61.286.647/0001-16

Indústria Brasileira

Ou

Produzido por:

Novartis Bangladesh Ltd.

Tongi – Bangladesh

Importado e Registrado por:

Sandoz do Brasil Indústria Farmacêutica Ltda.

Rua Antônio Rasteiro Filho (Marginal PR 445),

1.920 - Cambé - PR

C.N.P.J.: 61.286.647/0001-16

Indústria Brasileira

Comercializado por:

Moksha8 Brasil Indústria e Comércio de Medicamentos Ltda.

Av. Ibirapuera, 2332 – Torre 1 - 13º andar, Indianópolis

CEP 04028-002 - São Paulo - SP

C.N.P.J.: 07.591.326/0001-80

SANDOZ

Histórico de Alteração da Bula Razapina FCT

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 do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
11/02/2013	0104019/14-7	10457-SIMILAR - Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC 60/12	-	-	-	-	Versão inicial	VPS01	Comprimidos revestidos – 30 mg e 45 mg
03/07/2014	1124474/14-7	10452 – Notificação de alteração de Texto de Bula RDC 60/12	-	-	-	-	III) DIZERES LEGAIS	VPS02	Comprimidos revestidos – 30 mg e 45 mg
25/05/2015	0463400/15-4	10450-SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	III) Dizeres Legais e Inclusão da Frase “MEDICAMENTO SIMILAR EQUIVALENTE AO MEDICAMENTO DE REFERÊNCIA”	VPS03	Comprimidos revestidos – 30 mg e 45 mg
20/02/2019	1949192/01-9	10450 - SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	12/02/2019	0133920/19-6	11024 - RDC 73/2016 - SIMILAR - Inclusão de local de fabricação de medicamento de liberação convencional	12/02/2019	Dizeres legais	VPS04	Comprimidos revestidos – 30 mg e 45 mg

09/07/2020	2209621/20-3	10450 - SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	-	-	-	-	9.REAÇÕES ADVERSAS	VPS05	Comprimidos revestidos – 30 mg e 45 mg
04/08/2020	2575240/20-5	10450 - SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	-	-	-	-	COMPOSIÇÃO – Correções Ortográficas	VPS05	Comprimidos revestidos – 30 mg e 45 mg
23/11/2020	4128483206	10450 - SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	23/11/2020	4128483206	10450 - SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	23/11/2020	9.REAÇÕES ADVERSAS	VPS06	Comprimidos revestidos – 30 mg e 45 mg
29/07/2022	4476484221	10450 - SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	-	-	-	-	III) DIZERES LEGAIS	VPS07	Comprimidos revestidos – 30 mg e 45 mg
24/07/2024	1012879/24-1	10450 - SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	21/09/2023	1004971231	11093 - RDC 73/2016 - SIMILAR - Inclusão de nova apresentação	13/11/2023	INCLUSÃO DE NOVA APRESENTAÇÃO	VP08/ VPS08	Comprimidos revestidos – 30 mg e 45 mg
06/2025	-	10450 - SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	-	-	-	-	4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?	VP09/VPS09	Comprimidos revestidos – 30 mg e 45 mg

							5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO? DIZERES LEGAIS 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO DIZERES LEGAIS		
--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

Razapina (mirtazapina)

Sandoz do Brasil Indústria Farmacêutica Ltda

Comprimidos orodispersíveis

15 mg, 30 mg e 45 mg

I) IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO**Razapina ODT**

mirtazapina

MEDICAMENTO SIMILAR EQUIVALENTE AO MEDICAMENTO DE REFERÊNCIA

APRESENTAÇÕES

Razapina ODT (mirtazapina) comprimido orodispersível 15 mg. Embalagem contendo 7 ou 30 comprimidos orodispersíveis.

Razapina ODT (mirtazapina) comprimido orodispersível 30 mg. Embalagem contendo 30 comprimidos orodispersíveis.

Razapina ODT (mirtazapina) comprimido orodispersível 45 mg. Embalagem contendo 30 comprimidos orodispersíveis.

USO ORAL**USO ADULTO****COMPOSIÇÃO****Cada comprimido orodispersível de 15 mg contém:**

mirtazapina..... 15 mg

excipientes q.s.p. 1 comprimido orodispersível

(manitol, povidona, crospovidona, dióxido de silício, aspartamo, estearato de cálcio, aroma de laranja e aroma de menta).

Cada comprimido orodispersível de 30 mg contém:

mirtazapina..... 30 mg

excipientes q.s.p. 1 comprimido orodispersível

(manitol, povidona, crospovidona, dióxido de silício, aspartamo, estearato de cálcio, aroma de laranja e aroma de menta).

Cada comprimido orodispersível de 45 mg contém:

mirtazapina..... 45 mg

excipientes q.s.p. 1 comprimido orodispersível

(manitol, povidona, crospovidona, dióxido de silício, aspartamo, estearato de cálcio, aroma de laranja e aroma de menta).

II) INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE**1. INDICAÇÕES**

Razapina ODT (mirtazapina) é indicada no tratamento de episódios de depressão maior.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

A eficácia de mirtazapina no tratamento do transtorno depressivo maior foi estabelecida em 4 estudos clínicos controlados com placebo, com duração de 6 semanas^{1,2,3,4} em pacientes adultos ambulatoriais, que preencheram os critérios da DSM-III para transtorno depressivo maior. Os pacientes foram submetidos à titulação da dose de mirtazapina a partir de uma dose variando entre 5 mg até 35 mg/dia. De modo geral, esses estudos demonstraram que a mirtazapina foi superior ao placebo em pelo menos três das seguintes quatro medidas: escore total da escala de 21 itens de avaliação da depressão de Hamilton [*Hamilton Depression Rating Scale (HDRS)*]; Item Humor Deprimido da HDRS; escore de gravidade da escala de impressão clínica global [(*CGI*) *Clinical Global*

Impression]; e da escala de avaliação da depressão de Montgomery e Asberg [*Montgomery and Asberg Depression Rating Scale (MADRS)*]. A superioridade da mirtazapina em relação ao placebo foi também detectada em determinados fatores da HDRS, incluindo o fator ansiedade/somatização e o fator distúrbio do sono. A dose média de mirtazapina para pacientes que completaram esses 4 estudos variou de 21 a 32 mg/dia. A avaliação dos subtipos idade e sexo da população não revelou nenhuma resposta diferencial com base nesses subgrupos.

Em um estudo de longo prazo⁵, pacientes que atenderam aos critérios da DSM IV para transtorno depressivo maior que haviam respondido ao tratamento durante o período inicial de 8 a 12 semanas de tratamento agudo com mirtazapina, foram randomizados para continuar o tratamento com mirtazapina ou placebo por até 40 semanas de observação quanto à recidiva. A resposta durante a fase aberta foi definida como tendo atingido o escore total na HAM-D 17 menor ou igual a 8 e um escore de melhora na CGI de 1 ou 2 em duas consultas consecutivas a partir da semana 6 do período da fase aberta do estudo de 8 a 12 semanas. A recidiva durante a fase duplo-cega foi determinada individualmente pelos pesquisadores. Os pacientes que continuaram recebendo o tratamento com mirtazapina apresentaram índices de recidiva significativamente mais baixos durante as 40 semanas subsequentes em comparação com aqueles pacientes que receberam placebo. Esse padrão foi demonstrado tanto para pacientes do sexo masculino quanto do sexo feminino.

Referências bibliográficas:

¹Claghorn et al., A double-blind placebo-controlled study of Org 3770 in depressed outpatients. *J Affective Disorders* 1995; 34:165-171

²Abstract (Synopsis) from 003-020 study report, 1992.

³Bremner et al., A double-blind comparison of Org 3770, amitriptyline and placebo in major depression. *J Clin Psychiatry* 1995;56(11):519-525. (Abstract)

⁴Smith WT, Glaudin V, Panagides J, Gilvary E. Mirtazapine vs. amitriptyline vs. placebo in the treatment of major depressive disorder. *Psychopharmacol Bull* 1990;26(2):191-196 (Abstract).

⁵Thase ME, Nierenberg AA, Keller MB, Panagides J. Efficacy of mirtazapine for prevention of depressive relapse: a placebo-controlled double blind trial of recently remitted high-risk patients. *J Clin Psychiatry* 2001, 62 (10): 782-788. (Abstract)

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas:

Grupo farmacoterapêutico: Outros antidepressivos, código ATC: N06AX11.

A mirtazapina é um antagonista alfa-2 de ação pré-sináptica central, que aumenta a neurotransmissão central noradrenérgica e serotoninérgica. Esse aumento é especificamente mediado pelos receptores 5-HT₁, porque os receptores 5-HT₂ e 5-HT₃ são bloqueados pela mirtazapina. Presume-se que os enantiômeros da mirtazapina contribuam para a atividade antidepressiva, o enantiômero S(+) bloqueando receptores alfa-2 e 5-HT₂ e o enantiômero R(-) bloqueando os receptores 5-HT₃. A atividade antagonista histamínica H₁ da mirtazapina é associada com suas propriedades sedativas. Ela praticamente não apresenta atividade anticolinérgica e, em doses terapêuticas, apresenta apenas efeitos limitados (por exemplo, hipotensão ortostática) sobre o sistema cardiovascular.

População Pediátrica

Dois estudos randomizados, duplo-cegos, placebo-controlados em crianças com idade entre 7 e 18 anos com distúrbios de depressão maior (n = 259) utilizando uma dose flexível durante as 4 primeiras semanas (15 – 45 mg de mirtazapina) seguida por uma dose fixa (15, 30 ou 45 mg de mirtazapina) por outras 4 semanas, falharam em demonstrar diferenças significativas nos desfechos primários e secundários entre os tratamentos com mirtazapina e o placebo. Foi observado ganho de peso significativo ($\geq 7\%$) em 48,8% dos pacientes tratados com mirtazapina comparado com 5,7% no braço recebendo placebo. Também foram comumente observados urticária (11,8% vs 6,8%) e hipertrigliceridemia (2,9% vs 0%).

