

## **ANEXO I**

**LISTA DAS DENOMINAÇÕES, FORMAS FARMACÊUTICAS, DOSAGENS, VIAS DE ADMINISTRAÇÃO DOS MEDICAMENTOS, TITULARES DAS AUTORIZAÇÕES DE INTRODUÇÃO NO MERCADO NOS ESTADOS MEMBROS**

<b><u>Estado Membro</u></b>	<b><u>Titular de AIM</u></b>	<b><u>INN</u></b>	<b><u>Nome (de fantasia)</u></b>	<b><u>Dosagem</u></b>	<b><u>Forma farmacêutica</u></b>	<b><u>Via de administração</u></b>	<b><u>Conteúdo (concentração)</u></b>
Áustria	Organon GesmbH Siebenbrunnengasse 21/D/IV A-1050 Wien Austria	Mirtazapine	Remeron SolTab Schmelztabletten	15 mg	Comprimidos orodispersíveis	Via oral	
		Mirtazapine	Remeron SolTab Schmelztabletten	30 mg	Comprimidos orodispersíveis	Via oral	
		Mirtazapine	Remeron SolTab Schmelztabletten	45 mg	Comprimidos orodispersíveis	Via oral	
Bélgica	Organon Europe B.V., Kloosterstraat 6, 5349AB Oss, The Netherlands  Delegation of power: Organon België n.v., Terhulpesteenweg 166, 1170 Brussels , Belgium	Mirtazapine	Remergon	15 mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral	
		Mirtazapine	Remergon	30 mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral	
		Mirtazapine	Remergon	45 mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral	
		Mirtazapine	Remergon SolTab	15 mg	Comprimidos orodispersíveis	Via oral	
		Mirtazapine	Remergon SolTab	30 mg	Comprimidos orodispersíveis	Via oral	
		Mirtazapine	Remergon SolTab	45 mg	Comprimidos orodispersíveis	Via oral	
		Mirtazapine	Remergon	15 mg/ml	Solução oral	Via oral	990 mg/66 ml
Chipre	C.A.Papaellinas & Co Ltd 179 Yiannos Kranidiotis Avenue, 2235 Latsia, Nicosia, Cyprus	Mirtazapine	Remeron	30 mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral	

<b><u>Estado Membro</u></b>	<b><u>Titular de AIM</u></b>	<b><u>INN</u></b>	<b><u>Nome (de fantasia)</u></b>	<b><u>Dosagem</u></b>	<b><u>Forma farmacêutica</u></b>	<b><u>Via de administração</u></b>	<b><u>Conteúdo (concentração)</u></b>
República Checa	N.V. Organon, Kloosterstraat 6, P.O. Box 20, 5340 BH Oss, The Netherlands	Mirtazapine	REMERON 15 MG	15 mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral	
		Mirtazapine	REMERON 30 MG	30 mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral	
		Mirtazapine	REMERON 45 MG	45 mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral	
		Mirtazapine	REMERON SOLTAB 15 MG	15 mg	Comprimidos orodispersíveis	Via oral	
		Mirtazapine	REMERON SOLTAB 30 MG	30 mg	Comprimidos orodispersíveis	Via oral	
		Mirtazapine	REMERON SOLTAB 45 MG	45 mg	Comprimidos orodispersíveis	Via oral	
Dinamarca	IMI Pharma AS, Literbuen 9, DK- 2740 Skovlunde, Denmark	Mirtazapine	Mitazon Smelt	15 mg	Comprimidos orodispersíveis	Via oral	
		Mirtazapine	Mitazon Smelt	30 mg	Comprimidos orodispersíveis	Via oral	
		Mirtazapine	Mitazon Smelt	45 mg	Comprimidos orodispersíveis	Via oral	
		Mirtazapine	Mitazon	30 mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral	
	N.V. Organon, Kloosterstraat 6, P.O. Box 20, 5340 BH Oss, The Netherlands	Mirtazapine	Remeron Smelt	15 mg	Comprimidos orodispersíveis	Via oral	
		Mirtazapine	Remeron Smelt	30 mg	Comprimidos orodispersíveis	Via oral	
		Mirtazapine	Remeron Smelt	45 mg	Comprimidos orodispersíveis	Via oral	

<b><u>Estado Membro</u></b>	<b><u>Titular de AIM</u></b>	<b><u>INN</u></b>	<b><u>Nome (de fantasia)</u></b>	<b><u>Dosagem</u></b>	<b><u>Forma farmacêutica</u></b>	<b><u>Via de administração</u></b>	<b><u>Conteúdo (concentração)</u></b>
		Mirtazapine	Remeron Oral, opløsning	15 mg/ml	Solução oral	Via oral	990 mg/66 ml
Estónia	N.V. Organon, Kloosterstraat 6, P.O. Box 20, 5340 BH Oss, The Netherlands	Mirtazapine	Remeron	15 mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral	
		Mirtazapine	Remeron	30 mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral	
		Mirtazapine	Remeron	45 mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral	
		Mirtazapine	Remeron SolTab	15 mg	Comprimidos orodispersíveis	Via oral	
		Mirtazapine	Remeron SolTab	30 mg	Comprimidos orodispersíveis	Via oral	
		Mirtazapine	Remeron SolTab	45 mg	Comprimidos orodispersíveis	Via oral	
Finlândia	N.V. Organon, Kloosterstraat 6, P.O. Box 20, 5340 BH Oss, The Netherlands	Mirtazapine	Remeron Soltab	15 mg	Comprimidos orodispersíveis	Via oral	
		Mirtazapine	Remeron Soltab	30 mg	Comprimidos orodispersíveis	Via oral	
		Mirtazapine	Remeron Soltab	45 mg	Comprimidos orodispersíveis	Via oral	
		Mirtazapine	Remeron	15 mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral	
		Mirtazapine	Remeron	30 mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral	

<b><u>Estado Membro</u></b>	<b><u>Titular de AIM</u></b>	<b><u>INN</u></b>	<b><u>Nome (de fantasia)</u></b>	<b><u>Dosagem</u></b>	<b><u>Forma farmacêutica</u></b>	<b><u>Via de administração</u></b>	<b><u>Conteúdo (concentração)</u></b>
	Oy Organon Ab Maistraatinportti 2 00240 Helsinki, Finland	Mirtazapine	Remeron	45 mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral	
		Mirtazapine	Remeron	15 mg/ml	Solução oral	Via oral	990 mg/66 ml
		Mirtazapine	Mirtazon	30 mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral	
		Mirtazapine	Mirtazon Smelt	15 mg	Comprimidos orodispersíveis	Via oral	
		Mirtazapine	Mirtazon Smelt	30 mg	Comprimidos orodispersíveis	Via oral	
		Mirtazapine	Mirtazon Smelt	45 mg	Comprimidos orodispersíveis	Via oral	
França	Organon S.A. Immeuble Optima 10 rue Godefroy 92821 PUTEAUX Cedex France	Mirtazapine	Norset	15 mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral	
		Mirtazapine	Norset	30 mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral	
		Mirtazapine	Norset	15 mg	Comprimidos orodispersíveis	Via oral	
		Mirtazapine	Norset	30 mg	Comprimidos orodispersíveis	Via oral	
		Mirtazapine	Norset	45 mg	Comprimidos orodispersíveis	Via oral	
		Mirtazapine	Norset	15 mg/ml	Solução oral	Via oral	990 mg/66 ml
Alemanha	Organon GmbH Mittenheimer Straße 62 85764 Oberschleißheim	Mirtazapine	Remergil	15 mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral	

<b><u>Estado Membro</u></b>	<b><u>Titular de AIM</u></b>	<b><u>INN</u></b>	<b><u>Nome (de fantasia)</u></b>	<b><u>Dosagem</u></b>	<b><u>Forma farmacêutica</u></b>	<b><u>Via de administração</u></b>	<b><u>Conteúdo (concentração)</u></b>
	Germany	Mirtazapine	Remergil	30 mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral	
		Mirtazapine	Remergil	45 mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral	
		Mirtazapine	Remergil SolTab	15 mg	Comprimidos orodispersíveis	Via oral	
		Mirtazapine	Remergil SolTab	30 mg	Comprimidos orodispersíveis	Via oral	
		Mirtazapine	Remergil SolTab	45 mg	Comprimidos orodispersíveis	Via oral	
		Mirtazapine	Remergil	15 mg/ml	Solução oral	Via oral	990 mg/66 ml
	STADApHarm GmbH Stadastraße 2-18 61118 Bad Vilbel Germany	Mirtazapine	Mirtazapin STADA	15 mg	Comprimidos orodispersíveis	Via oral	
		Mirtazapine	Mirtazapin STADA	30 mg	Comprimidos orodispersíveis	Via oral	
		Mirtazapine	Mirtazapin STADA	45 mg	Comprimidos orodispersíveis	Via oral	
Grécia	Organon Hellas S.A. 122, Vouliagmenis Av. Helliniko 167 77 Athens, Greece	Mirtazapine	Remeron	15 mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral	
		Mirtazapine	Remeron	30 mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral	
		Mirtazapine	Remeron	45 mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral	
		Mirtazapine	Remeron SolTab	15 mg	Comprimidos orodispersíveis	Via oral	

<b><u>Estado Membro</u></b>	<b><u>Titular de AIM</u></b>	<b><u>INN</u></b>	<b><u>Nome (de fantasia)</u></b>	<b><u>Dosagem</u></b>	<b><u>Forma farmacêutica</u></b>	<b><u>Via de administração</u></b>	<b><u>Conteúdo (concentração)</u></b>
		Mirtazapine	Remeron SolTab	30 mg	Comprimidos orodispersíveis	Via oral	
		Mirtazapine	Remeron SolTab	45 mg	Comprimidos orodispersíveis	Via oral	
		Mirtazapine	Remeron	15 mg/ml	Solução oral	Via oral	990 mg/66 ml
Hungria	N.V. Organon, Kloosterstraat 6, P.O. Box 20, 5340 BH Oss, The Netherlands	Mirtazapine	Remeron	30 mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral	
		Mirtazapine	Remeron	45 mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral	
		Mirtazapine	Remeron SolTab	30 mg	Comprimidos orodispersíveis	Via oral	
		Mirtazapine	Remeron SolTab	45 mg	Comprimidos orodispersíveis	Via oral	
Islândia	N.V. Organon, Kloosterstraat 6, P.O. Box 20, 5340 BH Oss, The Netherlands	Mirtazapine	Remeron	15 mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral	
		Mirtazapine	Remeron	30 mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral	
		Mirtazapine	Remeron	45 mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral	
		Mirtazapine	Remeron Smelt	15 mg	Comprimidos orodispersíveis	Via oral	
		Mirtazapine	Remeron Smelt	30 mg	Comprimidos orodispersíveis	Via oral	
		Mirtazapine	Remeron Smelt	45 mg	Comprimidos orodispersíveis	Via oral	
		Mirtazapine	Remeron 15 mg/ml	15 mg/ml	Solução oral	Via oral	990 mg/66 ml

<b><u>Estado Membro</u></b>	<b><u>Titular de AIM</u></b>	<b><u>INN</u></b>	<b><u>Nome (de fantasia)</u></b>	<b><u>Dosagem</u></b>	<b><u>Forma farmacêutica</u></b>	<b><u>Via de administração</u></b>	<b><u>Conteúdo (concentração)</u></b>
Irlanda	Organon Laboratories Ltd, Cambridge Science Park, Milton Road, CB4 0FL, United Kingdom	Mirtazapine	Zispin® Comprimidos revestidos por película	15 mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral	
		Mirtazapine	Zispin® Comprimidos revestidos por película	30 mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral	
		Mirtazapine	Zispin® Comprimidos revestidos por película	45 mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral	
	Organon (Ireland) Limited, PO Box 2857, Drynam Road, Swords, Co. Dublin, Ireland	Mirtazapine	Zispin® Soltab® Comprimidos orodispersíveis	15 mg	Comprimidos orodispersíveis	Via oral	
		Mirtazapine	Zispin® Soltab® Comprimidos orodispersíveis	30 mg	Comprimidos orodispersíveis	Via oral	
		Mirtazapine	Zispin® Soltab® Comprimidos orodispersíveis	45 mg	Comprimidos orodispersíveis	Via oral	
		Mirtazapine	Zispin® Solução oral	15 mg/ml	Solução oral	Via oral	990 mg/66 ml
Itália	N.V. Organon, Kloosterstraat 6, P.O. Box 20, 5340 BH Oss, The Netherlands	mirtazapine	Remeron	15 mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral	
		mirtazapine	Remeron	30 mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral	

<b><u>Estado Membro</u></b>	<b><u>Titular de AIM</u></b>	<b><u>INN</u></b>	<b><u>Nome (de fantasia)</u></b>	<b><u>Dosagem</u></b>	<b><u>Forma farmacêutica</u></b>	<b><u>Via de administração</u></b>	<b><u>Conteúdo (concentração)</u></b>
		Mirtazapine	Remeron	45 mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral	
		Mirtazapine	Remeron	15 mg/ml	Solução oral	Via oral	990 mg/66 ml
		Mirtazapine	Remeron	15 mg	Comprimidos orodispersíveis	Via oral	
		Mirtazapine	Remeron	30 mg	Comprimidos orodispersíveis	Via oral	
		Mirtazapine	Remeron	45 mg	Comprimidos orodispersíveis	Via oral	
		Mirtazapine	Mirtazapina Organon	15 mg	Orodispersible tablets	Via oral	
		Mirtazapine	Mirtazapina Organon	30 mg	Orodispersible tablets	Via oral	
		Mirtazapine	Mirtazapina Organon	45 mg	Orodispersible tablets	Via oral	
Letónia	N.V. Organon, Kloosterstraat 6, P.O. Box 20, 5340 BH Oss, The Netherlands	Mirtazapine	Remeron	30 mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral	
		Mirtazapine	Remeron SolTab	15 mg	Orodispersible tablets	Via oral	
		Mirtazapine	Remeron SolTab	30 mg	Orodispersible tablets	Via oral	
		Mirtazapine	Remeron SolTab	45 mg	Orodispersible tablets	Via oral	
Lituânia	N.V. Organon, Kloosterstraat 6, P.O. Box 20, 5340 BH Oss, The Netherlands	Mirtazapine	Remeron	30 mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral	
		Mirtazapine	Remeron Sol Tab	15 mg	Orodispersible tablets	Via oral	

<b><u>Estado Membro</u></b>	<b><u>Titular de AIM</u></b>	<b><u>INN</u></b>	<b><u>Nome (de fantasia)</u></b>	<b><u>Dosagem</u></b>	<b><u>Forma farmacêutica</u></b>	<b><u>Via de administração</u></b>	<b><u>Conteúdo (concentração)</u></b>
		Mirtazapine	Remeron Sol Tab	30 mg	Orodispersible tablets	Via oral	
		Mirtazapine	Remeron Sol Tab	45 mg	Orodispersible tablets	Via oral	
Luxemburgo	Organon Europe B.V. Kloosterstraat 6, 5349AB Oss, The Netherlands  Delegation of power: Organon België n.v., Terhulpesteenweg 166, 1170 Brussels , Belgium	Mirtazapine	Remergon	15 mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral	
		Mirtazapine	Remergon	30 mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral	
		Mirtazapine	Remergon	45 mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral	
		Mirtazapine	Remergon SolTab	15 mg	Comprimidos orodispersíveis	Via oral	
		Mirtazapine	Remergon SolTab	30 mg	Comprimidos orodispersíveis	Via oral	
		Mirtazapine	Remergon SolTab	45 mg	Comprimidos orodispersíveis	Via oral	
		Mirtazapine	Remergon	15 mg/ml	Solução oral	Via oral	990 mg/66 ml
Holanda	N.V. Organon, Kloosterstraat 6, P.O. Box 20, 5340 BH Oss, The Netherlands	Mirtazapine	Remeron	15 mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral	
		Mirtazapine	Remeron	30 mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral	
		Mirtazapine	Remeron	45 mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral	
		Mirtazapine	Remeron drank	15 mg/ml	Solução oral	Via oral	990 mg/66 ml

<b><u>Estado Membro</u></b>	<b><u>Titular de AIM</u></b>	<b><u>INN</u></b>	<b><u>Nome (de fantasia)</u></b>	<b><u>Dosagem</u></b>	<b><u>Forma farmacêutica</u></b>	<b><u>Via de administração</u></b>	<b><u>Conteúdo (concentração)</u></b>
		Mirtazapine	Remeron SolTab	15 mg	Comprimidos orodispersíveis	Via oral	
		Mirtazapine	Remeron SolTab	30 mg	Comprimidos orodispersíveis	Via oral	
		Mirtazapine	Remeron SolTab	45 mg	Comprimidos orodispersíveis	Via oral	
		Mirtazapine	Mirtazapine orodispergeerbare tabletten	15 mg	Comprimidos orodispersíveis	Via oral	
		Mirtazapine	Mirtazapine orodispergeerbare tabletten	30 mg	Comprimidos orodispersíveis	Via oral	
		Mirtazapine	Mirtazapine orodispergeerbare tabletten	45 mg	Comprimidos orodispersíveis	Via oral	
Noruega	N.V. Organon, Kloosterstraat 6, P.O. Box 20, 5340 BH Oss, The Netherlands	Mirtazapine	Remeron	30 mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral	
		Mirtazapine	Remeron	45 mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral	
		Mirtazapine	Remeron-S smeltetabletter	15 mg	Comprimidos orodispersíveis	Via oral	
		Mirtazapine	Remeron-S smeltetabletter	30 mg	Comprimidos orodispersíveis	Via oral	
		Mirtazapine	Remeron-S smeltetabletter	45 mg	Comprimidos orodispersíveis	Via oral	
		Mirtazapine	Remeron mikstur, oppløsning	15 mg/ml	Solução oral	Via oral	990 mg/66 ml
Polónia	N.V. Organon, Kloosterstraat 6, P.O. Box	Mirtazapine	Remeron	30 mg	Comprimidos revestidos por	Via oral	

<b><u>Estado Membro</u></b>	<b><u>Titular de AIM</u></b>	<b><u>INN</u></b>	<b><u>Nome (de fantasia)</u></b>	<b><u>Dosagem</u></b>	<b><u>Forma farmacêutica</u></b>	<b><u>Via de administração</u></b>	<b><u>Conteúdo (concentração)</u></b>
	20, 5340 BH Oss, The Netherlands				película		
Portugal	Organon Portuguesa Produtos Químicos e Farmacêuticos, Lda Av. José Malhoa, 16-B -2º 1070-159 Lisboa Portugal	Mirtazapine	Mirtazapina Organon	15 mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral	
		Mirtazapine	Mirtazapina Organon	30 mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral	
		Mirtazapine	Remeron	45 mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral	
		Mirtazapine	Remeron SolTab	15 mg	Comprimidos orodispersíveis	Via oral	
		Mirtazapine	Remeron SolTab	30 mg	Comprimidos orodispersíveis	Via oral	
		Mirtazapine	Remeron SolTab	45 mg	Comprimidos orodispersíveis	Via oral	
		Mirtazapine	Remeron	15 mg/ml	Solução oral	Via oral	990 mg/66 ml
	Aacifar Produtos Químicos e Farmacêuticos, Lda Av. José Malhoa, 16-B -2º 1070-159 Lisboa Portugal	Mirtazapine	Mirtazon	15 mg	Comprimidos orodispersíveis	Via oral	
		Mirtazapine	Mirtazon	30 mg	Comprimidos orodispersíveis	Via oral	
		Mirtazapine	Mirtazon	45 mg	Comprimidos orodispersíveis	Via oral	
Roménia	N.V. Organon, Kloosterstraat 6, P.O. Box 20, 5340 BH Oss,	Mirtazapine	Remeron SolTab 15 mg	15 mg	Comprimidos orodispersíveis	Via oral	
		Mirtazapine	Remeron SolTab 30 mg	30 mg	Comprimidos orodispersíveis	Via oral	