Propriedades farmacocinéticas:

Após a administração oral de mirtazapina a substância ativa mirtazapina é rapidamente bem absorvida (biodisponibilidade aproximadamente igual a 50%), atingindo picos de níveis plasmáticos após aproximadamente 2 horas. A ligação da mirtazapina às proteínas plasmáticas é de aproximadamente 85%. A meia-vida de

eliminação é de 20-40 horas; meias-vidas mais longas, de até 65 horas, foram ocasionalmente registradas, e, meias-vidas mais curtas foram observadas em homens jovens. A meia-vida de eliminação é suficiente para justificar a posologia de administração única diária. O estado de equilíbrio é atingido após 3-4 dias, após o que não ocorre acúmulo. A mirtazapina apresenta farmacocinética linear dentro do intervalo de dose recomendada. A ingestão de alimentos não influencia a farmacocinética da mirtazapina.

A mirtazapina é amplamente metabolizada e é eliminada pela urina e fezes dentro de poucos dias. As principais vias de biotransformação são desmetilação e oxidação seguidas por conjugação. Dados in vitro de microsomos do fígado humano indicaram que as enzimas CYP2D6 e CYP1A2 do citocromo P450 estão envolvidas na formação do metabólito 8-hidróxi da mirtazapina, enquanto a CYP3A4 é considerada como responsável pela formação dos metabólitos Ndesmetil e N-óxido. O metabólito desmetil é farmacologicamente ativo e parece apresentar o mesmo perfil farmacocinético do composto de origem.

A depuração da mirtazapina pode ser reduzida como resultado de insuficiência renal ou hepática.

Dados de segurança pré-clínicos

Os dados pré-clínicos não revelaram risco especial para humanos, com base nos estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade de doses repetidas, carcinogenicidade ou genotoxicidade.

Nos estudos de toxicidade reprodutiva em ratos e coelhos, não foram observados efeitos teratogênicos. Na exposição sistêmica duas vezes maior que a exposição sistêmica durante o uso terapêutico da mirtazapina em humanos, houve um aumento na perda pós-implantação, diminuição no peso das crias ao nascimento e redução na sobrevivência das crias durante os primeiros três dias de amamentação em ratos.

A mirtazapina não foi genotóxica em uma série de testes para mutação de genes e danos cromossômicos e do DNA. Foram encontrados tumores da tireoide em um estudo de carcinogenicidade em ratos e neoplasias hepatocelulares em um estudo de carcinogenicidade em camundongos, que foram considerados como sendo respostas não genotóxicas específicas das espécies, associadas com tratamento de longo prazo com doses elevadas de indutores de enzimas hepáticas.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Este medicamento é contraindicado para uso por pacientes:

- com hipersensibilidade à substância ativa ou a quaisquer dos excipientes.
- em uso concomitante da mirtazapina com inibidores da monoaminoxidase (veja o item 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS).

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Uso em crianças e adolescentes menores de 18 anos de idade

Razapina ODT (mirtazapina) não deve ser utilizada no tratamento de crianças e adolescentes menores de 18 anos de idade. Comportamentos relacionados ao suicídio (tentativa de suicídio e ideias suicidas) e à hostilidade (predominantemente agressão, comportamento hostil e ódio) foram observados mais frequentemente nos estudos clínicos entre crianças e adolescentes tratados com antidepressivos, comparados com aqueles tratados com placebo. Se, com base na necessidade clínica, for tomada a decisão de tratar, o paciente deve ser monitorado cuidadosamente quanto ao aparecimento de sintomas suicidas. Além disso, não se dispõe de dados de segurança de longo prazo em crianças e adolescentes referentes ao crescimento, maturação e desenvolvimento cognitivo e de comportamento.

Suicídio/ideias suicidas ou piora clínica

A depressão é associada com um aumento do risco de ideias suicidas, autoagressão e suicídio (eventos relacionados ao suicídio). Esse risco persiste até que ocorra remissão significativa. Como pode não ocorrer melhora durante as primeiras poucas semanas ou mais de tratamento, os pacientes devem ser rigorosamente monitorados até que ocorra tal melhora. A experiência clínica geral é de que o risco de suicídio pode aumentar nas fases precoces da recuperação.

Pacientes com histórico de eventos relacionados ao suicídio ou aqueles que apresentam um grau significativo de ideação suicida antes de iniciar o tratamento, são conhecidos por apresentar um risco maior de ideias suicidas ou

de tentativas de suicídio e devem receber monitoração cuidadosa durante o tratamento. Uma meta-análise de estudos clínicos sobre antidepressivos controlados com placebo em pacientes adultos com distúrbios psiquiátricos mostrou um aumento do risco de comportamento suicida com antidepressivos em comparação com o placebo em pacientes com menos de 25 anos de idade.

A monitoração rigorosa dos pacientes e, em particular, daqueles com alto risco, deve acompanhar o tratamento com antidepressivos, especialmente no início do tratamento e após alterações da dose. Pacientes (e prestadores de cuidados aos pacientes) devem ser alertados sobre a necessidade de monitorar qualquer piora clínica, comportamento suicida ou ideias suicidas e alterações incomuns no comportamento e procurar auxílio médico imediatamente caso esses sintomas estejam presentes.

Com relação à possibilidade de suicídio, em particular no início do tratamento, deve-se entregar ao paciente a menor quantidade possível de comprimidos orodispersíveis de mirtazapina, em consonância com o bom gerenciamento do paciente, com objetivo de reduzir o risco de superdose.

Depressão da medula óssea

Durante o tratamento com mirtazapina foi relatada depressão da medula óssea, geralmente se apresentando como granulocitopenia ou agranulocitose. Foi relatada agranulocitose como uma rara ocorrência nos estudos clínicos com mirtazapina. No período pós-comercialização com mirtazapina foram relatados casos muito raros de agranulocitose, a maioria deles reversível, mas algumas vezes fatais. A maioria dos casos fatais se referiu a pacientes com idade acima de 65 anos. O médico deve estar atento aos sintomas como febre, dor de garganta, estomatite ou outros sinais de infecção; quando tais sintomas ocorrerem, o tratamento deve ser interrompido e deve-se realizar exame hematológico.

Icterícia

Se ocorrer icterícia, o tratamento deve ser descontinuado.

Condições que necessitam de monitoração

É necessária a administração cautelosa, bem como a monitoração rigorosa e regular em pacientes com:

- Epilepsia e síndrome cerebral orgânica: Embora a experiência clínica indique que as convulsões epiléticas sejam raras durante o tratamento com mirtazapina, assim como com outros antidepressivos, mirtazapina deve ser introduzido com cautela em pacientes com histórico de convulsões. O tratamento deve ser descontinuado em qualquer paciente que desenvolver convulsões ou que apresentar um aumento da frequência destas.
- Insuficiência hepática: Após a dose única oral de 15 mg de mirtazapina, a depuração da mirtazapina apresentou redução de aproximadamente 35% em pacientes com insuficiência hepática leve a moderada, em comparação com indivíduos com função hepática normal. A concentração plasmática média da mirtazapina aumentou cerca de 55%.
- Insuficiência renal: Após a dose única oral de 15 mg de mirtazapina em pacientes com insuficiência renal moderada (depuração de creatinina ≥ 10 mL/min e < 40 mL/min) e grave (depuração de creatinina < 10 mL/min) a depuração de mirtazapina diminuiu cerca de 30% e 50%, respectivamente, em comparação com indivíduos normais. A concentração plasmática média da mirtazapina aumentou cerca de 55% e 115%, respectivamente. Não foram encontradas diferenças significativas em pacientes com insuficiência renal leve (depuração de creatinina ≥ 40 mL/min e < 80 mL/min) em comparação com o grupo controle.
- Doenças cardíacas, tais como distúrbios da condução, angina pectoris e infarto do miocárdio recente, nas quais devem ser tomadas precauções habituais e os medicamentos concomitantes devem ser administrados com cautela.
- Hipotensão arterial.
- Diabetes melito: em pacientes com diabetes, os antidepressivos podem alterar o controle glicêmico. A dose de insulina e/ou de hipoglicemiantes orais pode necessitar de ajuste e é recomendada monitoração rigorosa.

Assim como para outros antidepressivos, deve-se levar em consideração os seguintes fatores:

- A piora de sintomas psicóticos pode ocorrer quando antidepressivos são administrados a pacientes com esquizofrenia ou outros transtornos psicóticos; as ideias paranoides podem ser intensificadas.
- Quando a fase depressiva do transtorno bipolar estiver sendo tratada, ela pode se transformar em fase maníaca. Pacientes com histórico de mania/hipomania devem ser monitorados rigorosamente. A mirtazapina deve ser descontinuada em qualquer paciente que entrar em fase maníaca.

- Embora Razapina ODT (mirtazapina) não cause dependência, a experiência pós-comercialização mostra que a interrupção brusca do tratamento após administração de longo prazo pode, algumas vezes, resultar em sintomas de abstinência. A maioria das reações de abstinência é de leve intensidade e autolimitada. Entre os vários sintomas de abstinência relatados, os mais frequentes são tontura, agitação, ansiedade, cefaleia e náuseas. Embora tenham sido relatados como sintomas de abstinência, deve-se entender que eles podem estar relacionados com a doença de base. Nesse caso, recomenda-se descontinuar o tratamento com mirtazapina gradualmente (veja o item 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR).

- Recomenda-se cautela em pacientes com distúrbios da micção como na hipertrofia prostática e em pacientes com glaucoma de ângulo fechado e aumento da pressão intraocular (embora exista pouca probabilidade de ocorrerem problemas com mirtazapina por causa de sua fraca atividade anticolinérgica).

- Acatisia/agitação psicomotora: O uso de antidepressivos foi associado com o desenvolvimento de acatisia, caracterizada por agitação subjetivamente desagradável ou aflitiva e necessidade de movimentar-se frequentemente acompanhada por uma incapacidade de manter-se sentado ou em pé. Isso ocorre principalmente dentro das primeiras semanas de tratamento. Em pacientes que desenvolverem esses sintomas, o aumento das doses pode ser prejudicial.

- O efeito de mirtazapina sobre o intervalo QTc foi avaliado em um estudo clínico, randomizado, controlado por placebo e moxifloxacino envolvendo 54 voluntários saudáveis, usando análise de resposta à exposição. Este estudo revelou que ambas as doses 45 mg (terapêutica) e 75 mg (supraterapêutica) de mirtazapina não afetam o intervalo QTc em uma extensão clinicamente significativa. Durante o uso pós-comercialização de mirtazapina, casos de prolongamento do intervalo QT, Torsades de Pointes, taquicardia ventricular e morte súbita foram relatados. A maioria dos relatos ocorreu em associação à superdose ou em pacientes com outros fatores de risco para prolongamento do intervalo QT, incluindo uso concomitante de medicamentos que prolongam o intervalo QTc (veja os itens 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS” e “10. SUPERDOSE). Devem ser tomadas precauções quando mirtazapina é prescrita para pacientes com doença cardiovascular conhecida ou história familiar de prolongamento do intervalo QT e em uso concomitante com outros medicamentos que se supõe prolongarem o intervalo QTc.