<b><u>Estado Membro</u></b>	<b><u>Titular de AIM</u></b>	<b><u>INN</u></b>	<b><u>Nome (de fantasia)</u></b>	<b><u>Dosagem</u></b>	<b><u>Forma farmacêutica</u></b>	<b><u>Via de administração</u></b>	<b><u>Conteúdo (concentração)</u></b>
	The Netherlands	Mirtazapine	Remeron SolTab 45 mg	45 mg	Comprimidos orodispersíveis	Via oral	
República da Eslováquia	N.V. Organon, Kloosterstraat 6, P.O. Box 20, 5340 BH Oss, The Netherlands	Mirtazapine	REMERON 15 mg	15 mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral	
		Mirtazapine	REMERON 30 mg	30 mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral	
		Mirtazapine	REMERON 45 mg	45 mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral	
		Mirtazapine	REMERON Soltab 15 mg	15 mg	Comprimidos orodispersíveis	Via oral	
		Mirtazapine	REMERON Soltab 30 mg	30 mg	Comprimidos orodispersíveis	Via oral	
		Mirtazapine	REMERON Soltab 45 mg	45 mg	Comprimidos orodispersíveis	Via oral	
Espanha	Organon Española, S.A. Ctra. De Hospitalet, 147-149 Cityparc Ronda de Dalt Edificio Amsterdam 08940 Cornellá de Llobregat Barcelona , Spain	Mirtazapine	Rexer	15 mg	Film coated tablets	Via oral	
		Mirtazapine	Rexer	30 mg	Film coated tablets	Via oral	
		Mirtazapine	Rexer	45 mg	Film coated tablets	Via oral	
		Mirtazapine	Rexer Flas	15 mg	Comprimidos orodispersíveis	Via oral	
		Mirtazapine	Rexer Flas	30 mg	Comprimidos orodispersíveis	Via oral	
		Mirtazapine	Rexer Flas	45 mg	Comprimidos orodispersíveis	Via oral	
		Mirtazapine	Rexer	15 mg/ml	Solução oral	Via oral	990 mg/66 ml

<b><u>Estado Membro</u></b>	<b><u>Titular de AIM</u></b>	<b><u>INN</u></b>	<b><u>Nome (de fantasia)</u></b>	<b><u>Dosagem</u></b>	<b><u>Forma farmacêutica</u></b>	<b><u>Via de administração</u></b>	<b><u>Conteúdo (concentração)</u></b>
	N.V. Organon, Kloosterstraat 6, P.O. Box 20, 5340 BH Oss, The Netherlands	Mirtazapine	Mirtazapina Organon	15 mg	Comprimidos orodispersíveis	Via oral	
		Mirtazapine	Mirtazapina Organon	30 mg	Comprimidos orodispersíveis	Via oral	
		Mirtazapine	Mirtazapina Organon	45 mg	Comprimidos orodispersíveis	Via oral	
Suécia	N.V. Organon, Kloosterstraat 6, P.O. Box 20, 5340 BH Oss, The Netherlands	Mirtazapine	Remeron	15 mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral	
		Mirtazapine	Remeron	30 mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral	
		Mirtazapine	Remeron	45 mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral	
		Mirtazapine	Remeron	15 mg/ml	Solução oral	Via oral	990 mg/66 ml
		Mirtazapine	Remeron-S	15 mg	Comprimidos orodispersíveis	Via oral	
		Mirtazapine	Remeron-S	30 mg	Comprimidos orodispersíveis	Via oral	
		Mirtazapine	Remeron-S	45 mg	Comprimidos orodispersíveis	Via oral	
		Mirtazapine	Mirtazapin IP	15 mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral	
		Mirtazapine	Mirtazapin IP	30 mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral	
Mirtazapine	Mirtazapin IP	45 mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral			

<u>Estado Membro</u>	<u>Titular de AIM</u>	<u>INN</u>	<u>Nome (de fantasia)</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>	<u>Conteúdo (concentração)</u>
Reino Unido	Organon Laboratories Ltd, Cambridge Science Park, Milton Road, Cambridge, CB4 0FL United Kingdom	Mirtazapine	Mirtazapine 15mg Tablets	15 mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral	
		Mirtazapine	Mirtazapine 30mg Tablets	30 mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral	
		Mirtazapine	Mirtazapine 45mg Tablets	45 mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral	
		Mirtazapine	Mirtazapine 15mg/ml Solução oral	15 mg/ml	Solução oral	Via oral	990 mg/66 ml
		Mirtazapine	Zispin SolTab 15mg orodispersible tablet	15 mg	Comprimidos orodispersíveis	Via oral	
		Mirtazapine	Zispin SolTab 30mg orodispersible tablet	30 mg	Comprimidos orodispersíveis	Via oral	
		Mirtazapine	Zispin SolTab 45mg orodispersible tablet	45 mg	Comprimidos orodispersíveis	Via oral	

## **ANEXO II**

### **CONCLUSÕES E FUNDAMENTAÇÕES APRESENTADAS PELA EMEA**

## CONCLUSÕES CIENTÍFICAS

### RESUMO GERAL DA AVALIAÇÃO CIENTÍFICA DE REMERON E DESIGNAÇÕES ASSOCIADAS (CONSULTAR ANEXO I)

O Remeron (mirtazapina) foi recomendado para harmonização do Resumo das Características do Medicamento, de acordo com o Artigo 30 (1) da Directiva 2001/83/EC. A Mirtazapina está indicada para episódios de depressão aguda (*major*). O procedimento de arbitragem foi desencadeado pelo requerente e pretende harmonizar áreas importantes de discrepância entre os estados membros da UE, com respeito aos Resumos das Características dos Medicamentos (RCMs), Folhetos Informativos (FIs), rotulagem e Módulo 3 dos seguintes produtos que contêm a substância activa mirtazapina:

Remeron comprimidos 15, 30 e 45 mg  
Remeron comprimidos orodispersíveis 15, 30 e 45 mg  
Remeron solução oral 15 mg/ml

A 14 de Fevereiro de 2007, foi concluída uma renovação combinada através de Procedimento de Reconhecimento Mútuo para Remeron Comprimidos revestidos por película 45 mg, Remeron 15, 30, 45 mg, Remeron solução oral 15 mg/ml, Mirtazapina comprimidos orodispersíveis 15, 30, 45 mg, envolvendo no total 8 Estados Membros, incluindo o Estado Membro de Referência (EMR). As propostas de RCM feitas pela empresa baseavam-se sobretudo neste PRM. Além disso, foram implementadas as recomendações do Grupo de Trabalho de Farmacovigilância relativamente ao RCM tipo para os antidepressivos. Finalmente, os RCMs de referência foram revistos de acordo a Directiva da Comissão Europeia (CE) para os RCMs, de Outubro de 2005. Durante este procedimento de harmonização, foram analisadas as seguintes secções da Informação do Produto.

#### RCM – Secção 4.1 Indicações terapêuticas

Na secção 4.1 Indicações terapêuticas do RCM, o Comité dos Medicamentos de Uso Humano (CHMP) considerou que a indicação deveria ser alterada para: episódios de depressão aguda (ou tratamento de episódios de depressão *major*), de acordo com a redacção acordada para esta indicação em relação a outros produtos cujos RCMs estão harmonizados na Europa. O CHMP considerou que a adição de “nos adultos” não era aceitável. Esta proposta foi adoptada pelo requerente/titular de AIM e a questão foi resolvida.

#### RCM Secção 4.2 Posologia e Modo de Administração

Na secção 4.2 Posologia e Modo de Administração do RCM, o CHMP considerou que a frase “Mesmo após o desaparecimento total dos sintomas, o tratamento deve ser mantido, preferencialmente, por um período de 4 a 6 meses” deveria ser substituída por “Os doentes com depressão deverão ser tratados durante um período mínimo de 6 meses de forma a garantir o desaparecimento total dos sintomas.” (de acordo com a redacção dos outros antidepressivos). A proposta foi adoptada pelo requerente/titular de AIM e a questão foi resolvida.

Adicionalmente, o CHMP considerou que a depuração da mirtazapina pode ser reduzida em doentes com insuficiência renal moderada a grave (depuração de creatinina <40 ml/min). Isto deverá ser tido em conta aquando da prescrição de Remeron a esta categoria de doentes (ver secção 4.4). No seguimento disso, foi solicitado ao requerente/Titular de AIM que fornecesse fundamentos para o corte (*cut-off*) a 40 ml/min visto que o intervalo é normalmente definido em 30-50 ml/min (insuficiência renal moderada).

Para investigar o impacto da insuficiência renal na farmacocinética da mirtazapina, o requerente/titular de AIM fez referência a um ensaio clínico que foi concebido especificamente para esta finalidade (ensaio 22503). Neste estudo, os participantes foram divididos em 4 categorias utilizando os seguintes valores de corte:

Grupo 1 Controlos saudáveis normais com uma taxa de filtração glomerular (TFG) de >80 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>

Grupo 2 Insuficiência renal ligeira com uma TFG de 40-79 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>

Grupo 3 Insuficiência renal moderada/acentuada com uma TFG de 10-39 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>

Grupo 4 Insuficiência renal grave com uma TFG de <10 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>

Foram incluídos 10 participantes em cada subgrupo.

Naquela altura, em 1989, os valores de corte (*cut-off*) para o nível de insuficiência renal estavam em consonância com o projecto de Orientação para a Indústria da FDA relativamente a “Farmacocinética e farmacodinâmica em doentes com função renal comprometida: estrutura do estudo, análise dos dados e impacto na dosagem e rotulagem” (“*Pharmacokinetics and Pharmacodynamics in patients with Impaired renal function: study design, data analysis, and impact on dosing and labelling*”). Esta é a razão para o valor de corte de 40 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Esta Orientação da FDA foi substituída em 1998. A somar a isso, a Directiva da UE mais recente foi estabelecida apenas em 1994 (“Nota de Orientação sobre a avaliação da farmacocinética dos medicamentos em doentes com função renal comprometida” - *Note for Guidance on the evaluation on the pharmacokinetics of medicinal products in patients with impaired renal function*”, CHMP/EWP/225/02). É importante que os doentes com insuficiência renal e os respectivos médicos estejam conscientes do facto de que em doentes com função renal comprometida a exposição à mirtazapina pode ser aumentada, e de que existe uma correlação positiva entre a gravidade da doença e a exposição. O CHMP considerou esta explicação aceitável e a questão foi resolvida.

#### RCM Secção 4.3 Contra-indicações

O requerente/titular de AIM restringiu a contra-indicação apenas à hipersensibilidade, de acordo com a Directiva da CE relativamente aos RCMs, dado que apenas deverão ser mencionadas as contra-indicações absolutas e as contra-indicações relativas devem passar para a secção de advertências 4.3 ou secção. No entanto, o CHMP não considerou esta explicação aceitável e solicitou ao requerente/titular de AIM que argumentasse a razão destas contra-indicações não serem absolutas. Na opinião do CHMP a fenilquetonúria, a inibição da MAO e as alterações patológicas na contagem sanguínea são consideradas contra-indicações absolutas.

#### *Fenilquetonúria*

O requerente/titular de AIM argumentou que, de acordo com a Directriz relativamente aos RCMs (Outubro de 2005), as contra-indicações “decorrentes da presença de determinados excipientes (ao abrigo da Directriz sobre a indicação dos excipientes na rotulagem e folheto informativo de medicamentos para uso humano)” deviam ser incluídas. A Directiva sobre excipientes incluída no dossier do pedido de autorização de introdução no mercado de um medicamento (EMEA/CHMP/QWP/396951/2006) e a directiva acima mencionada (CHMP/463/00) indicam que excipientes e que informação deve aparecer na rotulagem. O Anexo refere explicitamente aqueles excipientes que deverão ser mencionados como contra-indicação (por exemplo, hipersensibilidade ao óleo de amendoim ou de soja). Este não inclui deficiências hereditárias do metabolismo de aminoácidos (fenilalanina), tal como a fenilquetonúria. Dado que é indicado no Anexo que o aspartamo, uma fonte de fenilalanina, pode ser nocivo em pessoas com fenilquetonúria (e não é incluído nenhum comentário no Anexo referindo a necessidade de inclusão da contra-indicação no RCM, tal como aconteceu no caso do óleo de amendoim), este não é considerado uma contra-indicação absoluta. A quantidade de fenilalanina é baixa no Remeron comprimidos orodispersíveis. Os doentes com hipersensibilidade à fenilalanina normalmente procuram níveis baixos de fenilalanina (p. ex. através da alimentação), e não a abstinência completa desta substância. A utilização do aspartamo nas quantidades existentes nos comprimidos orodispersíveis Remeron não é uma contra-indicação absoluta. Portanto, é proposto manter esta advertência na secção correspondente, secção 4.4. O aspartamo pode ser/é considerado contra-indicado nas crianças, mas a mirtazapina não é usada nesta faixa etária, conseqüentemente, não são necessárias advertências adicionais.

O CHMP considerou que as explicações fornecidas pareciam cientificamente sólidas e justificadas, realçando que o conteúdo em aspartamo do produto é devidamente abordado no formulário proposto.

#### *Inibidores da MAO (monoamina oxidase)*

O requerente/titular de AIM argumenta de que não dispõe de dados de ensaios clínicos que avaliem as interações entre os inibidores da MAO e a mirtazapina. Tal como explicado no dossier do pedido de arbitragem, os estudos em animais mostraram que a mirtazapina induz apenas um aumento pequeno e temporário nos níveis de noradrenalina e serotonina no hipocampo (dados disponíveis a pedido). Como o mecanismo de interação é diferente para os inibidores da MAO com a mirtazapina em comparação com os inibidores da MAO com os inibidores selectivos da recaptção da serotonina (ISRSs), é improvável que o risco de síndrome de serotonina seja tão elevado como com outros antidepressivos serotoninérgicos, como os ISRSs. Portanto, os inibidores da MAO são relativamente contra-indicados com Remeron. O número reduzido de relatórios pós-comercialização sugere que esta interação não ocorre frequentemente e não justifica uma alteração do local no RCM onde é fornecida a advertência quanto ao uso concomitante de Remeron e inibidores da MAO. A advertência na secção 4.5 parece ser suficiente para esta finalidade. Portanto, é proposta a não inclusão dos inibidores da MAO como contra-indicação absoluta na secção 4.3.

O CHMP considerou que uma contra-indicação é aceitável, dada a influência insignificante nos níveis de noradrenalina e serotonina e a experiência pós-comercialização disponível até à data.

#### *Alterações patológicas na contagem sanguínea*

O requerente/titular de AIM declarou não existirem dados que indiquem que a mirtazapina agrava as condições nas quais a contagem sanguínea sofre alterações. Dada a incidência muito baixa da condição mais grave, i.e. agranulocitose (independentemente da questão da causalidade ou desta ultrapassar a incidência de fundo), esta não é uma contra-indicação absoluta e não deve ser incluída na secção 4.3.

Relativamente às alterações patológicas da contagem sanguínea, o CHMP considerou que a redacção proposta é aceitável, com base no relatório da meta-análise fornecido nas respostas do requerente/titular de AIM.

#### RCM - Secção 4.5 Advertências e Precauções especiais de utilização

Nas secções 4.3 (Contra-indicações) e 4.5 (Interações medicamentosas e outras formas de interação) do RCM, a interação com inibidores da MAO diz respeito a uma contra-indicação absoluta de acordo com os RCMs dos ISRSs e ISRNs (inibidores selectivos da recaptção de norepinefrina). O CHMP considerou que os argumentos fornecidos pelo requerente/titular de AIM foram insuficientes para justificar que a mirtazapina actuaria de forma diferente dos ISRSs e ISRNs (ex: venlafaxina). Além disso, o CHMP foi da opinião de que o mecanismo de interação dos inibidores da MAO com a mirtazapina é diferente do que com ISRSs. O reduzido número de relatórios pós-comercialização também não justifica esta ideia. Por conseguinte, foi recomendada a adição de uma referência cruzada para a secção 4.3 do RCM na secção 4.5 (após a redacção relacionada com a interação com inibidores da MAO), em consonância com o RCM harmonizado para os ISRSs e em consonância com o RCM para a venlafaxina - um ISRN.

Como conclusão da discussão, foi posteriormente acordado o texto seguinte entre o CHMP e o requerente/titular de AIM para incluir: eliminação da referência a síndrome da serotonina na secção 4.3, eliminação de “outros” e adição de “venlafaxina” no texto abaixo. O requerente/titular de AIM também concordou em incluir a interação com inibidores da MAO na secção 4.3 do RCM:

#### *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. Pelo contrário, devem passar cerca de duas semanas antes dos doentes tratados com mirtazapina poderem ser tratados com inibidores da MAO (ver secção 4.3).*

*Além disso, tal como acontece com ~~outros~~ ISRSs, a administração concomitante com outras substâncias activas de ~~medicamentos~~ serotoninérgicos (L-triptofano, triptanos, tramadol, linezolid,*

ISRSs, venlafaxina, lítio e preparações com Erva de S. João – *Hypericum perforatum*) podem resultar numa incidência de efeitos associados a serotonina 5-HT (síndrome da serotonina: ver ~~Secção 4.3 Contra indicações e secção 4.4 Advertências e Precauções especiais de utilização~~). Devem ser tomadas medidas de precaução e é necessária uma monitorização clínica mais apertada quando estes medicamentos forem associados a mirtazapina.

Por conseguinte, foi recomendada a seguinte redacção sobre as interacções farmacodinâmicas na Secção 4.5 do RCM:

#### *Interacções 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. Pelo contrário, devem passar cerca de duas semanas antes dos doentes tratados com mirtazapina poderem ser tratados com inibidores da MAO.

- Além disso, tal como acontece com ISRSs, a administração concomitante com outras substâncias activas serotoninérgicas (L-triptofano, triptanos, tramadol, linezólida, ISRSs, venlafaxina, lítio e preparações com Erva de S. João – *Hypericum perforatum*) podem resultar numa incidência de efeitos associados a serotonina (síndrome da serotonina: ver secção 4.4.). Devem ser tomadas medidas de precaução e é necessária uma monitorização clínica mais apertada quando estes medicamentos forem associados a mirtazapina.

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

- A Mirtazapina pode aumentar a acção depressora do álcool sobre o SNC. Os doentes deverão, portanto ser aconselhados a não ingerir bebidas alcoólicas enquanto estão a tomar mirtazapina. É necessária a monitorização de sinais iniciais de uma excessiva estimulação serotoninérgica.

- Em indivíduos medicados com varfarina, a toma de Mirtazapina doseada a 30 mg uma vez por dia, provocou pequeno, mas estatisticamente significativo, aumento dos valores de INR (International normalized ratio). Como para doses mais elevadas de mirtazapina não pode ser excluído um efeito mais pronunciado; é aconselhável a monitorização dos valores de INR no caso de tratamento concomitante de mirtazapina com varfarina.