Hiponatremia

Foi relatada muito raramente hiponatremia com o uso de mirtazapina. Recomenda-se cautela em pacientes de risco, tais como idosos ou aqueles tratados concomitantemente com medicamentos que sabidamente causam hiponatremia.

Síndrome serotoninica

Interação com substâncias ativas serotoninérgicas: a síndrome serotoninica pode ocorrer quando inibidores seletivos da recaptação de serotonina (SSRIs) são utilizados concomitantemente com outras substâncias ativas serotoninérgicas (veja o item 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS). Os sintomas da síndrome serotoninica podem ser hipertermia, rigidez, mioclonia, instabilidade autonômica com possíveis flutuações rápidas dos sinais vitais, alterações do estado mental que incluem confusão, irritabilidade e agitação extrema evoluindo para delírio e coma. Recomenda-se cautela e um monitoramento rigoroso é necessário quando estas substâncias ativas são combinadas com mirtazapina. O tratamento com mirtazapina deve ser descontinuado se tais eventos ocorrerem, e tratamento sintomático de suporte deve ser iniciado. De acordo com a experiência pós-comercialização, parece que a síndrome serotoninica ocorre muito raramente em pacientes tratados com mirtazapina isoladamente (veja o item 9. REAÇÕES ADVERSAS).

Pacientes idosos

Pacientes idosos são frequentemente mais sensíveis, especialmente com relação aos efeitos indesejáveis dos antidepressivos. Durante a pesquisa clínica com mirtazapina, não foram relatados efeitos indesejáveis mais frequentes em idosos do que em outros grupos etários.

aspartamo

Razapina ODT (mirtazapina) contém aspartamo, uma fonte de fenilalanina. Cada comprimido de 15 mg, 30 mg e 45 mg de mirtazapina corresponde a 1,5 mg, 3,0 mg e 4,5 mg de fenilalanina, respectivamente. Ele pode ser perigoso para pacientes com fenilcetonúria.

Atenção fenilcetonúricos: contém fenilalanina.

Efeitos sobre a habilidade de dirigir e operar máquinas

Razapina ODT (mirtazapina) apresenta influência pequena ou moderada sobre a habilidade de dirigir e operar máquinas. A **Razapina ODT** (mirtazapina) pode alterar a concentração e o estado de alerta (particularmente na fase inicial do tratamento). Os pacientes devem evitar a realização de atividades potencialmente perigosas, que requeiram alerta e boa concentração, tais como dirigir veículos ou operar máquinas, a qualquer momento, quando forem afetados.

Durante o tratamento, o paciente não deve dirigir veículos ou operar máquinas, pois sua habilidade e atenção podem estar prejudicadas.

Gravidez e lactação

Categoria C.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Dados limitados sobre o uso da mirtazapina em mulheres grávidas não indicam um aumento do risco de malformações congênitas. Os estudos em animais não apresentaram efeitos teratogênicos clinicamente relevantes, mas foi observada toxicidade de desenvolvimento (veja o item 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS - Dados de segurança pré-clínicos). Recomenda-se cautela ao prescrever o medicamento para gestantes. Se **Razapina ODT** (mirtazapina) for utilizado até o parto ou logo antes do parto, a monitoração pós-natal do recém-nascido é recomendada para detectar possíveis efeitos de abstinência.

Os estudos em animais e os dados limitados em humanos mostraram excreção da mirtazapina no leite materno apenas em quantidades muito pequenas. A decisão de continuar/descontinuar o aleitamento ou continuar/descontinuar o tratamento com mirtazapina deve ser tomada levando em conta o benefício do aleitamento para a criança e do tratamento com mirtazapina para a mãe.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Interações farmacodinâmicas

- A mirtazapina não deve ser administrada concomitantemente com inibidores da MAO ou dentro das duas semanas após a descontinuação do tratamento com inibidor da MAO. Por outro lado, deve-se aguardar cerca de duas semanas para que pacientes tratados com mirtazapina possam ser tratados com inibidores da MAO (veja o item 4.CONTRAINDICAÇÕES).

Além disso, assim como com os inibidores seletivos da recaptação de serotonina (SSRIs), a administração concomitante com outras substâncias ativas serotoninérgicas (L-triptofano, triptanos, tramadol, linezolida, azul demetileno, SSRIs, venlafaxina, lítio e preparações contendo Erva de São João – *Hypericum perforatum*) pode levar ao aparecimento de efeitos associados com a serotonina (síndrome serotoninérgica: veja o item 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES).

- A mirtazapina pode aumentar as propriedades sedativas das benzodiazepinas e outros sedativos (especialmente antipsicóticos, antagonistas H1 histamínicos, opioides). Recomenda-se cautela quando esses medicamentos são prescritos juntamente com a mirtazapina.

- A mirtazapina pode aumentar o efeito depressor do álcool sobre o SNC. Os pacientes devem ser advertidos a evitar o consumo de bebidas alcoólicas enquanto estiverem em tratamento com mirtazapina.

- A mirtazapina, na dose de 30 mg uma vez ao dia causou um aumento pequeno, mas estatisticamente significativo, na razão internacional normalizada (INR) em indivíduos tratados com varfarina. Considerando que com doses mais elevadas de mirtazapina não pode ser excluído um efeito mais pronunciado, é recomendável monitorar a INR em caso de tratamento concomitante de varfarina com mirtazapina.

- O risco de prolongamento do intervalo QT e/ ou arritmias ventriculares (por exemplo Torsades de Pointes) pode ser aumentado com o uso concomitante de medicamentos que prolongam o intervalo QTc (por exemplo alguns antipsicóticos e antibióticos) e no caso de superdose com mirtazapina.

Interações farmacocinéticas

- A carbamazepina e a fenitoína, que são indutores da CYP3A4, aumentaram a depuração da mirtazapina cerca de duas vezes, resultando em uma redução nas concentrações plasmáticas médias da mirtazapina de 60% e 45%, respectivamente. Quando a carbamazepina ou qualquer outro indutor do metabolismo hepático (tal como arifampicina) for adicionado ao tratamento com mirtazapina, a dose desta pode precisar ser aumentada. Se o tratamento com tal medicamento for descontinuado, poderá ser necessário reduzir a dose de mirtazapina.
- A administração concomitante do potente inibidor da CYP3A4, cetoconazol, aumentou os níveis plasmáticos de pico e a AUC da mirtazapina em aproximadamente 40% e 50%, respectivamente.
- Quando a cimetidina (fraco inibidor da CYP1A2, CYP2D6 e CYP3A4) for administrada com a mirtazapina, a concentração plasmática média da mirtazapina pode aumentar mais de 50%. Recomenda-se cautela e a dose poderá precisar ser reduzida ao administrar mirtazapina com potentes inibidores da CYP3A4, inibidores da HIV protease, antifúngicos azoles, eritromicina, cimetidina ou nefazodona.
- Os estudos sobre interações não indicaram nenhum efeito farmacocinético relevante com o tratamento concomitante da mirtazapina com paroxetina, amitriptilina, risperidona ou lítio.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Conservar em temperatura ambiente (entre 15 - 30°C).

O prazo de validade do medicamento é de 24 meses a partir da data de fabricação.

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.

Após aberto, usar imediatamente o medicamento após a abertura da embalagem individual.

Os comprimidos orodispersíveis de **Razapina ODT** (mirtazapina) 15 mg, 30 mg e 45 mg são brancos a quase brancos, circulares, planos. Possuem odor de laranja mentolado.

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 geralmente varia entre 15 e 45 mg; a dose inicial é de 15 ou 30 mg. A mirtazapina começa a exercer seu efeito, em geral, após 1 a 2 semanas de tratamento. O tratamento com uma dose adequada deve resultar em uma resposta positiva dentro de 2 a 4 semanas. Com uma resposta insuficiente, a dose pode ser aumentada até a dose máxima. Se não houver resposta dentro das 2 a 4 semanas seguintes, então, o tratamento deve ser interrompido.

Idosos

A dose recomendada é a mesma que a de adultos. Em pacientes idosos um aumento da dose pode ser adotado sob rigorosa supervisão para permitir uma resposta satisfatória e segura.

Crianças e adolescentes menores de 18 anos de idade

A mirtazapina não deve ser utilizada no tratamento de crianças e adolescentes menores de 18 anos (veja o item 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES), uma vez que a eficácia não foi demonstrada em dois estudos clínicos de curto prazo (veja o item 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS) e devido a questões de segurança (veja os itens 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES”, 9. REAÇÕES ADVERSAS e 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS).

Insuficiência renal

A depuração da mirtazapina pode ser reduzida em pacientes que apresentam insuficiência renal moderada a grave (depuração de creatinina < 40 mL/min). Isso deve ser considerado ao prescrever mirtazapina para pacientes dessa categoria (veja o item 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES).

Insuficiência hepática

A depuração da mirtazapina pode ser reduzida em pacientes com insuficiência hepática. Isso deve ser considerado ao prescrever mirtazapina para pacientes dessa categoria, particularmente com insuficiência hepática grave, uma vez que estes não foram estudados (veja o item 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES).

A mirtazapina apresenta meia-vida de eliminação de 20 a 40 horas e, portanto, mirtazapina é apropriado para administração única diária. Ele deve ser administrado preferencialmente em dose única na hora de deitar. A mirtazapina também pode ser administrada dividida em duas doses (uma dose pela manhã e outra à noite, sendo que a dose mais elevada deve ser administrada à noite).

Os comprimidos devem ser administrados por via oral. O comprimido irá desintegrar-se rapidamente sobre a língua, podendo ser engolido sem água.

Os pacientes com depressão devem ser tratados durante o período suficiente de pelo menos 6 meses para assegurar que fiquem livres de sintomas.

Recomenda-se descontinuar gradativamente o tratamento com mirtazapina para evitar sintomas de abstinência (veja o item 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES).

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Pacientes deprimidos apresentam vários sintomas associados com a própria doença. Por isso, algumas vezes, é difícil determinar quais sintomas resultaram da própria doença ou do tratamento com mirtazapina.