Adicionalmente, na Secção 4.5 do RCM, o CHMP considerou suficiente a referência de que o lítio e a mirtazapina não demonstraram interacções farmacocinéticas (último parágrafo da secção 4.5) sem mais especificações. A redacção geral sobre a ausência de interacções não deve ser incluída. Por último, o estudo de interacção da cimetidina deve ser incluído na secção 4.5. Interacções farmacocinéticas. Por conseguinte, foi recomendada a seguinte redacção:

#### *Interacções farmacocinéticas*

- A carbamazepina e a fenitoína, indutores do CYP3A4, aumentaram a depuração da mirtazapina para o dobro, resultando num decréscimo da concentração média de mirtazapina no plasma de 60 % e 45 %, respectivamente. 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 do potente inibidor do CYP3A4 – quetoconazol – aumentou os níveis de pico no plasma e a área sob a curva (AUC) da mirtazapina em cerca de 40 % e 50 %, respectivamente. ~~Devem ser tomadas medidas de precaução quando se administra concomitantemente a mirtazapina com inibidores potentes do CYP3A4, inibidores da protease do VIH, antifúngicos do grupo azol, eritromicina ou nefazodona.~~
- **Quando a cimetidina (inibidor fraco do CYP1A2, CYP2D6 e CYP3A4) é administrada com a mirtazapina, a concentração média da mirtazapina no plasma pode aumentar mais de 50 %. Devem ser tomadas medidas de precaução, e a dose pode ter de ser reduzida, quando se**

- administra concomitantemente a mirtazapina com inibidores potentes do CYP3A4, inibidores da protease do VIH, antifúngicos do grupo azol, eritromicina, cimetidina ou nefazodona.*
- ~~Não estão previstas interações farmacocinéticas significativas entre a mirtazapina e outras substâncias activas psicotrópicas porque a maioria das substâncias activas psicotrópicas são metabolizadas por várias isoenzimas do citocromo P450 (CYP) e uma via metabólica irá compensar a outra em caso de inibição de uma ou mais isoenzimas CYP. A Mirtazapina não inibe ou induz significativamente as isoenzimas CYP.~~
  - Os estudos de interacção não indicaram quaisquer efeitos farmacocinéticos relevantes no tratamento simultâneo de mirtazapina com paroxetina, amitriptilina, ~~ou~~ risperidona **ou lítio**. ~~Uma dose única de mirtazapina não resulta em qualquer efeito agudo na farmacocinética de lítio no estado de equilíbrio.~~

#### RCM 4.8 Efeitos indesejáveis

Durante o período do último PSUR (1 de Setembro de 2004 a 1 de Setembro de 2007), foram notificados 36 casos de hiponatremia e 8 casos de síndrome de secreção inadequada da hormona antidiurética (SIADH) relativamente à mirtazapina (Remeron). De acordo com isto, a hiponatremia e a SIADH já estão descritas na secção 4.4. Advertências especiais. Por razões de consistência, o CHMP considerou que estes efeitos indesejáveis deveriam ser também referidos na secção 4.8 (Efeitos indesejáveis). Esta proposta foi adoptada pelo requerente/titular de AIM e a questão foi resolvida.

#### Folheto Informativo

Foram recomendadas as seguintes correcções ao FI de acordo com as alterações feitas ao RCM.

##### a. ANTES DE TOMAR REMERON

Gravidez e aleitamento

Consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar qualquer medicamento.

**A experiência limitada com a administração de Remeron a mulheres grávidas não indica um risco aumentado. No entanto, recomenda-se precaução quando tomado durante a gravidez.**

~~Não tome Remeron durante a gravidez. Apesar disso, em casos especiais, o seu médico pode prescrever-lhe Remeron porque pode ser o melhor para si e para o bebé.~~

Se está a tomar Remeron e ficar grávida ou pensar engravidar, pergunte ao seu médico se poderá continuar a tomar Remeron.

Pergunte ao seu médico se pode amamentar, enquanto estiver a tomar Remeron.

##### b. ANTES DE TOMAR REMERON

**Tome cuidado quando** estiver a tomar Remeron em associação com:

- **antidepressivos como ISRSs, venlafaxina e L-triptofano ou triptanos** (utilizados para tratar a enxaqueca), **tramadol** (um analgésico), **linezolid** (um antibiótico), **lítio** (utilizado para tratar alguns problemas psiquiátricos) e **preparações com Erva de São João – Hypericum perforatum** (um medicamento de ervanária para a depressão). Em casos muito raros, o Remeron em monoterapia ou em associação com estes medicamentos pode conduzir à chamada síndrome da serotonina. Alguns dos sintomas desta síndrome são: febre inexplicável, suores, ritmo cardíaco aumentado, diarreia, (incontrolável) contracções musculares, tremores, reflexos hiperactivos, agitação, alterações de humor e inconsciência. Se apresentar uma combinação destes sintomas, consulte o seu médico imediatamente.

O CHMP considerou aceitável a redacção proposta para as alíneas **a** e **b**. Foi recomendada a inclusão no folheto informativo de uma advertência relativamente ao uso durante a gravidez e ao possível risco de efeitos de privação no recém-nascido.

## **FUNDAMENTOS PARA A ALTERAÇÃO DO(S) RESUMO(S) DAS CARACTERÍSTICAS DO(S) MEDICAMENTO(S), ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO**

Considerando que

- o objectivo da arbitragem foi a harmonização dos Resumos das Características dos Medicamentos, rotulagem, folheto informativo e Módulo 3.

- os Resumos das Características dos Medicamentos, rotulagem, folheto informativo e Módulo 3 propostos pelos titulares da Autorização de Introdução no Mercado foram avaliados com base na documentação submetida e no debate científico realizado no Comité,

o CHMP recomendou a alteração das Autorizações de Introdução no Mercado para o Remeron e designações associadas (ver Anexo I), relativamente às quais se apresenta no Anexo III o Resumo das Características do Medicamento, a rotulagem e o folheto informativo.

**ANEXO III**

**RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO,  
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO**

## **RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO**

## 1. NOME DO MEDICAMENTO

Remeron e nomes associados (ver Anexo I) 15 mg comprimidos orodispersíveis  
Remeron e nomes associados (ver Anexo I) 30 mg comprimidos orodispersíveis  
Remeron e nomes associados (ver Anexo I) 45 mg comprimidos orodispersíveis

[Ver anexo I - A ser completado nacionalmente]

## 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido orodispersível de Remeron 15 mg contém 15 mg de mirtazapina.  
Cada comprimido orodispersível de Remeron 30 mg contém 30 mg de mirtazapina.  
Cada comprimido orodispersível de Remeron 45 mg contém 45 mg de mirtazapina.

Excipientes:

Cada comprimido orodispersível de Remeron 15 mg contém 4,65 mg de aspartamo e 28 mg de sacarose.

Cada comprimido orodispersível de Remeron 30 mg contém 9,30 mg de aspartamo e 56 mg de sacarose.

Cada comprimido orodispersível de Remeron 45 mg contém 13,95 mg de aspartamo e 84 mg de sacarose.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

## 3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido orodispersível.

Comprimido orodispersível 15 mg:

Redondos, brancos, com bordos biconvexos e marcados num dos lados com o código TZ/1.

Comprimido orodispersível 30 mg:

Redondos, brancos, com bordos biconvexos e marcados num dos lados com o código TZ/2.

Comprimido orodispersível 45 mg:

Redondos, brancos, com bordos biconvexos e marcados num dos lados com o código TZ/4.

## 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

### 4.1 Indicações terapêuticas

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 da resposta ser insuficiente, a dose pode ser aumentada até à dose máxima. Se não ocorrer resposta ao fim de 2-4 semanas adicionais, o tratamento deverá ser interrompido.

#### 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.

#### Crianças e adolescentes com idade inferior a 18 anos

Remeron não deve ser usado em crianças e adolescentes com idade inferior a 18 anos (ver secção 4.4).

#### 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 Remeron 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 Remeron 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).

A mirtazapina tem uma semi-vida de eliminação de 20-40 horas, pelo que é adequada para uma toma única diária. Preferencialmente, deve ser tomada numa toma única à noite, antes de deitar. Remeron 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 administrados por via oral. O comprimido desintegrar-se-á rapidamente e pode ser engolido sem água.

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 descontinuação gradual do tratamento com mirtazapina para evitar os sintomas de privação (ver secção 4.4).

### **4.3 Contra-indicações**

Hipersensibilidade à substância activa ou a qualquer um dos excipientes.

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

### **4.4 Advertências e precauções especiais de utilização**

#### Utilização em crianças e adolescentes com idade inferior a 18 anos

Remeron 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 antidepressores, 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, auto-agressividade 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 limitada de comprimidos orodispersíveis Remeron.

#### 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 Remeron. Nos estudos clínicos com Remeron, a agranulocitose reversível tem sido referida como uma ocorrência rara. No período pós-comercialização de Remeron, 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 infecção; 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 orgânico cerebral: embora a experiência clínica indique que raramente ocorrem convulsões epiléticas durante o tratamento com mirtazapina, assim como com outros antidepressores, o tratamento com Remeron 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, nos 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 %, respectivamente, 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 %, respectivamente. 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 antidepressores 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 antidepressores, deve ter-se em conta o seguinte:

- Pode ocorrer o agravamento dos sintomas psicóticos quando os antidepressores são administrados a doentes com esquizofrenia ou com outras perturbações psicóticas; os pensamentos paranoídes 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 Remeron 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 reacções de privação é ligeira e auto-limitada. 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 intra-ocular (embora não se esperem problemas devido à muito fraca actividade anticolinérgica de Remeron).
- Acatisia/agitação psicomotora: O uso de antidepressores tem sido associado ao desenvolvimento de acatisia, caracterizada por uma agitação subjectiva 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.

#### 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 conheça que podem causar hiponatremia.

#### Síndrome serotoninérgica

Interacção com fármacos serotoninérgicos: a administração concomitante de inibidores selectivos da recaptação da serotonina (ISRS) com outros fármacos serotoninérgicos (ver secção 4.5) pode conduzir ao desenvolvimento da síndrome serotoninérgica. 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. A experiência pós-comercialização indica que a síndrome serotoninérgica ocorre muito raramente em doentes tratados apenas com Remeron (ver secção 4.8).

#### Idosos

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

#### Sacarose

Remeron contém microgrânulos de sacarose e amido de milho, que contém sacarose. Doentes com problemas hereditários raros de intolerância à fructose, malabsorção de glucose-galactose ou insuficiência de sacarase-isomaltase não devem tomar este medicamento.

#### Aspartamo

Remeron contém aspartamo, uma fonte de fenilalanina. Cada comprimido de 15 mg, 30 mg e 45 mg contém 2,6 mg, 5,2 mg e 7,8 mg de fenilalanina, respectivamente. Esta situação pode ser prejudicial em doentes com fenilcetonúria.

## 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 sejam tratados com inibidores da MAO (ver secção 4.3)  
Adicionalmente, tal como com os ISRS, a co-administração de outras substâncias activas serotoninérgicas (L-triptofano, triptanos, tramadol, linezolida, ISRS, venlafaxina, lítio e preparações à base de erva de S. João - *Hypericum perforatum*) pode 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 activas 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 receptores H1 da histamina, opióides). Devem ser tomadas medidas de precaução quando estes medicamentos forem prescritos juntamente com a mirtazapina.
- A mirtazapina pode aumentar a acção 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.

### *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 %, respectivamente. 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 %, respectivamente. Devem ser tomadas medidas de precaução quando se administra concomitantemente a mirtazapina e inibidores potentes do CYP3A4, inibidores da protease do VIH, antifúngicos do grupo azol, eritromicina ou nefazodona.
- 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 co-administra 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.

## 4.6 Gravidez e aleitamento

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

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/descontinuação do aleitamento ou a continuação/descontinuação da terapêutica com Remeron deve ser tomada tendo em

consideração o benefício do aleitamento para o lactente e o benefício da terapêutica com Remeron para a mulher.

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

Os efeitos de Remeron sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são reduzidos ou moderados. Remeron 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 afectados.

#### 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 Remeron.

As reacções adversas mais frequentemente notificadas, que ocorreram em mais de 5 % dos doentes tratados com Remeron 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 reacções adversas de Remeron. 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 reacções adversas agrupadas, que ocorreram com uma frequência estatisticamente significativa maior durante o tratamento com Remeron em comparação com o placebo durante os ensaios clínicos, assim como as reacções adversas por notificação espontânea. A frequência das reacções adversas por notificação espontânea é baseada na taxa de notificação destes eventos durante os ensaios clínicos. A frequência das reacções 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. Reacções adversas de Remeron**

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
<i>Exames complementares de diagnóstico</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Aumento de peso<sup>1</sup></li> </ul>				
<i>Doenças do sangue e do sistema linfático</i>					<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Depressão da medula óssea (granulocitopenia, agranulocitose, anemia aplástica e trombocitopenia)</li> <li>▪ Eosinofilia</li> </ul>
<i>Doenças do sistema nervoso</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Sonolência<sup>1,4</sup></li> <li>▪ Sedação<sup>1,4</sup></li> <li>▪ Cefaleias<sup>2</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Letargia<sup>1</sup></li> <li>▪ Tonturas</li> <li>▪ Tremores</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Parestesia<sup>2</sup></li> <li>▪ Pernas cansadas</li> <li>▪ Síncope</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Mioclonias</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Convulsões (insultos)</li> <li>▪ Síndrome serotoninérgica</li> <li>▪ Parestesia oral</li> </ul>
<i>Doenças gastrointestinais</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Xerostomia</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Náuseas<sup>3</sup></li> <li>▪ Diarreia<sup>2</sup></li> <li>▪ Vômitos<sup>2</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Hipoestesia oral</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Edema da boca</li> </ul>

<i>Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos</i>		▪ Exantema <sup>2</sup>			
<i>Afecções músculoqueléticas e dos tecidos conjuntivos</i>		▪ Artralgia ▪ Mialgia ▪ Lombalgia <sup>1</sup>			
<i>Doenças do metabolismo e da nutrição</i>	▪ Aumento do apetite				▪ Hiponatremia
<i>Vasculopatias</i>		▪ Hipotensão ortostática	▪ Hipotensão <sup>2</sup>		
<i>Perturbações gerais e alterações no local de administração</i>		▪ Edema periférico <sup>1</sup> ▪ Fadiga			
<i>Afecções hepatobiliares</i>				▪ Elevação das transaminases séricas	
<i>Perturbações do foro psiquiátrico</i>		▪ Pesadelos ▪ Confusão ▪ Ansiedade <sup>2,5</sup> ▪ Insónia <sup>3,5</sup>	▪ Sonhos <sup>2</sup> vívidos ▪ Mania ▪ Agitação <sup>2</sup> ▪ Alucinações ▪ Agitação psicomotora (incluindo acatisia, hipercinesia)		▪ Ideação suicida <sup>6</sup> ▪ Comportamento suicida <sup>6</sup>
<i>Doenças endócrinas</i>					▪ Secreção inapropriada de hormona antidiurética

<sup>1</sup> Nos ensaios clínicos estes eventos ocorrerem com uma frequência estatisticamente significava maior durante o tratamento com Remeron do que com o placebo.

<sup>2</sup> Nos ensaios clínicos estes eventos ocorrerem mais frequentemente durante o tratamento com placebo do que com Remeron, contudo, esta diferença não foi estatisticamente significativa.

<sup>3</sup> Nos ensaios clínicos estes eventos ocorrerem uma frequência estatisticamente significava maior durante o tratamento com placebo do que com Remeron.

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

<sup>5</sup> Sob tratamento antidepressor 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.

<sup>6</sup> Foram notificados casos de ideação/comportamento suicida durante o tratamento com mirtazapina ou imediatamente após a sua descontinuação (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 a Remeron com uma frequência maior estatisticamente significativa em comparação com o placebo).

#### 4.9 Sobredosagem

A experiência actual referente à sobredosagem com apenas Remeron 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.

Os casos de sobredosagem devem receber terapêutica sintomática apropriada e suporte das funções vitais. A utilização de carvão activado 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

A mirtazapina é um antagonista  $\alpha_2$  pré-sináptico activo a nível central, que aumenta a neurotransmissão noradrenérgica e serotoninérgica. O aumento da neurotransmissão serotoninérgica é especificamente mediado pelos receptores 5-HT<sub>1</sub>, uma vez que os receptores 5-HT<sub>2</sub> e 5-HT<sub>3</sub> são bloqueados pela mirtazapina. Ambos os enantiómeros da mirtazapina contribuem, presumivelmente, para a actividade antidepressora, o enantiómero S(+) através do bloqueio dos receptores  $\alpha_2$  e 5-HT<sub>2</sub> e o enantiómero R(-) através do bloqueio dos receptores 5-HT<sub>3</sub>.

A actividade antagonista nos receptores histamínicos H<sub>1</sub> da mirtazapina está associada às suas propriedades sedativas. Praticamente não possui actividade anticolinérgica e, em doses terapêuticas, não tem praticamente efeito sobre o sistema cardiovascular.

### **5.2 Propriedades farmacocinéticas**

Após administração oral de Remeron, a substância activa mirtazapina é bem e rapidamente absorvida (biodisponibilidade  $\approx$  50 %), atingindo os picos de concentração plasmática após aproximadamente duas horas. A ligação da mirtazapina às proteínas plasmáticas é de, aproximadamente, 85 %. A semi-vida média de eliminação é de 20-40 horas; semi-vidas mais longas, até 65 horas, foram ocasionalmente referidas e semi-vidas mais curtas foram observadas em jovens do sexo masculino. A semi-vida de eliminação é suficiente para justificar uma dose única diária. O estado de equilíbrio é atingido ao fim de 3-4 dias, após os quais não existe mais acumulação. A mirtazapina demonstra uma farmacocinética linear dentro do intervalo de dose recomendada. Os alimentos não interferem com a farmacocinética da mirtazapina.

A mirtazapina é extensivamente metabolizada e eliminada pelas vias urinária e fecal, em poucos dias. As principais vias de biotransformação são a desmetilação e a oxidação, seguidas de conjugação. Os resultados in vitro de ensaios com células microsossomais hepáticas humanas indicam que os enzimas CYP1A2 e CYP2D6 do citocromo P450 estão envolvidas na formação do metabolito 8-hidroxiado da mirtazapina, enquanto o CYP3A4 é considerado o responsável pela formação dos metabolitos N-desmetilado e N-óxido. O metabolito desmetilado é farmacologicamente activo e parece ter o mesmo perfil farmacocinético do composto de origem.

A depuração da mirtazapina pode diminuir devido a insuficiência renal ou hepática.

### **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.

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 detectados num estudo de carcinogenicidade em ratos e as neoplasias hepatocelulares detectadas 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**

microgrânulos de sacarose e amido de milho  
hipromelose  
povidona K30  
estearato de magnésio  
copolímero básico de metacrilato de butilo  
aspartamo (E951)  
ácido cítrico anidro  
crospovidona (tipo A)  
manitol (E421)  
celulose microcristalina  
aroma de laranja (Nº SN027512)  
bicarbonato de sódio

## **6.2 Incompatibilidades**

Não aplicável.

## **6.3 Prazo de validade**

3 anos

## **6.4 Precauções especiais de conservação**

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz e da humidade

## **6.5 Natureza e conteúdo do recipiente**

Blisters rígidos picotados para unidose, formados por uma folha de alumínio revestida por uma película plástica selada a uma folha de alumínio revestida com uma laca termo-selante, resistente à abertura por crianças.

A película de plástico contém: PVC (cloreto de polivinilo), poliamida e poliéster.

Cada blister contém 6 comprimidos orodispersíveis. Encontram-se disponíveis para cada dosagem as seguintes embalagens: 6 (1x6), 18 (3x6), 30 (5x6), 48 (8x6), 90 (15x6), 96 (16x6) e 180 (10x18(3x6)) comprimidos orodispersíveis.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

## **6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento**

Não existem requisitos especiais.