As reações adversas relatadas mais comumente, ocorrendo em mais de 5% dos pacientes tratados com mirtazapina em estudos clínicos randomizados controlados com placebo (ver abaixo) são sonolência, sedação, boca seca, aumento de peso, aumento de apetite, tontura e fadiga.

Todos os estudos randomizados controlados com placebo em pacientes (incluindo indicações diferentes do transtorno de depressão maior) foram avaliados com relação às reações adversas de mirtazapina. A meta-análise considerou 20 estudos, com uma duração de tratamento planejada de até 12 semanas, incluindo 1.501 pacientes (134 indivíduos-anos) recebendo doses de mirtazapina de até 60 mg e 850 pacientes (79 indivíduos-anos) recebendo placebo. Fases de extensão desses estudos clínicos foram excluídas para manter a comparabilidade ao tratamento com placebo.

A Tabela 1 apresenta a incidência, por categoria, das reações adversas que ocorreram nos estudos clínicos, com frequência estatisticamente mais significativa durante o tratamento com mirtazapina do que com placebo, acrescentada por reações adversas de relatos espontâneos. A frequência das reações adversas dos relatos espontâneos é baseada no índice de relatos desses eventos nos estudos clínicos. A frequência das reações adversas dos relatos espontâneos que não foram observadas em pacientes dos estudos clínicos randomizados controlados com placebo, mas que foram observadas com mirtazapina, foi classificada como “não conhecida”.

Tabela 1. Reações adversas de mirtazapina

Classe de órgãos e sistemas	Muito comum (≥ 1/10)	Comum (≥ 1/100 a < 1/10)	Incomum (≥ 1/1000 a < 1/100)	Rara (≥ 1/10000 a < 1/1000)	Frequência não conhecida
Distúrbios do sangue e do sistema linfático					- Depressão da medula óssea (granulocitopenia, agranulocitose, anemia aplástica, trombocitopenia) - Eosinofilia

Distúrbios endócrinos					- Hiperprolactinemia (e sintomas relacionados, como galactorréia e ginecomastia)
Distúrbios do metabolismo e nutrição	- Aumento do peso ¹ -Aumento de apetite ¹				- Hiponatremia
Distúrbios psiquiátricos		- Sonhos anormais - Confusão - Ansiedade ^{2,5} -Insônia ^{3,5}	- Pesadelos ² - Mania - Agitação ² - Alucinações - Inquietação psicomotora (incl. acatisia, hipercinesia)	- Agressão	- Ideação suicida ⁶ - Comportamento suicida ⁶ - Sonambulismo
Distúrbios do sistema nervoso	- Sonolência ^{1, 4} - Sedação ^{1,4} - Cefaleia ²	- Letargia ¹ - Tontura - Tremor - Amnésia	- Parestesia ² - Pernas inquietas - Síncope	- Mioclonia	- Convulsões (crises) - Síndrome Serotoninica - Parestesia oral - Disartria
Distúrbios vasculares		- Hipotensão ortostática	- Hipotensão ²		
Distúrbios gastrintestinais	- Boca seca	- Náusea ³ - Diarreia ² -Vômito ² - Constipação ¹	- Hipoestesia oral	- Pancreatite	- Edema bucal - Salivação aumentada
Distúrbios hepatobiliares				- Elevações na atividade da transaminase sérica	
Distúrbios da pele e tecido subcutâneo		- Exantema ²			- Síndrome de Stevens-Johnson - Dermatite bolhosa - Eritema multiforme – Necrólise epidérmica tóxica – Reação medicamentosa com eosinofilia e sintomas sistêmicos (DRESS)
Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo		- Artralgia - Mialgia - Dor lombar ¹			- Rabdomiólise ⁷
Distúrbios renais e urinários					- Retenção urinária
Distúrbios do sistema reprodutivo e distúrbios da mama					- Priapismo
Distúrbios gerais e condições no local de administração		- Edema periférico ¹ - Fadiga			- Edema generalizado - Edema localizado
Investigações					- Aumento da creatina quinase

¹ Nos estudos clínicos, esses eventos ocorreram mais frequentemente (estatisticamente significativos) durante o tratamento com mirtazapina do que com placebo.

² Nos estudos clínicos, esses eventos ocorreram mais frequentemente durante o tratamento com placebo do que com mirtazapina, mas não com frequência estatisticamente mais significativa.

³ Nos estudos clínicos, esses eventos ocorreram mais frequentemente (estatisticamente significativos) durante o tratamento com placebo do que com mirtazapina.

⁴ Nota: a redução da dose geralmente não leva a menos sonolência/sedação, mas pode prejudicar a eficácia antidepressiva.

⁵ Em tratamentos com antidepressivos em geral, ansiedade e insônia (que podem ser sintomas da depressão) podem se desenvolver ou se tornar piores. No tratamento com mirtazapina, foi relatado o desenvolvimento ou piora da ansiedade e da insônia.

⁶ Foram relatados casos de ideação suicida e comportamentos suicidas durante o tratamento com mirtazapina ou no início ou após a descontinuação do tratamento (veja o item 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES).

⁷ Foram relatados casos de rabdomiólise associados à síndrome serotoninica e à superdose de múltiplas drogas. Neste último, uma associação causal com a mirtazapina não pode ser verificada.