## **7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

[Ver anexo I - A ser completado nacionalmente]

{Nome e endereço}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

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

[A ser completado nacionalmente]

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

[A ser completado nacionalmente]

**10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

[A ser completado nacionalmente]

## **ROTULAGEM**

## INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

Acondicionamento secundário, 15 mg

### 1. NOME DO MEDICAMENTO

Remeron e nomes associados (ver Anexo I) 15 mg comprimidos orodispersíveis  
[Ver anexo I - A ser completado nacionalmente]

Mirtazapina

### 2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ACTIVA(S)

Cada comprimido orodispersível contém 15 mg de mirtazapina

### 3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Microgrânulos de sacarose e amido de milho (contendo sacarose) e aspartamo (E951)

Consultar o folheto informativo para mais informação

### 4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Comprimido orodispersível

6 comprimidos orodispersíveis  
18 comprimidos orodispersíveis  
30 comprimidos orodispersíveis  
48 comprimidos orodispersíveis  
90 comprimidos orodispersíveis  
96 comprimidos orodispersíveis

### 5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar

Via oral.



Rasgue pelo picotado



Remova cuidadosamente a folha de alumínio...



...começando no canto indicado pela seta.



Coloque o comprimido na boca

### 6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE E DA VISTA DAS CRIANÇAS

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**

**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL.

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz e da humidade.

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

[Ver anexo I - A ser completado nacionalmente]

{Nome e endereço}  
<{tel}>  
<{fax}>  
<{e-mail}>

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

[A ser completado nacionalmente]

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

Medicamento sujeito a receita médica.

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Remeron 15

## INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

Etiqueta, 15 mg

### 1. NOME DO MEDICAMENTO

Remeron e nomes associados (ver Anexo I) 15 mg comprimidos orodispersíveis  
[Ver anexo I - A ser completado nacionalmente]

Mirtazapina

### 2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ACTIVA(S)

Cada comprimido orodispersível contém 15 mg de mirtazapina

### 3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Microgrânulos de sacarose e amido de milho (contendo sacarose) e aspartamo (E951)

Consultar o folheto informativo para mais informação

### 4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Comprimido orodispersível

180 comprimidos orodispersíveis

### 5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar

Via oral.



Rasgue pelo picotado



Remova cuidadosamente a folha de alumínio...



...começando no canto indicado pela seta.



Coloque o comprimido na boca

### 6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE E DA VISTA DAS CRIANÇAS

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

### 7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL.

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz e da humidade.

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL****11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

[Ver anexo I - A ser completado nacionalmente]

{Nome e endereço}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

[A ser completado nacionalmente]

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

Medicamento sujeito a receita médica.

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Remeron 15

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS “BLISTER” OU FITAS  
CONTENTORAS**

**Blister, 15 mg**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Remeron e nomes associados (ver Anexo I) 15 mg comprimidos orodispersíveis  
[Ver anexo I - A ser completado nacionalmente]

Mirtazapina

**2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

[Ver anexo I - A ser completado nacionalmente]

**3. PRAZO DE VALIDADE**

VAL.

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**5. OUTRAS**

RASGAR

## INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

Acondicionamento secundário, 30 mg

### 1. NOME DO MEDICAMENTO

Remeron e nomes associados (ver Anexo I) 30 mg comprimidos orodispersíveis  
[Ver anexo I - A ser completado nacionalmente]

Mirtazapina

### 2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ACTIVA(S)

Cada comprimido orodispersível contém 30 mg de mirtazapina

### 3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Microgrânulos de sacarose e amido de milho (contendo sacarose) e aspartamo (E951)

Consultar o folheto informativo para mais informação

### 4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Comprimido orodispersível

6 comprimidos orodispersíveis  
18 comprimidos orodispersíveis  
30 comprimidos orodispersíveis  
48 comprimidos orodispersíveis  
90 comprimidos orodispersíveis  
96 comprimidos orodispersíveis

### 5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar

Via oral.



Rasgue pelo picotado



Remova cuidadosamente a folha de alumínio...



...começando no canto indicado pela seta.



Coloque o comprimido na boca

### 6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE E DA VISTA DAS CRIANÇAS

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**

**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL.

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz e da humidade.

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

[Ver anexo I - A ser completado nacionalmente]

{Nome e endereço}  
<{tel}>  
<{fax}>  
<{e-mail}>

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

[A ser completado nacionalmente]

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

Medicamento sujeito a receita médica.

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Remeron 30

## INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

Etiqueta, 30 mg

### 1. NOME DO MEDICAMENTO

Remeron e nomes associados (ver Anexo I) 30 mg comprimidos orodispersíveis  
[Ver anexo I - A ser completado nacionalmente]

Mirtazapina

### 2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ACTIVA(S)

Cada comprimido orodispersível contém 30 mg de mirtazapina

### 3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Microgrânulos de sacarose e amido de milho (contendo sacarose) e aspartamo (E951)

Consultar o folheto informativo para mais informação

### 4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Comprimido orodispersível

180 comprimidos orodispersíveis

### 5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar

Via oral.



Rasgue pelo picotado



Remova cuidadosamente a folha de alumínio...



...começando no canto indicado pela seta.



Coloque o comprimido na boca

### 6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE E DA VISTA DAS CRIANÇAS

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

### 7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL.

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz e da humidade.

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL****11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

[Ver anexo I - A ser completado nacionalmente]

{Nome e endereço}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

[A ser completado nacionalmente]

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

Medicamento sujeito a receita médica.

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Remeron 30

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS “BLISTER” OU FITAS  
CONTENTORAS**

**Blister, 30 mg**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Remeron e nomes associados (ver Anexo I) 30 mg comprimidos orodispersíveis  
[Ver anexo I - A ser completado nacionalmente]

Mirtazapina

**2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

[Ver anexo I - A ser completado nacionalmente]

**3. PRAZO DE VALIDADE**

VAL.

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**5. OUTRAS**

RASGAR

## INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

Acondicionamento secundário, 45 mg

### 1. NOME DO MEDICAMENTO

Remeron e nomes associados (ver Anexo I) 45 mg comprimidos orodispersíveis  
[Ver anexo I - A ser completado nacionalmente]

Mirtazapina

### 2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ACTIVA(S)

Cada comprimido orodispersível contém 45 mg de mirtazapina

### 3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Microgrânulos de sacarose e amido de milho (contendo sacarose) e aspartamo (E951)

Consultar o folheto informativo para mais informação

### 4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Comprimido orodispersível

6 comprimidos orodispersíveis  
18 comprimidos orodispersíveis  
30 comprimidos orodispersíveis  
48 comprimidos orodispersíveis  
90 comprimidos orodispersíveis  
96 comprimidos orodispersíveis

### 5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar

Via oral.



Rasgue pelo picotado



Remova cuidadosamente a folha de alumínio...



...começando no canto indicado pela seta.



Coloque o comprimido na boca

### 6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE E DA VISTA DAS CRIANÇAS

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**

**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL.

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz e da humidade.

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

[Ver anexo I - A ser completado nacionalmente]

{Nome e endereço}  
<{tel}>  
<{fax}>  
<{e-mail}>

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

[A ser completado nacionalmente]

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

Medicamento sujeito a receita médica.

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Remeron 45

## INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

Etiqueta, 45 mg

### 1. NOME DO MEDICAMENTO

Remeron e nomes associados (ver Anexo I) 45 mg comprimidos orodispersíveis  
[Ver anexo I - A ser completado nacionalmente]

Mirtazapina

### 2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ACTIVA(S)

Cada comprimido orodispersível contém 45 mg de mirtazapina

### 3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Microgrânulos de sacarose e amido de milho (contendo sacarose) e aspartamo (E951)

Consultar o folheto informativo para mais informação

### 4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Comprimido orodispersível

180 comprimidos orodispersíveis

### 5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar

Via oral.



Rasgue pelo picotado



Remova cuidadosamente a folha de alumínio...



...começando no canto indicado pela seta.



Coloque o comprimido na boca

### 6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE E DA VISTA DAS CRIANÇAS

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

### 7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL.

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz e da humidade.

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL****11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

[Ver anexo I - A ser completado nacionalmente]

{Nome e endereço}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

[A ser completado nacionalmente]

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

Medicamento sujeito a receita médica.

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Remeron 45

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS “BLISTER” OU FITAS  
CONTENTORAS**

**Blister, 45 mg**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Remeron e nomes associados (ver Anexo I) 45 mg comprimidos orodispersíveis  
[Ver anexo I - A ser completado nacionalmente]

Mirtazapina

**2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

[Ver anexo I - A ser completado nacionalmente]

**3. PRAZO DE VALIDADE**

VAL.

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**5. OUTRAS**

RASGAR

## **FOLHETO INFORMATIVO**

## FOLHETO INFORMATIVO: INFORMAÇÃO PARA O UTILIZADOR

**Remeron e nomes associados (ver Anexo I) 15 mg comprimidos orodispersíveis**  
**Remeron e nomes associados (ver Anexo I) 30 mg comprimidos orodispersíveis**  
**Remeron e nomes associados (ver Anexo I) 45 mg comprimidos orodispersíveis**

[Ver anexo I - A ser completado nacionalmente]

Mirtazapina

### **Leia atentamente este folheto antes de tomar este medicamento.**

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o reler.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado para si. Não deve dá-lo a outros; o medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sintomas.
- Se algum dos efeitos secundários se agravar ou se detectar quaisquer efeitos secundários não mencionados neste folheto, informe o seu médico ou farmacêutico.

### **Neste folheto:**

1. O que é Remeron e para que é utilizado
2. Antes de tomar Remeron
3. Como tomar Remeron
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar Remeron
6. Outras informações

## **1. O QUE É REMERON E PARA QUE É UTILIZADO**

Remeron pertence ao grupo de medicamentos conhecidos como **antidepressores**.  
Remeron trata a doença depressiva.

## **2. ANTES DE TOMAR REMERON**

### **Não tome Remeron**

- se tem **alergia** (hipersensibilidade) à mirtazapina ou a qualquer outro componente de Remeron  
Se for o caso, deve falar com o seu médico imediatamente antes de tomar Remeron.
- se estiver a tomar ou tiver recentemente tomado (nas duas últimas semanas) medicamentos chamados inibidores da monoaminoxidase (IMAO).

### **Tome especial cuidado com Remeron**

#### **Utilização em crianças e adolescentes com idade inferior a 18 anos**

Remeron não deve ser normalmente utilizado no tratamento de crianças e adolescentes com idade inferior a 18 anos. Importa igualmente assinalar que os doentes com idade inferior a 18 anos correm maior risco de sofrerem efeitos secundários, tais como tentativa de suicídio, ideação suicida e hostilidade (predominantemente agressividade, comportamento de oposição e cólera) quando tomam medicamentos desta classe. Apesar disso, o médico poderá prescrever Remeron, para doentes com idade inferior a 18 anos quando decida que tal é necessário. Se o seu médico prescreveu Remeron, para um doente com idade inferior a 18 anos e gostaria de discutir esta questão, queira voltar a contactá-lo. Deverá informar o seu médico se algum dos sintomas acima mencionados se desenvolver

ou piorar quando doentes com menos de 18 anos estejam a tomar Remeron. Assinala-se igualmente que não foram ainda demonstrados os efeitos de segurança a longo prazo no que respeita ao crescimento, à maturação e ao desenvolvimento cognitivo e comportamental do Remeron neste grupo etário.

### **Pensamentos relacionados com o suicídio e agravamento da sua depressão**

Se se encontra deprimido poderá por vezes pensar em se auto-agredir ou até suicidar. Estes pensamentos podem aumentar no início do tratamento com antidepressivos, pois estes medicamentos necessitam de tempo para actuarem. Normalmente os efeitos terapêuticos demoram cerca de duas semanas a fazerem-se sentir mas por vezes pode demorar mais tempo.

Poderá estar mais predisposto a ter este tipo de pensamentos nas seguintes situações:

- se tem antecedentes de ter pensamentos acerca de se suicidar ou se auto-agredir.
- se é um jovem adulto. A informação proveniente de estudos clínicos revelou um maior risco de comportamento suicídio em indivíduos adultos com menos de 25 anos com problemas psiquiátricos tratados com antidepressivos.

→ Se em qualquer momento vier a ter pensamentos no sentido de auto-agressão ou suicídio deverá contactar o seu médico ou dirigir-se imediatamente ao hospital.

**Poderá ser útil para si comunicar a uma pessoa próxima de si ou a um familiar** que se encontra deprimido e dar-lhes este folheto a ler. Poderá também solicitar-lhes que o informem caso verifiquem um agravamento do seu estado de depressão, ou se ficarem preocupados com alterações no seu comportamento.

Também deverá ter especial cuidado com Remeron

- se tem ou alguma vez já teve alguma das seguintes situações.
  - Fale com o seu médico acerca das seguintes situações antes de tomar Remeron, se não o tiver feito previamente.
  - convulsões** (epilepsia). Se surgirem convulsões ou as convulsões se tornarem mais frequentes, pare de tomar Remeron e contacte o seu médico imediatamente;
  - doença do fígado**, incluindo icterícia. Se ocorrer icterícia, pare de tomar Remeron e contacte o seu médico imediatamente;
  - doença renal**;
  - doença cardíaca** ou **hipotensão**;
  - esquizofrenia**. Se sintomas psicóticos, tais como pensamentos paranóides, se tornarem mais frequentes ou graves, contacte o seu médico imediatamente;
  - doença maníaco-depressiva** (períodos alternados de sentimentos de exaltação e/ou hiperactividade e de humor deprimido). Se começar a sentir-se eufórico ou hiperactivo, pare de tomar Remeron e contacte o seu médico imediatamente;
  - diabetes** (poderá ser necessário ajustar a sua dose de insulina ou de outro medicamento antidiabético);
  - doenças dos olhos**, tal como aumento da pressão intra-ocular (glaucoma);
  - dificuldades em urinar** (micção), que pode ser causado por um aumento da próstata.
- se surgirem sinais de infecção, tais como febre alta sem causa aparente, dor de garganta ou úlceras da boca.
  - Pare de tomar Remeron e contacte o seu médico imediatamente para fazer um exame ao sangue. Em casos raros, estes sintomas podem ser sinais de perturbações na produção de células sanguíneas na medula óssea. Embora raros, estes sintomas aparecem mais frequentemente após 4-6 semanas de tratamento.
- se é um doente idoso. Poderá ter maior sensibilidade aos efeitos indesejáveis dos antidepressivos.

### **Tomar Remeron com outros medicamentos**

Fale com o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar (ou pensar em tomar) quaisquer uns dos medicamentos referidos abaixo.

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar ou tiver tomado recentemente outros medicamentos, incluindo medicamentos obtidos sem receita médica.

**Não tome Remeron** simultaneamente com os seguintes medicamentos:

- **inibidores da monoaminoxidase (IMAO).** Também, não tome Remeron nas duas semanas após ter terminado o tratamento com IMAO. Se parar de tomar Remeron, não tome IMAO durante as próximas duas semanas.  
A moclobemida, tranilcipromina (ambos antidepressores) e a selegilina (usada no tratamento da doença de Parkinson) são exemplos de inibidores da monoaminoxidase (IMAO).

**Tome cuidado** enquanto estiver a tomar Remeron em associação com:

- **antidepressores, tais como ISRS, venlafaxina e L-tryptofano e triptanos** (usados para o tratamento da enxaqueca), **tramadol** (*um analgésico*), **linezolida** (um antibiótico), **lítio** (usado no tratamento de algumas doenças do foro psiquiátrico) e **preparações à base de erva de S. João – Hypericum perforatum** (uma erva para a depressão). Em casos muito raros, a toma de Remeron isolada ou combinada com estes medicamentos pode originar a chamada síndrome serotoninérgica. Alguns dos sintomas desta síndrome são: febre sem causa aparente, suores, aumento da frequência cardíaca, diarreia, contracções musculares (incontroláveis), tremores, reflexos alterados, agitação, alterações de humor e perda de consciência. Se surgir uma combinação destes sintomas, consulte o seu médico imediatamente.
- **o antidepressor nefazodona.** Este medicamento pode aumentar a quantidade de Remeron no seu sangue. Informe o seu médico se estiver a tomar este medicamento. Poderá ser necessário diminuir a dose de Remeron ou, quando parar o tratamento com nefazodona, aumentar novamente a dose de Remeron.
- **medicamentos para o tratamento da ansiedade ou das insónias**, como por exemplo, as benzodiazepinas.  
**medicamentos para a esquizofrenia**, como por exemplo, a olanzapina.  
**medicamentos para as alergias**, como por exemplo, a cetirizina.  
**medicamentos para as dores fortes**, como por exemplo, a morfina.  
Em combinação com estes medicamentos, Remeron pode aumentar a sonolência causada por estes medicamentos.
- **medicamentos para as infeções;** medicamentos para o tratamento de infeções bacterianas (tal como a eritromicina), medicamentos usados para o tratamento de infeções fúngicas (tal como o cetoconazol) e medicamentos usados no tratamento do VIH/SIDA) (tal como os inibidores da protease do VIH)  
Quando tomados em associação com Remeron, estes medicamentos podem aumentar a quantidade de Remeron no seu sangue. Informe o seu médico se estiver a tomar algum destes medicamentos. Poderá ser necessário diminuir a dose de Remeron ou, quando parar o tratamento com estes medicamentos, aumentar novamente a dose de Remeron.
- **medicamentos para a epilepsia**, tais como a carbamazepina e a fenitoína;  
e **medicamentos para a tuberculose**, tal como a rifampicina.  
Quando tomados em associação com Remeron, estes medicamentos podem diminuir a quantidade de Remeron no seu sangue. Informe o seu médico se estiver a tomar algum destes medicamentos. Poderá ser necessário aumentar a dose de Remeron ou, quando parar o tratamento com estes medicamentos, reduzir novamente a dose de Remeron.
- **medicamentos anticoagulantes**, tal como a varfarina.  
Remeron pode aumentar os efeitos da varfarina no sangue. Informe o seu médico se estiver a tomar este medicamento. Em caso de associação é aconselhável que o médico monitorize cuidadosamente os seus parâmetros sanguíneos.

### **Tomar Remeron com alimentos e bebidas**

Poderá sentir-se sonolento se beber álcool enquanto estiver a tomar Remeron.

É aconselhado a não ingerir qualquer bebida alcoólica.

Pode tomar Remeron com ou sem comida.

### **Gravidez e aleitamento**

Consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar qualquer medicamento.

Dados limitados não indicaram um risco aumentado quando usado por mulheres grávidas. Contudo, deverá ter-se precaução quando utilizado durante a gravidez.

Se está a tomar Remeron e ficar grávida ou pensar em engravidar, pergunte ao seu médico se poderá continuar a tomar Remeron. Se estiver a utilizar Remeron até ao nascimento ou perto deste, o seu bebé deverá ser supervisionado relativamente a possíveis efeitos adversos.

Pergunte ao seu médico quando poderá amamentar enquanto estiver a tomar Remeron.

### **Condução de veículos e utilização de máquinas**

Remeron pode afectar a sua concentração ou vigília. Verifique se as suas capacidades não se encontram afectadas antes de conduzir veículos ou de manusear máquinas.

### **Informações importantes sobre alguns componentes de Remeron**

Os comprimidos orodispersíveis Remeron contêm microgrânulos de sacarose e amido de milho, que contêm sacarose. Se foi informado pelo seu médico que tem uma intolerância a alguns açúcares, contacte-o antes de tomar este medicamento.

Os comprimidos orodispersíveis Remeron contêm aspartamo, uma fonte de fenilalanina. Pode ser prejudicial em indivíduos com fenilcetonúria.

## **3. COMO TOMAR REMERON**

Tomar Remeron sempre de acordo com as indicações do médico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

### **Qual a dose a tomar**

**A dose inicial habitual é 15 ou 30 mg por dia.** Após alguns dias de tratamento, o seu médico poderá aconselhá-lo a aumentar a dose até à dose que será melhor para si (entre 15 e 45 mg por dia). A dose é, normalmente, a mesma para todas as idades. Contudo, se for um idoso ou se tiver uma doença renal ou hepática, o seu médico poderá ajustar a sua dose.

### **Quando tomar Remeron**

→ Tome Remeron todos os dias e sempre à mesma hora.

De preferência, deverá tomar Remeron numa toma única antes de se deitar. No entanto, o seu médico poderá sugerir que divida a sua dose de Remeron – uma de manhã e outra à noite antes de se deitar. A dose mais elevada deverá ser tomada antes de se deitar.

### **Tome os comprimidos orodispersíveis do seguinte modo:**

Tome os comprimidos oralmente.

#### **1. Não quebre o comprimido orodispersível**

Para evitar a quebra do comprimido orodispersível, não pressione o alvéolo do comprimido (Figura A).

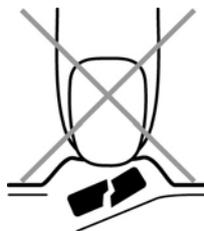


Fig. A

#### **2. Retire um alvéolo com o comprimido**

Cada blister contém seis alvéolos com comprimidos, os quais se encontram separados por um picotado. Retire um alvéolo com o comprimido, rasgando-o pelo picotado (Figura 1).

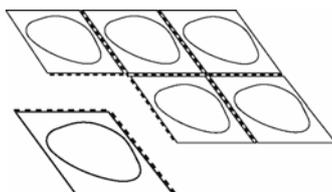


Fig. 1

### 3. Retire a folha de alumínio

Retire a folha de alumínio cuidadosamente, começando no canto indicado pela seta (Figuras 2 e 3).

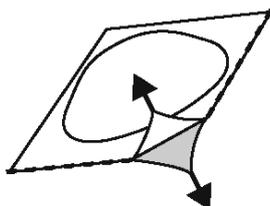


Fig. 2

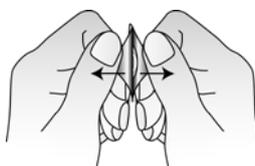


Fig. 3

### 4. Retire o comprimido orodispersível

Retire o comprimido orodispersível com as mãos secas e coloque-o sobre a língua (Figura 4).



Fig. 4

O comprimido dissolver-se-á rapidamente e poderá ser engolido sem água.

### Quando poderá sentir sinais de melhoria

Habitualmente, Remeron começará a exercer efeitos após 1 a 2 semanas do tratamento e após 2 a 4 semanas poderá começar a sentir-se melhor. É importante que, durante as primeiras semanas do tratamento, fale com o seu médico sobre os efeitos de Remeron:

→ Nas 2 a 4 semanas após ter iniciado o tratamento com Remeron, fale com o seu médico sobre como este medicamento o afectou.

Se ainda não se sentir melhor, o seu médico poderá prescrever uma dose maior. Neste caso, fale novamente com o seu médico após novas 2 a 4 semanas. Normalmente, é necessário tomar Remeron até que os seus sintomas da depressão tenham desaparecido por 4 a 6 meses.

### Se tomar mais Remeron do que deveria

→ Caso tenha tomado, ou alguém tenha tomado mais Remeron do que deveria, chame um médico imediatamente.

Os efeitos mais frequentes de sobredosagem com Remeron (sem outros medicamentos ou álcool) são **sonolência, desorientação e aumento da frequência cardíaca.**

### Caso se tenha esquecido de tomar Remeron

Se é suposto tomar a sua dose uma **vez por dia**

- se se esqueceu de tomar Remeron, não tome a dose esquecida. Esqueça esta dose e tome a próxima à hora habitual.

Se é suposto tomar a sua dose **duas vezes por dia**

- se se esqueceu de tomar a sua dose da manhã, simplesmente tome-a juntamente com a dose da noite.
- se se esqueceu de tomar a dose da noite, não a tome com a dose da manhã seguinte; esqueça esta dose e continue o tratamento com as suas doses normais de manhã e ao deitar;
- se se esqueceu de ambas as doses, não deve tentar compensar as doses esquecidas; Esqueça estas duas doses e no dia seguinte deve continuar o tratamento com as suas doses normais, de manhã e ao deitar.

### Se parar de tomar Remeron

→ Apenas interrompa o tratamento com Remeron com o conhecimento do seu médico.

Se parar de tomar demasiado cedo, a sua depressão poderá voltar. Uma vez que se sinta melhor, fale com o seu médico. O seu médico decidirá quando poderá parar o seu tratamento.

Não pare de tomar Remeron subitamente, mesmo que a sua depressão tenha desaparecido. Se parar de tomar Remeron subitamente, poderá sentir-se doente, com tonturas, ansioso(a) ou agitado(a) e ter dores de cabeça. Estes sintomas podem ser evitados se a interrupção do tratamento for gradual. O seu médico irá dizer-lhe como diminuir gradualmente a dose.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

## 4. EFEITOS SECUNDÁRIOS POSSÍVEIS

Como todos os medicamentos, Remeron pode causar efeitos secundários, no entanto, estes não se manifestam em todas as pessoas.

Alguns efeitos são mais prováveis de ocorrer do que outros. Os efeitos secundários possíveis de Remeron são referidos abaixo e podem ser classificados em:

- |                            |   |
|----------------------------|---|
| • <b>Muito frequentes:</b> | afectam mais do que 1 utilizador em 10                |
| • <b>Frequentes:</b>       | afectam 1 a 10 utilizadores em 100                    |
| • <b>Pouco frequentes:</b> | afectam 1 a 10 utilizadores em 1 000                  |
| • <b>Raros:</b>            | afectam 1 a 10 utilizadores em 10 000                 |
| • <b>Muito raros:</b>      | afectam menos do que 1 utilizador em 10 000           |
| • <b>Desconhecidos:</b>    | não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis |

### Muito Frequentes:

- aumento do apetite e aumento de peso
- inércia ou sonolência
- dores de cabeça
- boca seca

### Frequentes:

- letargia
- tonturas
- falta de firmeza ou tremores
- náuseas
- diarreia
- vómitos
- erupção cutânea (exantema)
- dor nas articulações (artralgia) ou nos músculos (mialgia)

- dor lombar
- tonturas ou sensação de desmaio quando se levanta de repente (hipotensão ortostática)
- sensação de inchaço (principalmente nos tornozelos e pés) como resultado de uma retenção de fluidos (edema)
- cansaço
- sonhos vívidos
- confusão
- ansiedade
- insónias

#### **Pouco frequentes:**

- sensação de exaltação ou muito emotivo(a) (mania)  
→ Pare de tomar Remeron e fale com o seu médico imediatamente.
- sensação anormal na pele, por exemplo, ardor, formigueiro, picadas ou comichão (parestésias)
- pernas cansadas
- desmaios (síncope)
- sensação de boca dormente (hipoestesia oral)
- pressão arterial baixa
- pesadelos
- agitação
- alucinações
- desejo constante em se mover

#### **Raros:**

- coloração amarela nos olhos ou na pele, isto poderá sugerir perturbações na função hepática (icterícia)  
→ Pare de tomar Remeron e fale com o seu médico imediatamente.
- contracções musculares repentinas (mioclonias)

#### **Desconhecidos:**

- sinais de infecção, tais como febre alta e repentina sem causa aparente, dor de garganta ou úlceras da boca (agranulocitose)  
→ Pare de tomar Remeron e fale com o seu médico imediatamente para uma análise de sangue. Em casos raros, Remeron pode causar perturbações na produção de células sanguíneas (depressão da medula óssea). Algumas pessoas poderão ficar menos resistentes às infecções porque Remeron pode causar uma diminuição temporária do número de glóbulos brancos do sangue (granulocitopenia). Em casos raros, Remeron pode causar também a diminuição do número de glóbulos vermelhos e brancos, assim como de plaquetas (anemia aplástica), diminuição do número de plaquetas (trombocitopenia) e aumento do número de glóbulos brancos do sangue (eosinofilia)
- ataques epilépticos (convulsões)  
→ Pare de tomar Remeron e fale com o seu médico imediatamente.
- Uma combinação de sintomas tais como: febre inexplicável, suores, aumento da frequência cardíaca, diarreia, contracções musculares (incontroláveis), tremores, reflexos alterados, agitação, alterações de humor e perda de consciência. Em casos muito raros, estes sintomas podem ser sinais de síndrome serotoninérgica.  
→ Pare de tomar Remeron e fale com o seu médico imediatamente.
- pensamentos no sentido de auto-agressão ou suicídio  
→ Contacte o seu médico ou dirija-se imediatamente ao hospital.
- sensações anormais na boca (parestesia oral)
- inchaço na boca (edema da boca)
- hiponatremia
- secreção inapropriada de hormona antidiurética

Se algum dos efeitos secundários se agravar ou se detectar quaisquer efeitos secundários não mencionados neste folheto, informe o seu médico ou farmacêutico.

## 5. COMO CONSERVAR REMERON

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

Não utilize Remeron após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e no blister. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz e da humidade.

Os medicamentos não devem ser eliminados na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como eliminar os medicamentos de que já não necessita. Estas medidas irão ajudar a proteger o ambiente.

## 6. OUTRAS INFORMAÇÕES

### Qual a composição de Remeron

- A substância activa é mirtazapina.  
Remeron 15 mg, comprimidos orodispersíveis, contém 15 mg de mirtazapina por comprimido orodispersível.  
Remeron 30 mg, comprimidos orodispersíveis, contém 30 mg de mirtazapina por comprimido orodispersível.  
Remeron 45 mg, comprimidos orodispersíveis, contém 45 mg de mirtazapina por comprimido orodispersível.
- Os outros componentes são microgrânulos de sacarose e amido de milho, hipromelose, povidona K30, estearato de magnésio, copolímero básico de metacrilato de butilo, aspartamo (E951), ácido cítrico anidro, crospovidona (tipo A), manitol (E421), celulose microcristalina, aroma de laranja natural e artificial (Nº SN027512) e bicarbonato de sódio.

### Qual o aspecto de Remeron e conteúdo da embalagem

Os comprimidos Remeron são comprimidos orodispersíveis.

Os comprimidos orodispersíveis Remeron são redondos, brancos e ovais. Um dos lados do comprimido está marcado com o código TZ/1 (comprimidos contendo 15 mg).

Os comprimidos orodispersíveis Remeron são redondos, brancos e ovais. Um dos lados do comprimido está marcado com o código TZ/2 (comprimidos contendo 30 mg).

Os comprimidos orodispersíveis Remeron são redondos, brancos e ovais. Um dos lados do comprimido está marcado com o código TZ/4 (comprimidos contendo 45 mg).

Os comprimidos orodispersíveis Remeron são embalados em blisters perfurados para dose unitária resistentes à abertura pelas crianças.

Estão disponíveis as seguintes embalagens de Remeron 15, 30 e 45 mg, comprimidos orodispersíveis: 6, 18, 30, 48, 90, 96 e 180 comprimidos orodispersíveis (é possível que não sejam comercializadas todas as apresentações).

### Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante

[Ver anexo I – A ser completado nacionalmente]

{Nome e endereço}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

**Este medicamento encontra-se autorizado nos Estados Membros do Espaço Económico Europeu (EEE) sob as seguintes denominações:**

[not applicable for art 30 referral]

**Este folheto foi aprovado pela última vez em**

## **RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO**

## 1. NOME DO MEDICAMENTO

Remeron e nomes associados (ver Anexo I) 15 mg comprimidos revestidos  
Remeron e nomes associados (ver Anexo I) 30 mg comprimidos revestidos  
Remeron e nomes associados (ver Anexo I) 45 mg comprimidos revestidos

[Ver anexo I - A ser completado nacionalmente]

## 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido revestido por película de Remeron 15 mg contém 15 mg de mirtazapina.  
Cada comprimido revestido por película de Remeron 30 mg contém 30 mg de mirtazapina.  
Cada comprimido revestido por película de Remeron 45 mg contém 45 mg de mirtazapina.

Excipientes:

Cada comprimido revestido por película de Remeron 15 mg contém 109 mg de lactose (mono-hidratada).

Cada comprimido revestido por película de Remeron 30 mg contém 217 mg de lactose (mono-hidratada).

Cada comprimido revestido por película de Remeron 45 mg contém 325 mg de lactose (mono-hidratada).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

## 3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido por película.

Comprimido revestido por película 15 mg:

Oval, biconvexo, amarelo e marcado num dos lados com a palavra “Organon” e no outro com um código (TZ/3).

O comprimido pode ser dividido em metades iguais.

Comprimido revestido por película 30 mg:

Oval, biconvexo, vermelho-acastanhado e marcado num dos lados com a palavra “Organon” e no outro com um código (TZ/5).

O comprimido pode ser dividido em metades iguais.

Comprimido revestido por película 45 mg:

Oval, biconvexo, vermelho-acastanhado e marcado num dos lados com a palavra “Organon” e no outro com um código (TZ/7).

## 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

### 4.1 Indicações terapêuticas

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 da resposta ser insuficiente, a dose pode ser aumentada até à dose máxima. Se não ocorrer resposta ao fim de 2-4 semanas adicionais, o tratamento deverá ser interrompido.

#### 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.

#### Crianças e adolescentes com idade inferior a 18 anos

Remeron não deve ser usado em crianças e adolescentes com idade inferior a 18 anos (ver secção 4.4).

#### 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 Remeron 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 Remeron a este grupo de doentes, particularmente com compromisso hepático grave, na medida em que a mirtazapina ainda não foi investigada em doentes com compromisso hepático grave (ver secção 4.4).

A mirtazapina tem uma semi-vida de eliminação de 20-40 horas, pelo que é adequada para uma toma única diária. Preferencialmente, deve ser tomada numa toma única à noite, antes de deitar. Remeron 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 oralmente com líquido e engolidos sem mastigar.

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 descontinuação gradual do tratamento com mirtazapina para evitar os sintomas de privação (ver secção 4.4).

### **4.3 Contra-indicações**

Hipersensibilidade à substância activa ou a qualquer um dos excipientes.

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

### **4.4 Advertências e precauções especiais de utilização**

#### Utilização em crianças e adolescentes com idade inferior a 18 anos

Remeron 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 antidepressores, 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, auto-agressividade 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 limitada de comprimidos revestidos por película Remeron.

#### 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 Remeron. Nos estudos clínicos com Remeron, a agranulocitose reversível tem sido referida como uma ocorrência rara. No período pós-comercialização de Remeron, 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 infecção; 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 orgânico cerebral: embora a experiência clínica indique que raramente ocorrem convulsões epilépticas durante o tratamento com mirtazapina, assim como com outros antidepressores, o tratamento com Remeron 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 %, respectivamente, 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 %, respectivamente. 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 antidepressores 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 antidepressores, deve ter-se em conta o seguinte:

- Pode ocorrer o agravamento dos sintomas psicóticos quando os antidepressores são administrados a doentes com esquizofrenia ou com outras perturbações psicóticas; os pensamentos paranoídes 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 Remeron 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 reacções de privação é ligeira e auto-limitada. 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 intra-ocular (embora não se esperem problemas devido à muito fraca actividade anticolinérgica de Remeron).
- Acatisia/agitação psicomotora: O uso de antidepressores tem sido associado ao desenvolvimento de acatisia, caracterizada por uma agitação subjectiva 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.

#### 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 conheça que podem causar hiponatremia.

#### Síndrome serotoninérgica

Interacção com fármacos serotoninérgicos: a administração concomitante de inibidores selectivos da recaptção da serotonina (ISRS) com outros fármacos serotoninérgicos (ver secção 4.5) pode conduzir ao desenvolvimento da síndrome serotoninérgica. 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. A experiência pós-comercialização indica que a síndrome serotoninérgica ocorre muito raramente em doentes tratados apenas com Remeron (ver secção 4.8).

#### Idosos

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

#### Lactose

Este medicamento contém lactose. Doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência 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 sejam tratados com inibidores da MAO (ver secção 4.3).  
Adicionalmente, tal como com os ISRS, a co-administração de outras substâncias activas serotoninérgicas (L-triptofano, triptanos, tramadol, linezolida, ISRS, venlafaxina, lítio e preparações à base de erva de S. João - *Hypericum perforatum*) pode 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 activas 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 receptores H1 da histamina, opióides). Devem ser tomadas medidas de precaução quando estes medicamentos forem prescritos juntamente com a mirtazapina.
- A mirtazapina pode aumentar a acção 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.

### *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 %, respectivamente. 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 %, respectivamente.
- 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 co-administra 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.

## 4.6 Gravidez e aleitamento

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

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/descontinuação do aleitamento ou a continuação/descontinuação da terapêutica com Remeron deve ser tomada tendo em consideração o benefício do aleitamento para o lactente e o benefício da terapêutica com Remeron para a mulher.

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

Os efeitos de Remeron sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são reduzidos ou moderados. Remeron 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 afectados.

#### 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 Remeron.

As reacções adversas mais frequentemente notificadas, que ocorreram em mais de 5 % dos doentes tratados com Remeron 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 reacções adversas de Remeron. 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 reacções adversas agrupadas, que ocorreram com uma frequência estatisticamente significativa maior durante o tratamento com Remeron em comparação com o placebo durante os ensaios clínicos, assim como as reacções adversas por notificação espontânea. A frequência das reacções adversas por notificação espontânea é baseada na taxa de notificação destes acontecimentos durante os ensaios clínicos. A frequência das reacções 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. Reacções adversas de Remeron**

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
<i>Exames complementares de diagnóstico</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Aumento de peso<sup>1</sup></li> </ul>				
<i>Doenças do sangue e do sistema linfático</i>					<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Depressão da medula óssea (granulocitopenia, agranulocitose, anemia aplástica e trombocitopenia)</li> <li>▪ Eosinofilia</li> </ul>
<i>Doenças do sistema nervoso</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Sonolência<sup>1,4</sup></li> <li>▪ Sedação<sup>1,4</sup></li> <li>▪ Cefaleias<sup>2</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Letargia<sup>1</sup></li> <li>▪ Tonturas</li> <li>▪ Tremores</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Parestesia<sup>2</sup></li> <li>▪ Pernas cansadas</li> <li>▪ Síncope</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Mioclonias</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Convulsões (insultos)</li> <li>▪ Síndrome serotoninérgica</li> <li>▪ Parestesia oral</li> </ul>
<i>Doenças gastrointestinais</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Xerostomia</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Náuseas<sup>3</sup></li> <li>▪ Diarreia<sup>2</sup></li> <li>▪ Vômitos<sup>2</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Hipoestesia oral</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Edema da boca</li> </ul>

<i>Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos</i>		▪ Exantema <sup>2</sup>			
<i>Afecções músculoqueléticas e dos tecidos conjuntivos</i>		▪ Artralgia ▪ Mialgia ▪ Lombalgia <sup>1</sup>			
<i>Doenças do metabolismo e da nutrição</i>	▪ Aumento do apetite				▪ Hiponatremia
<i>Vasculopatias</i>		▪ Hipotensão ortostática	▪ Hipotensão <sup>2</sup>		
<i>Perturbações gerais e alterações no local de administração</i>		▪ Edema periférico <sup>1</sup> ▪ Fadiga			
<i>Afecções hepatobiliares</i>				▪ Elevação das transaminases séricas	
<i>Perturbações do foro psiquiátrico</i>		▪ Pesadelos ▪ Confusão ▪ Ansiedade <sup>2,5</sup> ▪ Insónia <sup>3,5</sup>	▪ Sonhos vívidos <sup>2</sup> ▪ Mania ▪ Agitação <sup>2</sup> ▪ Alucinações ▪ Agitação psicomotora (incluindo acatisia, hipercinesia)		▪ Ideação suicida <sup>6</sup> ▪ Comportamento suicida <sup>6</sup>
<i>Doenças endócrinas</i>					▪ Secreção inapropriada de hormona antidiurética

<sup>1</sup> Nos ensaios clínicos estes eventos ocorrerem com uma frequência estatisticamente significava maior durante o tratamento com Remeron do que com o placebo.