Nas avaliações laboratoriais em estudos clínicos foram observados aumentos transitórios nas transaminases e na gamaglutamiltransferase (entretanto, não foram relatados eventos adversos associados, estatisticamente significativamente mais frequentemente com mirtazapina do que com placebo).

População Pediátrica

Os seguintes eventos adversos foram observados comumente em estudos clínicos conduzidos em crianças: ganho de peso, urticária e hipertrigliceridemia (veja o item 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS)

Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da ANVISA.

10. SUPERDOSE

A experiência atual referente à superdose com mirtazapina isoladamente indica que os sintomas geralmente são leves. Foi relatada depressão do sistema nervoso central com desorientação e sedação prolongada, juntamente com taquicardia e leve hipertensão ou hipotensão. Entretanto, existe a possibilidade de evolução mais grave (incluindo casos fatais) com doses muito mais elevadas do que a dose terapêutica, especialmente em superdoses múltiplas. Nesses casos, o prolongamento do intervalo QT e Torsades de Pointes também foram relatados. Casos de superdose devem receber tratamento sintomático apropriado e de suporte para as funções vitais. Deve ser realizado monitoramento por ECG. Também, deve-se considerar a administração de carvão ativado ou lavagem gástrica.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 7226001, se você precisar de mais orientações.

III) DIZERES LEGAIS

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

Reg. MS –1.0047.0464

Farm. Resp.: Cláudia Larissa S. Montanher

CRF - PR nº 17.379

Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela Anvisa em 10/08/2020.

Comercializado por:

Moksha8 Brasil Indústria e Comércio de Medicamentos Ltda.

Av. Ibirapuera, 2332 – Torre 1 - 13º andar, Indianópolis

CEP 04028-002 - São Paulo - SP

C.N.P.J.: 07.591.326/0001-80

Registrado, Importado e Embalado por:

Sandoz do Brasil Indústria Farmacêutica Ltda.

Rua Antônio Rasteiro Filho (Marginal PR 445), 1.920 - Cambé - PR

C.N.P.J.: 61.286.647/0001-16

Indústria Brasileira

Fabricado por:

Sandoz Private Limited

Navi Mumbai – Índia



Histórico de Alteração da Bula Razapina - Profissional

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 do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
11/02/2013	0104019147	10457-SIMILAR – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	11/02/2013	0104019147	10457-SIMILAR – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	11/02/2013	Versão Inicial	VPS01	Comprimidos orodispersíveis 15mg, 30mg e 45 mg
03/07/2014	0528494145	10450-SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	03/07/2014	0528494145	10452-SIMILAR Notificação de alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	03/07/2014	4- O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 8- QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? III) DIZERES LEGAIS	VPS02	Comprimidos orodispersíveis 15mg, 30mg e 45 mg
16/12/2014	1124474147	10450-SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	16/12/2014	1124474147	10452-SIMILAR Notificação de alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	16/12/2014	Formatação do texto	VPS03	Comprimidos orodispersíveis 15mg, 30mg e 45 mg
25/05/2015	0463400154	10450-SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	25/05/2015	0463400154	10450-SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	25/05/2015	III) Dizeres Legais e Inclusão da Frase “MEDICAMENTO SIMILAR EQUIVALENTE AO MEDICAMENTO DE REFERÊNCIA”	VPS04	Comprimidos orodispersíveis 15mg, 30mg e 45 mg

04/08/2015	0688295151	10450-SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	04/08/2015	0688295151	10450-SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	04/08/2015	9- REAÇÕES ADVERSAS	VPS05	Comprimidos orodispersíveis 15mg, 30mg e 45 mg
16/03/2016	1365886167	10450-SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	16/03/2016	1365886167	10450-SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	16/03/2016	5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES	VPS06	Comprimidos orodispersíveis 15mg, 30mg e 45mg
13/07/2016	1365886167	10450-SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	13/07/2016	1365886167	10450-SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	13/07/2016	9- REAÇÕES ADVERSAS	VPS07	Comprimidos orodispersíveis 15mg, 30mg e 45mg
28/10/2019	2611922196	10450-SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	28/10/2019	2611922196	10450-SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	28/10/2019	9- REAÇÕES ADVERSAS	VPS09	Comprimidos orodispersíveis 15mg, 30mg e 45mg
10/03/2020	0724506208	10450-SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	10/03/2020	0724506208	10450-SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	10/03/2020	9- REAÇÕES ADVERSAS	VPS10	Comprimidos orodispersíveis 15mg, 30mg e 45mg
09/09/2020	3057925202	10450-SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	09/09/2020	3057925202	10450-SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	09/09/2020	9- REAÇÕES ADVERSAS	VPS11	Comprimidos orodispersíveis 15mg, 30mg e 45mg
06/04/2021	1317366219	10450-SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	06/04/2021	-	10450-SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	06/04/2021	9- REAÇÕES ADVERSAS	VPS12	Comprimidos orodispersíveis 15mg, 30mg e 45mg

20/07/2022	4476484221	10450-SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	III) DIZERES LEGAIS	VPS13	Comprimidos orodispersíveis 15mg, 30mg e 45mg
11/12/2024	-	10450 - SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	22/12/2009	925879095	1998 - SIMILAR - Inclusão de nova forma farmacêutica já registrada no País.	05/04/2012	IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO	VPS14	Comprimidos orodispersíveis 15mg, 30mg e 45 mg