<sup>2</sup> Nos ensaios clínicos estes eventos ocorrerem mais frequentemente durante o tratamento com placebo do que com Remeron, contudo, esta diferença não foi estatisticamente significativa.

<sup>3</sup> Nos ensaios clínicos estes eventos ocorrerem uma frequência estatisticamente significava maior durante o tratamento com placebo do que com Remeron.

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

<sup>5</sup> Sob tratamento antidepressor 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.

<sup>6</sup> Foram notificados casos de ideação/comportamento suicida durante o tratamento com mirtazapina ou imediatamente após a sua descontinuação (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 a Remeron com uma frequência maior estatisticamente significativa em comparação com o placebo).

#### 4.9 Sobredosagem

A experiência actual referente à sobredosagem com apenas Remeron 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.

Os casos de sobredosagem devem receber terapêutica sintomática apropriada e suporte das funções vitais. A utilização de carvão activado 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

A mirtazapina é um antagonista  $\alpha_2$  pré-sináptico activo a nível central, que aumenta a neurotransmissão noradrenérgica e serotoninérgica. O aumento da neurotransmissão serotoninérgica é especificamente mediado pelos receptores 5-HT<sub>1</sub>, uma vez que os receptores 5-HT<sub>2</sub> e 5-HT<sub>3</sub> são bloqueados pela mirtazapina. Ambos os enantiómeros da mirtazapina contribuem, presumivelmente, para a actividade antidepressora, o enantiómero S(+) através do bloqueio dos receptores  $\alpha_2$  e 5-HT<sub>2</sub> e o enantiómero R(-) através do bloqueio dos receptores 5-HT<sub>3</sub>.

A actividade antagonista nos receptores histamínicos H<sub>1</sub> da mirtazapina está associada às suas propriedades sedativas. Praticamente não possui actividade anticolinérgica e, em doses terapêuticas, não tem praticamente efeito sobre o sistema cardiovascular.

## 5.2 Propriedades farmacocinéticas

Após administração oral de Remeron, a substância activa mirtazapina é bem e rapidamente absorvida (biodisponibilidade  $\approx$  50 %), atingindo os picos de concentração plasmática após aproximadamente duas horas. A ligação da mirtazapina às proteínas plasmáticas é de, aproximadamente, 85 %. A semi-vida média de eliminação é de 20-40 horas; semi-vidas mais longas, até 65 horas, foram ocasionalmente referidas e semi-vidas mais curtas foram observadas em jovens do sexo masculino. A semi-vida de eliminação é suficiente para justificar uma dose única diária. O estado de equilíbrio é atingido ao fim de 3-4 dias, após os quais não existe mais acumulação. A mirtazapina demonstra uma farmacocinética linear dentro do intervalo de dose recomendada. Os alimentos não interferem com a farmacocinética da mirtazapina.

A mirtazapina é extensivamente metabolizada e eliminada pelas vias urinária e fecal, em poucos dias. 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-hidroxiado da mirtazapina, enquanto o CYP3A4 é considerado o responsável pela formação dos metabolitos N-desmetilado e N-óxido. O metabolito desmetilado é farmacologicamente activo e parece ter o mesmo perfil farmacocinético do composto de origem.

A depuração da mirtazapina pode diminuir devido a insuficiência renal ou hepática.

## 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.

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 detectados num estudo de carcinogenicidade em ratos e as neoplasias hepatocelulares detectadas 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 do comprimido:

amido de milho  
hiproxipropilcelulose  
estearato de magnésio  
sílica coloidal anidra  
lactose mono-hidratada

### Revestimento do comprimido:

hipromelose  
macrogol 8000  
dióxido de titânio (E171) (apenas para os comprimidos revestidos 15 e 30°mg)  
óxido de ferro amarelo (E172) (apenas para os comprimidos revestidos a 30°mg)  
óxido de ferro vermelho (E172) (apenas para os comprimidos revestidos a 30°mg)

## 6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

## 6.3 Prazo de validade

3 anos

## 6.4 Precauções especiais de conservação

Não conservar acima de 30 °C  
Conservar na embalagem de origem para proteger da luz e da humidade

## 6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Os comprimidos revestidos por película Remeron 15, 30 e 45 mg são embalados em blisters compostos por película de cloreto de polivinilo opaco e folha de alumínio contendo um revestimento termo-selante no lado de contacto com os comprimidos revestidos por película. Estão disponíveis blisters com 7 ou 10 comprimidos revestidos por película.

Remeron 15, 30 e 45 mg comprimidos revestidos por película também se encontra disponível em frascos de polietileno de alta densidade (HDPE) com uma tampa-fecho de polietileno de baixa densidade (LDPE).

Cada frasco contém 250 comprimidos revestidos por película.

Encontram-se disponíveis blisters de comprimidos revestidos por película 15 mg nas seguintes embalagens: 30 (3x10), 60 (6x10), 90 (9x10) e 100 (10x10) comprimidos revestidos por película; 14 (2x7), 28 (4x7), 56 (8x7) e 70 (10x7) comprimidos revestidos por película.

Encontram-se disponíveis blisters de comprimidos revestidos por película 30 mg nas seguintes embalagens: 10 (1x10), 20 (2x10), 30 (3x10), 50 (5x10), 60 (6x10), 90 (9x10), 100 (10x10), 200 (20x10) e 500 (50x10) comprimidos revestidos por película; 14 (2x7), 28 (4x7), 56 (8x7) e 70 (10x7) comprimidos revestidos por película.

Encontram-se disponíveis blisters de comprimidos revestidos por película 45 mg nas seguintes embalagens: 10 (1x10), 20 (2x10), 30 (3x10), 50 (5x10), 100 (10x10), 200 (20x10) e 500 (50x10) comprimidos revestidos por película; 14 (2x7), 28 (4x7), 56 (8x7) e 70 (10x7) 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.

## **7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

[Ver anexo I - A ser completado nacionalmente]

{Nome e endereço}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

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

[A ser completado nacionalmente]

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

[A ser completado nacionalmente]

## **10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

[A ser completado nacionalmente]

## **ROTULAGEM**

## **INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**

**Acondicionamento secundário, 15 mg**

### **1. NOME DO MEDICAMENTO**

Remeron e nomes associados (ver Anexo I) 15 mg comprimidos revestidos  
[Ver anexo I - A ser completado nacionalmente]

Mirtazapina

### **2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ACTIVA(S)**

1 comprimido revestido por película contém 15 mg de mirtazapina

### **3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Lactose mono-hidratada

Consultar o folheto informativo para mais informação.

### **4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Comprimido revestido por película

30 comprimidos revestidos por película  
60 comprimidos revestidos por película  
90 comprimidos revestidos por película  
100 comprimidos revestidos por película

14 comprimidos revestidos por película  
28 comprimidos revestidos por película  
56 comprimidos revestidos por película  
70 comprimidos revestidos por película

### **5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.  
Via oral.

### **6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE E DA VISTA DAS CRIANÇAS**

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

### **7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**

**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL.

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Não conservar acima de 30 °C

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz e da humidade

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

[Ver anexo I - A ser completado nacionalmente]

{Nome e endereço}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

[A ser completado nacionalmente]

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

[A ser completado nacionalmente]

Medicamento sujeito a receita médica.

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

remeron 15

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**

Frasco, 15 mg

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Remeron e nomes associados (ver Anexo I) 15 mg comprimidos revestidos  
[Ver anexo I - A ser completado nacionalmente]

Mirtazapina

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ACTIVA(S)**

1 comprimido revestido por película contém 15 mg de mirtazapina

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Lactose mono-hidratada

Consultar o folheto informativo para mais informação.

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Comprimido revestido por película

250 comprimidos revestidos por película

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Via oral.

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE E DA VISTA DAS CRIANÇAS**

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO****8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL.

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Não conservar acima de 30 °C

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz e da humidade

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

[Ver anexo I - A ser completado nacionalmente]

{Nome e endereço}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

[A ser completado nacionalmente]

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

[A ser completado nacionalmente]

Medicamento sujeito a receita médica.

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

remeron 15

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS “BLISTER” OU FITAS  
CONTENTORAS**

Blister, 15 mg

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Remeron e nomes associados (ver Anexo I) 15 mg comprimidos revestidos  
[Ver anexo I - A ser completado nacionalmente]

Mirtazapina

**2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

[Ver anexo I - A ser completado nacionalmente]

**3. PRAZO DE VALIDADE**

VAL.

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**5. OUTRAS**

## **INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**

**Acondicionamento secundário, 30 mg**

### **1. NOME DO MEDICAMENTO**

Remeron e nomes associados (ver Anexo I) 30 mg comprimidos revestidos  
[Ver anexo I - A ser completado nacionalmente]

Mirtazapina

### **2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ACTIVA(S)**

1 comprimido revestido por película contém 30 mg de mirtazapina

### **3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Lactose mono-hidratada

Consultar o folheto informativo para mais informação.

### **4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Comprimido revestido por película

10 comprimidos revestidos por película  
20 comprimidos revestidos por película  
30 comprimidos revestidos por película  
50 comprimidos revestidos por película  
60 comprimidos revestidos por película  
90 comprimidos revestidos por película  
100 comprimidos revestidos por película  
200 comprimidos revestidos por película  
500 comprimidos revestidos por película

14 comprimidos revestidos por película  
28 comprimidos revestidos por película  
56 comprimidos revestidos por película  
70 comprimidos revestidos por película

### **5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.  
Via oral.

### **6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE E DA VISTA DAS CRIANÇAS**

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**

**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL.

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Não conservar acima de 30 °C

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz e da humidade

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

[Ver anexo I - A ser completado nacionalmente]

{Nome e endereço}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

[A ser completado nacionalmente]

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

[A ser completado nacionalmente]

Medicamento sujeito a receita médica.

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

## 16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

remeron 30

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**

Frasco, 30 mg

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Remeron e nomes associados (ver Anexo I) 30 mg comprimidos revestidos  
[Ver anexo I - A ser completado nacionalmente]

Mirtazapina

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ACTIVA(S)**

1 comprimido revestido por película contém 30 mg de mirtazapina

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Lactose mono-hidratada

Consultar o folheto informativo para mais informação.

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Comprimido revestido por película

250 comprimidos revestidos por película

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Via oral.

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE E DA VISTA DAS CRIANÇAS**

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO****8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL.

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Não conservar acima de 30 °C

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz e da humidade.

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

[Ver anexo I - A ser completado nacionalmente]

{Nome e endereço}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

[A ser completado nacionalmente]

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

[A ser completado nacionalmente]

Medicamento sujeito a receita médica.

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

remeron 30

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS “BLISTER” OU FITAS  
CONTENTORAS**

Blister, 30 mg

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Remeron e nomes associados (ver Anexo I) 30 mg comprimidos revestidos  
[Ver anexo I - A ser completado nacionalmente]

Mirtazapina

**2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

[Ver anexo I - A ser completado nacionalmente]

**3. PRAZO DE VALIDADE**

VAL.

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**5. OUTRAS**

## **INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**

**Acondicionamento secundário, 45 mg**

### **1. NOME DO MEDICAMENTO**

Remeron e nomes associados (ver Anexo I) 45 mg comprimidos revestidos  
[Ver anexo I - A ser completado nacionalmente]

Mirtazapina

### **2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ACTIVA(S)**

1 comprimido revestido por película contém 45 mg de mirtazapina

### **3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Lactose mono-hidratada

Consultar o folheto informativo para mais informação.

### **4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Comprimido revestido por película

10 comprimidos revestidos por película  
20 comprimidos revestidos por película  
30 comprimidos revestidos por película  
50 comprimidos revestidos por película  
100 comprimidos revestidos por película  
200 comprimidos revestidos por película  
500 comprimidos revestidos por película

14 comprimidos revestidos por película  
28 comprimidos revestidos por película  
56 comprimidos revestidos por película  
70 comprimidos revestidos por película

### **5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.  
Via oral.

### **6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE E DA VISTA DAS CRIANÇAS**

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**

**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL.

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Não conservar acima de 30 °C  
Conservar na embalagem de origem para proteger da luz e da humidade

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

[Ver anexo I - A ser completado nacionalmente]

{Nome e endereço}  
<{tel}>  
<{fax}>  
<{e-mail}>

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

[A ser completado nacionalmente]

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

[A ser completado nacionalmente]

Medicamento sujeito a receita médica.

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

remeron 45

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**

Frasco, 45 mg

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Remeron e nomes associados (ver Anexo I) 45 mg comprimidos revestidos  
[Ver anexo I - A ser completado nacionalmente]

Mirtazapina

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ACTIVA(S)**

1 comprimido revestido por película contém 45 mg de mirtazapina

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Lactose mono-hidratada

Consultar o folheto informativo para mais informação.

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Comprimido revestido por película

250 comprimidos revestidos por película

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.  
Via oral.

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE E DA VISTA DAS CRIANÇAS**

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO****8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL.

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Não conservar acima de 30 °C

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz e da humidade

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

[Ver anexo I - A ser completado nacionalmente]

{Nome e endereço}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

[A ser completado nacionalmente]

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

[A ser completado nacionalmente]

Medicamento sujeito a receita médica.

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

remeron 45

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS “BLISTER” OU FITAS  
CONTENTORAS**

**Blister, 45 mg**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Remeron e nomes associados (ver Anexo I) 45 mg comprimidos revestidos  
[Ver anexo I - A ser completado nacionalmente]

Mirtazapina

**2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

[Ver anexo I - A ser completado nacionalmente]

**3. PRAZO DE VALIDADE**

VAL.

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**5. OUTRAS**

## **FOLHETO INFORMATIVO**

## FOLHETO INFORMATIVO: INFORMAÇÃO PARA O UTILIZADOR

**Remeron e nomes associados (ver Anexo I) 15 mg comprimidos revestidos**  
**Remeron e nomes associados (ver Anexo I) 30 mg comprimidos revestidos**  
**Remeron e nomes associados (ver Anexo I) 45 mg comprimidos revestidos**

[Ver anexo I - A ser completado nacionalmente]

Mirtazapina

### **Leia atentamente este folheto antes de tomar este medicamento.**

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o reler.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado para si. Não deve dá-lo a outros; o medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sintomas.
- Se algum dos efeitos secundários se agravar ou se detectar quaisquer efeitos secundários não mencionados neste folheto, informe o seu médico ou farmacêutico.

### **Neste folheto:**

1. O que é Remeron e para que é utilizado
2. Antes de tomar Remeron
3. Como tomar Remeron
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar Remeron
6. Outras informações

## **1. O QUE É REMERON E PARA QUE É UTILIZADO**

Remeron pertence ao grupo de medicamentos conhecidos como **antidepressores**.  
Remeron trata a doença depressiva.

## **2. ANTES DE TOMAR REMERON**

### **Não tome Remeron**

- se tem **alergia** (hipersensibilidade) à mirtazapina ou a qualquer outro componente de Remeron  
Se for o caso, deve falar com o seu médico imediatamente antes de tomar Remeron.
- se estiver a tomar ou tiver recentemente tomado (nas duas últimas duas semanas) medicamentos chamados inibidores da monoaminoxidase (IMAO).

### **Tome especial cuidado com Remeron**

#### **Utilização em crianças e adolescentes com idade inferior a 18 anos**

Remeron não deve ser normalmente utilizado no tratamento de crianças e adolescentes com idade inferior a 18 anos. Importa igualmente assinalar que os doentes com idade inferior a 18 anos correm maior risco de sofrerem efeitos secundários, tais como tentativa de suicídio, ideação suicida e hostilidade (predominantemente agressividade, comportamento de oposição e cólera) quando tomam medicamentos desta classe. Apesar disso, o médico poderá prescrever Remeron, para doentes com idade inferior a 18 anos quando decida que tal é necessário. Se o seu médico prescreveu Remeron, para um doente com idade inferior a 18 anos e gostaria de discutir esta questão, queira voltar a contactá-lo. Deverá informar o seu médico se algum dos sintomas acima mencionados se desenvolver

ou piorar quando doentes com menos de 18 anos estejam a tomar Remeron. Assinala-se igualmente que não foram ainda demonstrados os efeitos de segurança a longo prazo no que respeita ao crescimento, à maturação e ao desenvolvimento cognitivo e comportamental do Remeron neste grupo etário.

### **Pensamentos relacionados com o suicídio e agravamento da sua depressão**

Se se encontra deprimido poderá por vezes pensar em se auto-agredir ou até suicidar. Estes pensamentos podem aumentar no início do tratamento com antidepressivos, pois estes medicamentos necessitam de tempo para actuarem. Normalmente os efeitos terapêuticos demoram cerca de duas semanas a fazerem-se sentir mas por vezes pode demorar mais tempo.

Poderá estar mais predisposto a ter este tipo de pensamentos nas seguintes situações:

- se tem antecedentes de ter pensamentos acerca de se suicidar ou se auto-agredir.
- se é um jovem adulto. A informação proveniente de estudos clínicos revelou um maior risco de comportamento suicídio em indivíduos adultos com menos de 25 anos com problemas psiquiátricos tratados com antidepressivos.

→ Se em qualquer momento vier a ter pensamentos no sentido de auto-agressão ou suicídio deverá contactar o seu médico ou dirigir-se imediatamente ao hospital.

**Poderá ser útil para si comunicar a uma pessoa próxima de si ou a um familiar** que se encontra deprimido e dar-lhes este folheto a ler. Poderá também solicitar-lhes que o informem caso verifiquem um agravamento do seu estado de depressão, ou se ficarem preocupados com alterações no seu comportamento.

Também deverá ter especial cuidado com Remeron

- se tem ou alguma vez já teve alguma das seguintes situações.
  - Fale com o seu médico acerca das seguintes situações antes de tomar Remeron, se não o tiver feito previamente.
  - convulsões** (epilepsia). Se surgirem convulsões ou as convulsões se tornarem mais frequentes, pare de tomar Remeron e contacte o seu médico imediatamente;
  - doença do fígado**, incluindo icterícia. Se ocorrer icterícia, pare de tomar Remeron e contacte o seu médico imediatamente;
  - doença renal**;
  - doença cardíaca** ou **hipotensão**;
  - esquizofrenia**. Se sintomas psicóticos, tais como pensamentos paranóides, se tornarem mais frequentes ou graves, contacte o seu médico imediatamente;
  - doença maníaco-depressiva** (períodos alternados de sentimentos de exaltação e/ou hiperactividade e de humor deprimido). Se começar a sentir-se eufórico ou hiperactivo, pare de tomar Remeron e contacte o seu médico imediatamente;
  - diabetes** (poderá ser necessário ajustar a sua dose de insulina ou de outro medicamento antidiabético);
  - doenças dos olhos**, tal como aumento da pressão intra-ocular (glaucoma);
  - dificuldades em urinar** (micção), que pode ser causado por um aumento da próstata.
- se surgirem sinais de infecção, tais como febre alta sem causa aparente, dor de garganta ou úlceras da boca.
  - Pare de tomar Remeron e contacte o seu médico imediatamente para fazer um exame ao sangue. Em casos raros, estes sintomas podem ser sinais de perturbações na produção de células sanguíneas na medula óssea. Embora raros, estes sintomas aparecem mais frequentemente após 4-6 semanas de tratamento.
- se é um doente idoso. Poderá ter maior sensibilidade aos efeitos indesejáveis dos antidepressivos.

### **Tomar Remeron com outros medicamentos**

Fale com o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar (ou pensar em tomar) quaisquer uns dos medicamentos referidos abaixo.

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar ou tiver tomado recentemente outros medicamentos, incluindo medicamentos obtidos sem receita médica.

**Não tome Remeron** simultaneamente com os seguintes medicamentos:

- **inibidores da monoaminoxidase (IMAO).** Também, não tome Remeron nas duas semanas após ter terminado o tratamento com IMAO. Se parar de tomar Remeron, não tome IMAO durante as próximas duas semanas.  
A moclobemida, tranilcipromina (ambos antidepressores) e a selegilina (usada no tratamento da doença de Parkinson) são exemplos de inibidores da monoaminoxidase (IMAO).

**Tome cuidado** enquanto estiver a tomar Remeron em associação com:

- **antidepressores, tais como ISRS, venlafaxina e L-tryptofano e triptanos** (usados para o tratamento da enxaqueca), **tramadol** (*um analgésico*), **linezolida** (um antibiótico), **lítio** (usado no tratamento de algumas doenças do foro psiquiátrico) e **preparações à base de erva de S. João – Hypericum perforatum** (uma erva para a depressão). Em casos muito raros, a toma de Remeron isolada ou combinada com estes medicamentos pode originar a chamada síndrome serotoninérgica. Alguns dos sintomas desta síndrome são: febre sem causa aparente, suores, aumento da frequência cardíaca, diarreia, contracções musculares (incontroláveis), tremores, reflexos alterados, agitação, alterações de humor e perda de consciência. Se surgir uma combinação destes sintomas, consulte o seu médico imediatamente.
- **o antidepressor nefazodona.** Este medicamento pode aumentar a quantidade de Remeron no seu sangue. Informe o seu médico se estiver a tomar este medicamento. Poderá ser necessário diminuir a dose de Remeron ou, quando parar o tratamento com nefazodona, aumentar novamente a dose de Remeron.
- **medicamentos para o tratamento da ansiedade ou das insónias**, como por exemplo, as benzodiazepinas.  
**medicamentos para a esquizofrenia**, como por exemplo, a olanzapina.  
**medicamentos para as alergias**, como por exemplo, a cetirizina.  
**medicamentos para as dores fortes**, como por exemplo, a morfina.  
Em combinação com estes medicamentos, Remeron pode aumentar a sonolência causada por estes medicamentos.
- **medicamentos para as infeções;** medicamentos para o tratamento de infeções bacterianas (tal como a eritromicina), medicamentos usados para o tratamento de infeções fúngicas (tal como o cetoconazol) e medicamentos usados no tratamento do VIH/SIDA) (tal como os inibidores da protease do VIH)  
Quando tomados em associação com Remeron, estes medicamentos podem aumentar a quantidade de Remeron no seu sangue. Informe o seu médico se estiver a tomar algum destes medicamentos. Poderá ser necessário diminuir a dose de Remeron ou, quando parar o tratamento com estes medicamentos, aumentar novamente a dose de Remeron.
- **medicamentos para a epilepsia**, tais como a carbamazepina e a fenitoína;  
e **medicamentos para a tuberculose**, tal como a rifampicina.  
Quando tomados em associação com Remeron, estes medicamentos podem diminuir a quantidade de Remeron no seu sangue. Informe o seu médico se estiver a tomar algum destes medicamentos. Poderá ser necessário aumentar a dose de Remeron ou, quando parar o tratamento com estes medicamentos, reduzir novamente a dose de Remeron.
- **medicamentos anticoagulantes**, tal como a varfarina.  
Remeron pode aumentar os efeitos da varfarina no sangue. Informe o seu médico se estiver a tomar este medicamento. Em caso de associação é aconselhável que o médico monitorize cuidadosamente os seus parâmetros sanguíneos.

### **Tomar Remeron com alimentos e bebidas**

Poderá sentir-se sonolento se beber álcool enquanto estiver a tomar Remeron.

É aconselhado a não ingerir qualquer bebida alcoólica.

Pode tomar Remeron com ou sem comida.

### **Gravidez e aleitamento**

Consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar qualquer medicamento.

Dados limitados não indicaram um risco aumentado quando usado por mulheres grávidas. Contudo, deverá ter-se precaução quando utilizado durante a gravidez.

Se está a tomar Remeron e ficar grávida ou pensar em engravidar, pergunte ao seu médico se poderá continuar a tomar Remeron. Se estiver a utilizar Remeron até ao nascimento ou perto deste, o seu bebé deverá ser supervisionado relativamente a possíveis efeitos adversos.

Pergunte ao seu médico quando poderá amamentar enquanto estiver a tomar Remeron.

### **Condução de veículos e utilização de máquinas**

Remeron pode afectar a sua concentração ou vigília. Verifique se as suas capacidades não se encontram afectadas antes de conduzir veículos ou de manusear máquinas.

### **Informações importantes sobre alguns componentes de Remeron**

Os comprimidos Remeron contêm lactose. Se foi informado pelo seu médico que tem intolerância a alguns açúcares, contacte-o antes de tomar este medicamento

## **3. COMO TOMAR REMERON**

Tomar Remeron sempre de acordo com as indicações do médico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

### **Qual a dose a tomar**

**A dose inicial habitual é 15 ou 30 mg por dia.** Após alguns dias de tratamento, o seu médico poderá aconselhá-lo a aumentar a dose até à dose que será melhor para si (entre 15 e 45 mg por dia). A dose é, normalmente, a mesma para todas as idades. Contudo, se for um idoso ou se tiver uma doença renal ou hepática, o seu médico poderá ajustar a sua dose.

### **Quando tomar Remeron**

→ Tome Remeron todos os dias e sempre à mesma hora.

De preferência, deverá tomar Remeron numa toma única antes de se deitar. No entanto, o seu médico poderá sugerir que divida a sua dose de Remeron – uma de manhã e outra à noite antes de se deitar. A dose mais elevada deverá ser tomada antes de se deitar. Tome os comprimidos oralmente. Tome a dose de Remeron prescrita, sem mastigar com um pouco de água ou sumo.

### **Quando poderá sentir sinais de melhoria**

Habitualmente, Remeron começará a exercer efeitos após 1 a 2 semanas do tratamento e após 2 a 4 semanas poderá começar a sentir-se melhor. É importante que, durante as primeiras semanas do tratamento, fale com o seu médico sobre os efeitos de Remeron:

→ Nas 2 a 4 semanas após ter iniciado o tratamento com Remeron, fale com o seu médico sobre como este medicamento o afectou.

Se ainda não se sentir melhor, o seu médico poderá prescrever uma dose maior. Neste caso, fale novamente com o seu médico após novas 2 a 4 semanas. Normalmente, é necessário tomar Remeron até que os seus sintomas da depressão tenham desaparecido por 4 a 6 meses.

### **Se tomar mais Remeron do que deveria**

→ Caso tenha tomado, ou alguém tenha tomado mais Remeron do que deveria, chame um médico imediatamente.

Os efeitos mais frequentes de sobredosagem com Remeron (sem outros medicamentos ou álcool) são **sonolência, desorientação e aumento da frequência cardíaca.**

### **Caso se tenha esquecido de tomar Remeron**

Se é suposto tomar a sua dose **uma vez por dia**

- se se esqueceu de tomar Remeron, não tome a dose esquecida. Esqueça esta dose e tome a próxima à hora habitual.

Se é suposto tomar a sua dose **duas vezes por dia**

- se se esqueceu de tomar a sua dose da manhã, simplesmente tome-a juntamente com a dose da noite.
- se se esqueceu de tomar a dose da noite, não a tome com a dose da manhã seguinte; esqueça esta dose e continue o tratamento com as suas doses normais de manhã e ao deitar.
- se se esqueceu de ambas as doses, não deve tentar compensar as doses esquecidas; Esqueça estas duas doses e no dia seguinte deve continuar o tratamento com as suas doses normais, de manhã e ao deitar.

### **Se parar de tomar Remeron**

→ Apenas interrompa o tratamento com Remeron com o conhecimento do seu médico.

Se parar de tomar demasiado cedo, a sua depressão poderá voltar. Uma vez que se sinta melhor, fale com o seu médico. O seu médico decidirá quando poderá parar o seu tratamento.

Não pare de tomar Remeron subitamente, mesmo que a sua depressão tenha desaparecido. Se parar de tomar Remeron subitamente, poderá sentir-se doente, com tonturas, ansioso(a) ou agitado(a) e ter dores de cabeça. Estes sintomas podem ser evitados se a interrupção do tratamento for gradual. O seu médico irá dizer-lhe como diminuir gradualmente a dose.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

## **4. EFEITOS SECUNDÁRIOS POSSÍVEIS**

Como todos os medicamentos, Remeron pode causar efeitos secundários, no entanto, estes não se manifestam em todas as pessoas.

Alguns efeitos são mais prováveis de ocorrer do que outros. Os efeitos secundários possíveis de Remeron são referidos abaixo e podem ser classificados em:

- **Muito frequentes:** afectam mais do que 1 utilizador em 10
- **Frequentes:** afectam 1 a 10 utilizadores em 100
- **Pouco frequentes:** afectam 1 a 10 utilizadores em 1 000
- **Raros:** afectam 1 a 10 utilizadores em 10 000
- **Muito raros:** afectam menos do que 1 utilizador em 10 000
- **Desconhecidos:** não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis

### **Muito Frequentes:**

- aumento do apetite e aumento de peso
- inércia ou sonolência
- dores de cabeça
- boca seca

### **Frequentes:**

- letargia
- tonturas
- falta de firmeza ou tremores
- náuseas
- diarreia
- vómitos
- erupção cutânea (exantema)
- dor nas articulações (artralgia) ou nos músculos (mialgia)
- dor lombar
- tonturas ou sensação de desmaio quando se levanta de repente (hipotensão ortostática)
- sensação de inchaço (principalmente nos tornozelos e pés) como resultado de uma retenção de fluidos (edema)
- cansaço

- sonhos vívidos
- confusão
- ansiedade
- insónias

#### **Pouco frequentes:**

- sensação de exaltação ou muito emotivo(a) (mania).  
→ Pare de tomar Remeron e fale com o seu médico imediatamente.
- sensação anormal na pele, por exemplo, ardor, formigueiro, picadas ou comichão (parestésias)
- pernas cansadas
- desmaios (síncope)
- sensação de boca dormente (hipoestesia oral)
- pressão arterial baixa
- pesadelos
- agitação
- alucinações
- desejo constante em se mover

#### **Raros:**

- coloração amarela nos olhos ou na pele, isto poderá sugerir perturbações na função hepática (icterícia).  
→ Pare de tomar Remeron e fale com o seu médico imediatamente.
- contracções musculares repentinas (mioclonias)

#### **Desconhecidos:**

- sinais de infecção, tais como febre alta e repentina sem causa aparente, dor de garganta ou úlceras da boca (agranulocitose)  
→ Pare de tomar Remeron e fale com o seu médico imediatamente para uma análise de sangue. Em casos raros, Remeron pode causar perturbações na produção de células sanguíneas (depressão da medula óssea). Algumas pessoas poderão ficar menos resistentes às infecções porque Remeron pode causar uma diminuição temporária do número de glóbulos brancos do sangue (granulocitopenia). Em casos raros, Remeron pode causar também a diminuição do número de glóbulos vermelhos e brancos, assim como de plaquetas (anemia aplástica), diminuição do número de plaquetas (trombocitopenia) e aumento do número de glóbulos brancos do sangue (eosinofilia).
- ataques epilépticos (convulsões).  
→ Pare de tomar Remeron e fale com o seu médico imediatamente
- uma combinação de sintomas tais como: febre inexplicável, suores, aumento da frequência cardíaca, diarreia, contracções musculares (incontroláveis), tremores, reflexos alterados, agitação, alterações de humor e perda de consciência. Em casos muito raros, estes sintomas podem ser sinais de síndrome serotoninérgica.  
→ Pare de tomar Remeron e fale com o seu médico imediatamente
- pensamentos no sentido de auto-agressão ou suicídio  
→ Contacte o seu médico ou dirija-se imediatamente ao hospital.
- sensações anormais na boca (parestesia oral)
- inchaço na boca (edema da boca)
- hiponatremia
- secreção inapropriada de hormona antidiurética

Se algum dos efeitos secundários se agravar ou se detectar quaisquer efeitos secundários não mencionados neste folheto, informe o seu médico ou farmacêutico.

## **5. COMO CONSERVAR REMERON**

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

Não utilize Remeron após o prazo de validade impresso no embalagem exterior e no blister ou frasco. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Não conservar acima de 30 °C

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz da humidade

Os medicamentos não devem ser eliminados na canalização ou no lixo doméstico.

Pergunte ao seu farmacêutico como eliminar os medicamentos de que já não necessita. Estas medidas irão ajudar a proteger o ambiente.

## 6. OUTRAS INFORMAÇÕES

### Qual a composição de Remeron

- A substância activa é mirtazapina.  
Remeron 15 mg comprimidos revestidos por película contém 15 mg de mirtazapina por comprimido revestido por película.  
Remeron 30 mg, comprimidos revestidos por película, contém 30 mg de mirtazapina por comprimido revestido por película.  
Remeron 45 mg, comprimidos revestidos por película, contém 45 mg de mirtazapina por comprimido revestido por película.
- Os outros componentes são:  
Núcleo do comprimido: amido de milho, hiproxipropilcelulose, estearato de magnésio, sílica coloidal anidra, lactose mono-hidratada  
Revestimento do comprimido: hipromelose, macrogol 8000, dióxido de titânio (E171).  
O revestimento dos comprimidos Remeron 15 mg, comprimidos revestidos por película também contém óxido de ferro amarelo (E172).  
O revestimento dos comprimidos Remeron 30 mg, comprimidos revestidos por película, também contém óxido de ferro amarelo (E172) e óxido de ferro encarnado (E172).

### Qual o aspecto de Remeron e conteúdo da embalagem

Remeron são comprimidos revestidos por película.

Os comprimidos revestidos por película Remeron 15 mg são ovais, bincovexos, amarelos e marcados num dos lados com a palavra “Organon” e do outro com o código TZ/3.

Os comprimidos podem ser divididos em metades iguais.

Os comprimidos revestidos por película Remeron 30 mg são ovais, bincovexos, amarelos e marcados num dos lados com a palavra “Organon” e do outro com o código TZ/5.

Os comprimidos podem ser divididos em metades iguais.

Os comprimidos revestidos por película Remeron 45 mg são ovais, bincovexos, brancos e marcados num dos lados com a palavra “Organon” e do outro com o código TZ/7.

Os comprimidos revestidos por película Remeron 15, 30 e 45 mg são embalados em blisters ou frascos.

Estão disponíveis as seguintes embalagens de Remeron 15 mg, comprimidos revestidos por película: 30, 60, 90 e 100 comprimidos; 14, 28, 56 e 70 comprimidos; Remeron 15 mg comprimidos revestidos por película em frascos encontra-se disponível na embalagem 250 comprimidos (é possível que não sejam comercializadas todas as apresentações).

Estão disponíveis as seguintes embalagens de Remeron 30 mg, comprimidos revestidos por película:

10, 20, 30, 50, 60, 90, 100, 200 e 500 comprimidos; 14, 28, 56 e 70 comprimidos; Remeron 30 mg comprimidos revestidos por película em frascos encontra-se disponível na embalagem 250 comprimidos (é possível que não sejam comercializadas todas as apresentações).

Estão disponíveis as seguintes embalagens de Remeron 45 mg, comprimidos revestidos por película: 10, 20, 30, 50, 100, 200 e 500 comprimidos; 14, 28, 56 e 70 comprimidos; Remeron 45 mg comprimidos revestidos por película em frascos encontra-se disponível na embalagem 250 comprimidos (é possível que não sejam comercializadas todas as apresentações).

### **Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante**

[Ver anexo I - A ser completado nacionalmente]

{Nome e endereço}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

**Este medicamento encontra-se autorizado nos Estados Membros do Espaço Económico Europeu (EEE) sob as seguintes denominações:**

[not applicable for art 30 referral]

**Este folheto foi aprovado pela última vez em**

## **RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO**

## 1. NOME DO MEDICAMENTO

Remeron e nomes associados (ver Anexo I) 15 mg/ml solução oral

[Ver anexo I - A ser completado nacionalmente]

## 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 ml de solução oral Remeron contém 15 mg de mirtazapina.

Excipientes:

1 ml de solução oral Remeron contém 700 mg de maltitol líquido.

Remeron solução oral contém 0,3 % v/v de etanol.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

## 3. FORMA FARMACÊUTICA

Solução oral.

Solução aquosa clara, incolor a ligeiramente amarelada com um odor citrino característico.

## 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

### 4.1 Indicações terapêuticas

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 da resposta ser insuficiente, a dose pode ser aumentada até à dose máxima. Se não ocorrer resposta ao fim de 2-4 semanas adicionais, o tratamento deverá ser interrompido.

#### 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.

#### Crianças e adolescentes com idade inferior a 18 anos

Remeron não deve ser usado em crianças e adolescentes com idade inferior a 18 anos (ver secção 4.4).

#### 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 Remeron 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 Remeron 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).

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

A solução deve ser tomada oralmente num copo com um pouco de água.

#### Preparação do frasco

##### *Remoção da tampa com rosca do frasco*

A tampa deverá ser pressionada para baixo e simultaneamente rodada no sentido contrário ao dos ponteiros do relógio. O selo da tampa romper-se-á primeiro; após pressão e rotação a tampa irá desenroscar-se. Este procedimento está exemplificado no topo da tampa com rosca.

##### *Aplicação da bomba medidora no frasco*

Após retirar a bomba do saco plástico, ela deverá ser encaixada no frasco através da inserção cuidadosa do tubo plástico na abertura do mesmo. A bomba deverá ser pressionada para o topo do frasco e enroscada até prender. Após um estalido, deve apertar-se mais uma vez para assegurar que ela está bem enroscada.

##### *Utilização da bomba medidora para a toma da solução oral*

O bocal da bomba tem duas posições e pode ser suavemente rodado – sentido contrário ao dos ponteiros do relógio (aberto) e no sentido dos ponteiros do relógio (fechado). Na posição fechada, o bocal não pode ser pressionado para baixo e a solução não pode ser retirada. A posição aberta é a posição normal para se retirar a solução oral. Rodar suavemente o bocal no sentido contrário ao dos ponteiros do relógio até ao fim (cerca de um quarto de rotação); a bomba doseadora está então pronta para ser utilizada.

#### Doseamento da solução oral

##### *Preparação da bomba medidora para o doseamento*

Quando esta é pressionada pela primeira vez não liberta a quantidade correcta de solução oral. Assim, tem de ser preparada primeiro, por pressão completa do bocal por 3 vezes; a solução oral que for libertada deve ser eliminada. A partir daí, cada bombada fornecerá a dose correcta (1 ml contendo 15 mg da substância activa mirtazapina).

##### *Utilização da bomba medidora para o doseamento normal*

O frasco deverá ser colocado numa superfície plana, como por exemplo, no tampo da mesa. Segurar num copo contendo alguma água debaixo da abertura do bocal e pressioná-lo com um movimento, firme, suave e contínuo (não muito lento) completamente para baixo até parar. Pode-se então libertar o bocal e a bomba estará preparada para a dose seguinte.

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 descontinuação gradual do tratamento com mirtazapina para evitar os sintomas de privação (ver secção 4.4).

### **4.3 Contra-indicações**

Hipersensibilidade à substância activa ou a qualquer um dos excipientes.

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

### **4.4 Advertências e precauções especiais de utilização**

#### Utilização em crianças e adolescentes com idade inferior a 18 anos

Remeron 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 antidepressores, 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 seguranças 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, auto-agressividade 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 limitada de comprimidos orodispersíveis Remeron.

#### 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 Remeron. Nos estudos clínicos com Remeron, a agranulocitose reversível tem sido referida como uma ocorrência rara. No período pós-comercialização com Remeron, 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 infecção; 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 orgânico cerebral: embora a experiência clínica indique que raramente ocorrem convulsões epiléticas durante o tratamento com mirtazapina, assim como com outros antidepressores, o tratamento com Remeron 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, nos 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 %, respectivamente, 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 %, respectivamente. 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 antidepressores 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 antidepressores, deve ter-se em conta o seguinte:

- Pode ocorrer o agravamento dos sintomas psicóticos quando os antidepressores são administrados a doentes com esquizofrenia ou com outras perturbações psicóticas; os pensamentos paranoídes 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 Remeron 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 reacções de privação é ligeira e auto-limitada. 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 intra-ocular (embora não se esperem problemas devido à muito fraca actividade anticolinérgica de Remeron).
- Acatisia/agitação psicomotora: O uso de antidepressores tem sido associado ao desenvolvimento de acatisia, caracterizada por uma agitação subjectiva 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.

### 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 conheça que podem causar hiponatremia.

### Síndrome serotoninérgica

Interação com fármacos serotoninérgicos: a administração concomitante de inibidores selectivos da recaptção da serotonina (ISRS) com outros fármacos serotoninérgicos (ver secção 4.5) pode conduzir ao desenvolvimento da síndrome serotoninérgica. 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. A experiência pós-comercialização indica que a síndrome serotoninérgica ocorre muito raramente em doentes tratados apenas com Remeron (ver secção 4.8).

#### Idosos

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

#### Maltitol líquido

Este medicamento contém maltitol. Doentes com problemas hereditários raros de intolerância à frutose não devem tomar este medicamento.

#### Etanol

Este medicamento contém pequenas quantidades de etanol (álcool), inferiores a 100 mg por dose diária.

#### Mudança de comprimidos para solução oral

Existem ligeiras diferenças farmacocinéticas entre a solução oral e os comprimidos; embora estas diferenças provavelmente não tenham relevância clínica, a mudança de comprimidos para solução oral deve ser feita com cuidado.

### **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 sejam tratados com inibidores da MAO. (ver secção 4.3)  
Adicionalmente, tal como com os ISRS, a co-administração de outras substâncias activas serotoninérgicas (L-triptofano, triptanos, tramadol, linezolida, ISRS, venlafaxina, lítio e preparações à base de erva de S. João - *Hypericum perforatum*) pode 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 activas 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 receptores H<sub>1</sub> da histamina, opióides). Devem ser tomadas medidas de precaução quando estes medicamentos forem prescritos juntamente com a mirtazapina.
- A mirtazapina pode aumentar a acção 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.

#### *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 %, respectivamente. 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 %, respectivamente.
- 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 co-administra 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.

#### **4.6 Gravidez e aleitamento**

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

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/descontinuação do aleitamento ou a continuação/descontinuação da terapêutica com Remeron deve ser tomada tendo em consideração o benefício do aleitamento para o lactente e o benefício da terapêutica com Remeron para a mulher.

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

Os efeitos de Remeron sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são reduzidos ou moderados. Remeron 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 afectados.

#### **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 Remeron.

As reacções adversas mais frequentemente notificadas, que ocorreram em mais de 5 % dos doentes tratados com Remeron 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 reacções adversas de Remeron. 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 reacções adversas agrupadas, que ocorreram com uma frequência estatisticamente significativa maior durante o tratamento com Remeron em comparação com o placebo durante os ensaios clínicos, assim como as reacções adversas por notificação espontânea. A frequência das reacções adversas por notificação espontânea é baseada na taxa de notificação destes acontecimentos durante os ensaios clínicos. A frequência das reacções 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 Remeron**

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
<i>Exames complementares de diagnóstico</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Aumento de peso<sup>1</sup></li> </ul>				
<i>Doenças do sangue e do sistema linfático</i>					<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Depressão da medula óssea (granulocitopenia, agranulocitose, anemia aplástica e trombocitopenia)</li> <li>▪ Eosinofilia</li> </ul>
<i>Doenças do sistema nervoso</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Sonolência<sup>1,4</sup></li> <li>▪ Sedação<sup>1,4</sup></li> <li>▪ Cefaleias<sup>2</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Letargia<sup>1</sup></li> <li>▪ Tonturas</li> <li>▪ Tremores</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Parestesia<sup>2</sup></li> <li>▪ Pernas cansadas</li> <li>▪ Síncope</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Mioclonias</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Convulsões (insultos)</li> <li>▪ Síndrome serotoninérgica</li> <li>▪ Parestesia oral</li> </ul>
<i>Doenças gastrointestinais</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Xerostomia</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Náuseas<sup>3</sup></li> <li>▪ Diarreia<sup>2</sup></li> <li>▪ Vômitos<sup>2</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Hipoestesia oral</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Edema da boca</li> </ul>
<i>Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos</i>		<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Exantema<sup>2</sup></li> </ul>			
<i>Afecções músculoqueléticas e dos tecidos conjuntivos</i>		<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Artralgia</li> <li>▪ Mialgia</li> <li>▪ Lombalgia<sup>1</sup></li> </ul>			
<i>Doenças do metabolismo e da nutrição</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Aumento do apetite</li> </ul>				<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Hiponatremia</li> </ul>
<i>Vasculopatias</i>		<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Hipotensão ortostática</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Hipotensão<sup>2</sup></li> </ul>		
<i>Perturbações gerais e alterações no local de administração</i>		<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Edema periférico<sup>1</sup></li> <li>▪ Fadiga</li> </ul>			
<i>Afecções hepatobiliares</i>				<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Elevação das transaminases séricas</li> </ul>	
<i>Perturbações do foro psiquiátrico</i>		<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Pesadelos</li> <li>▪ Confusão</li> <li>▪ Ansiedade<sup>2,5</sup></li> <li>▪ Insônia<sup>3,5</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Sonhos<sup>2</sup> vívidos</li> <li>▪ Mania</li> <li>▪ Agitação<sup>2</sup></li> <li>▪ Confusão</li> <li>▪ Alucinações</li> <li>▪ Agitação psicomotora (incluindo acatisia, hipercinesia)</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Ideação suicida<sup>6</sup></li> <li>▪ Comportamento suicida<sup>6</sup></li> </ul>
<i>Doenças endócrinas</i>					<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Secreção inapropriada de hormona antidiurética</li> </ul>

<sup>1</sup> Nos ensaios clínicos estes eventos ocorrerem com uma frequência estatisticamente significava maior durante o tratamento com Remeron do que com o placebo.

<sup>2</sup> Nos ensaios clínicos estes eventos ocorrerem mais frequentemente durante o tratamento com placebo do que com Remeron, contudo, esta diferença não foi estatisticamente significativa.

<sup>3</sup> Nos ensaios clínicos estes eventos ocorrerem uma frequência estatisticamente significava maior durante o tratamento com placebo do que com Remeron.

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

<sup>5</sup> Sob tratamento antidepressor 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.

<sup>6</sup> Foram notificados casos de ideação/comportamento suicida durante o tratamento com mirtazapina ou imediatamente após a sua descontinuação (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 a Remeron com uma frequência maior estatisticamente significativa em comparação com o placebo).

## 4.9 Sobredosagem

A experiência actual referente à sobredosagem com apenas Remeron 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.

Os casos de sobredosagem devem receber terapêutica sintomática apropriada e suporte das funções vitais. A utilização de carvão activado 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

A mirtazapina é um antagonista  $\alpha_2$  pré-sináptico activo a nível central, que aumenta a neurotransmissão noradrenérgica e serotoninérgica. O aumento da neurotransmissão serotoninérgica é especificamente mediado pelos receptores 5-HT<sub>1</sub>, uma vez que os receptores 5-HT<sub>2</sub> e 5-HT<sub>3</sub> são bloqueados pela mirtazapina. Ambos os enantiómeros da mirtazapina contribuem, presumivelmente, para a actividade antidepressora, o enantiómero S(+) através do bloqueio dos receptores  $\alpha_2$  e 5-HT<sub>2</sub> e o enantiómero R(-) através do bloqueio dos receptores 5-HT<sub>3</sub>.

A actividade antagonista nos receptores histamínicos H<sub>1</sub> da mirtazapina está associada às suas propriedades sedativas. Praticamente não possui actividade anticolinérgica e, em doses terapêuticas, não tem praticamente efeito sobre o sistema cardiovascular.

### 5.2 Propriedades farmacocinéticas

Após administração oral de Remeron, a substância activa mirtazapina é bem e rapidamente absorvida (biodisponibilidade  $\approx$  50 %), atingindo os picos de concentração plasmática após aproximadamente uma hora. A ligação da mirtazapina às proteínas plasmáticas é de, aproximadamente, 85 %. A semi-vida média de eliminação é de 20-40 horas; semi-vidas mais longas, até 65 horas, foram ocasionalmente referidas e semi-vidas mais curtas foram observadas em jovens do sexo masculino. A semi-vida de eliminação é suficiente para justificar uma dose única diária. O estado de equilíbrio é atingido ao fim de 3-4 dias, após os quais não existe mais acumulação. A mirtazapina demonstra uma farmacocinética linear dentro do intervalo de dose recomendada. Os alimentos não interferem com a farmacocinética da mirtazapina.

A mirtazapina é extensivamente metabolizada e eliminada pelas vias urinária e fecal, em poucos dias. As principais vias de biotransformação são a desmetilação e a oxidação, seguidas de conjugação. Os resultados in vitro de ensaios com células microsossomais hepáticas humanas indicam que os enzimas CYP1A2 e CYP2D6 do citocromo P450 estão envolvidas na formação do metabolito 8-hidroxiado da mirtazapina, enquanto o CYP3A4 é considerado o responsável pela formação dos metabolitos N-desmetilado e N-óxido. O metabolito desmetilado é farmacologicamente activo e parece ter o mesmo perfil farmacocinético do composto de origem.

A depuração da mirtazapina pode diminuir devido a insuficiência renal ou hepática

### **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.

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 detectados num estudo de carcinogenicidade em ratos e as neoplasias hepatocelulares detectadas 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**

metionina  
benzoato de sódio (E211)  
sacarina sódica (E954)  
ácido cítrico mono-hidratado (E330)  
glicerol (E422)  
maltitol líquido (E965)  
aroma de laranja-tangerina nº PHL-132597 (contém álcool)  
água purificada

### **6.2 Incompatibilidades**

A solução oral não deve ser misturada com outros líquidos para além da água.

### **6.3 Prazo de validade**

2 anos.

Prazo de validade após a primeira abertura do frasco: 6 semanas.

### **6.4 Precauções especiais de conservação**

Conservar a temperatura inferior a 25 °C

### **6.5 Natureza e conteúdo do recipiente**

A embalagem contém um frasco de vidro castanho (Tipo III) com 66 ml de solução oral Remeron (15 mg/ml) e uma bomba medidora.

O frasco com a solução oral Remeron é fechado por uma tampa de polipropileno com rosca resistente à abertura por crianças e por um selo. A bomba está embalada num saco polietileno selado.

#### **6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento**

Não existem requisitos especiais.

#### **7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

[Ver anexo I - A ser completado nacionalmente]

{Nome e endereço}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

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

[A ser completado nacionalmente]

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

[A ser completado nacionalmente]

#### **10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

[A ser completado nacionalmente]

## **ROTULAGEM**

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**

**Acondicionamento secundário e etiqueta, 15 mg/ml**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Remeron e nomes associados (ver Anexo I) 15 mg/ml solução oral  
[Ver anexo I - A ser completado nacionalmente]

Mirtazapina

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ACTIVA(S)**

1 ml de solução oral contém 15 mg de mirtazapina

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Maltitol líquido

Consultar o folheto informativo para mais informação.

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Solução oral  
1 frasco contendo 66 ml

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.  
Via oral.

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE E DA VISTA DAS CRIANÇAS**

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO****8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL.  
Não usar o frasco para além das 6 semanas após a primeira abertura do frasco.

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Conservar a temperatura inferior a 25 °C

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

[Ver anexo I - A ser completado nacionalmente]

{Nome e endereço}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

[A ser completado nacionalmente]

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

[A ser completado nacionalmente]

Medicamento sujeito a receita médica.

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

remeron

## **FOLHETO INFORMATIVO**

## FOLHETO INFORMATIVO: INFORMAÇÃO PARA O UTILIZADOR

### Remeron e nomes associados (ver Anexo I) 15 mg/ml solução oral

[Ver anexo I - A ser completado nacionalmente]

Mirtazapina

#### Leia atentamente este folheto antes de tomar este medicamento.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o reler.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado para si. Não deve dá-lo a outros; o medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sintomas.
- Se algum dos efeitos secundários se agravar ou se detectar quaisquer efeitos secundários não mencionados neste folheto, informe o seu médico ou farmacêutico.

#### Neste folheto:

1. O que é Remeron e para que é utilizado
2. Antes de tomar Remeron
3. Como tomar Remeron
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar Remeron
6. Outras informações

### 1. O QUE É REMERON E PARA QUE É UTILIZADO

Remeron pertence ao grupo de medicamentos conhecidos como **antidepressores**. Remeron trata a doença depressiva.

### 2. ANTES DE TOMAR REMERON

#### Não tome Remeron

- se tem **alergia** (hipersensibilidade) à mirtazapina ou a qualquer outro componente de Remeron. Se for o caso, deve falar com o seu médico imediatamente antes de tomar Remeron.
- Se estiver a tomar ou tiver recentemente tomado (nas duas últimas semanas) medicamentos chamados inibidores da monoaminoxidase (IMAO).

#### Tome especial cuidado com Remeron

#### Utilização em crianças e adolescentes com idade inferior a 18 anos

Remeron não deve ser normalmente utilizado no tratamento de crianças e adolescentes com idade inferior a 18 anos. Importa igualmente assinalar que os doentes com idade inferior a 18 anos correm maior risco de sofrerem efeitos secundários, tais como tentativa de suicídio, ideação suicida e hostilidade (predominantemente agressividade, comportamento de oposição e cólera) quando tomam medicamentos desta classe. Apesar disso, o médico poderá prescrever Remeron, para doentes com idade inferior a 18 anos quando decida que tal é necessário. Se o seu médico prescreveu Remeron, para um doente com idade inferior a 18 anos e gostaria de discutir esta questão, queira voltar a contactá-lo. Deverá informar o seu médico se algum dos sintomas acima mencionados se desenvolver ou piorar quando doentes com menos de 18 anos estejam a tomar Remeron. Assinala-se igualmente que não foram ainda demonstrados os efeitos de segurança a longo prazo no que respeita ao

crescimento, à maturação e ao desenvolvimento cognitivo e comportamental do Remeron neste grupo etário.

### **Pensamentos relacionados com o suicídio e agravamento da sua depressão**

Se se encontra deprimido poderá por vezes pensar em se auto-agredir ou até suicidar. Estes pensamentos podem aumentar no início do tratamento com antidepressivos, pois estes medicamentos necessitam de tempo para actuarem. Normalmente os efeitos terapêuticos demoram cerca de duas semanas a fazerem-se sentir mas por vezes pode demorar mais tempo.

Poderá estar mais predisposto a ter este tipo de pensamentos nas seguintes situações:

- se tem antecedentes de ter pensamentos acerca de se suicidar ou se auto-agredir.
- se é um jovem adulto. A informação proveniente de estudos clínicos revelou um maior risco de comportamento suicídio em indivíduos adultos com menos de 25 anos com problemas psiquiátricos tratados com antidepressivos.

→ Se em qualquer momento vier a ter pensamentos no sentido de auto-agressão ou suicídio deverá contactar o seu médico ou dirigir-se imediatamente ao hospital.

**Poderá ser útil para si comunicar a uma pessoa próxima de si ou a um familiar** que se encontra deprimido e dar-lhes este folheto a ler. Poderá também solicitar-lhes que o informem caso verifiquem um agravamento do seu estado de depressão, ou se ficarem preocupados com alterações no seu comportamento.

Também deverá ter especial cuidado com Remeron

- se tem ou alguma vez já teve alguma das seguintes situações.
  - Fale com o seu médico acerca das seguintes situações antes de tomar Remeron, se não o tiver feito previamente.
  - convulsões** (epilepsia). Se surgirem convulsões ou as convulsões se tornarem mais frequentes, pare de tomar Remeron e contacte o seu médico imediatamente;
  - doença do fígado**, incluindo icterícia. Se ocorrer icterícia, pare de tomar Remeron e contacte o seu médico imediatamente;
  - doença renal**;
  - doença cardíaca** ou **hipotensão**;
  - esquizofrenia**. Se sintomas psicóticos, tais como pensamentos paranóides, se tornarem mais frequentes ou graves, contacte o seu médico imediatamente;
  - doença maníaco-depressiva** (períodos alternados de sentimentos de exaltação e/ou hiperactividade e de humor deprimido). Se começar a sentir-se eufórico ou hiperactivo, pare de tomar Remeron e contacte o seu médico imediatamente;
  - diabetes** (poderá ser necessário ajustar a sua dose de insulina ou de outro medicamento antidiabético);
  - doenças dos olhos**, tal como aumento da pressão intra-ocular (glaucoma);
  - dificuldades em urinar** (micção), que pode ser causado por um aumento da próstata.
- se surgirem sinais de infecção, tais como febre alta sem causa aparente, dor de garganta ou úlceras da boca.
  - Pare de tomar Remeron e contacte o seu médico imediatamente para fazer um exame ao sangue. Em casos raros, estes sintomas podem ser sinais de perturbações na produção de células sanguíneas na medula óssea. Embora raros, estes sintomas aparecem mais frequentemente após 4-6 semanas de tratamento.
- se é um doente idoso. Poderá ter maior sensibilidade aos efeitos indesejáveis dos antidepressivos.

### **Tomar Remeron com outros medicamentos**

Fale com o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar (ou pensar em tomar) quaisquer uns dos medicamentos referidos abaixo.

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar ou tiver tomado recentemente outros medicamentos, incluindo medicamentos obtidos sem receita médica.

**Não tome Remeron** simultaneamente com os seguintes medicamentos:

- **inibidores da monoaminoxidase (IMAO).** Também, não tome Remeron nas duas semanas após ter terminado o tratamento com IMAO. Se parar de tomar Remeron, não tome IMAO durante as próximas duas semanas.  
A moclobemida, tranilcipromina (ambos antidepressores) e a selegilina (usada no tratamento da doença de Parkinson) são exemplos de inibidores da monoaminoxidase (IMAO).

**Tome cuidado** enquanto estiver a tomar Remeron em associação com:

- **antidepressores, tais como ISRS, venlafaxina e L-tryptofano e triptanos** (usados para o tratamento da enxaqueca), **tramadol** (*um analgésico*), **linezolida** (um antibiótico), **lítio** (usado no tratamento de algumas doenças do foro psiquiátrico) e **preparações à base de erva de S. João – Hypericum perforatum** (uma erva para a depressão). Em casos muito raros, a toma de Remeron isolada ou combinada com estes medicamentos pode originar a chamada síndrome serotoninérgica. Alguns dos sintomas desta síndrome são: febre sem causa aparente, suores, aumento da frequência cardíaca, diarreia, contracções musculares (incontroláveis), tremores, reflexos alterados, agitação, alterações de humor e perda de consciência. Se surgir uma combinação destes sintomas, consulte o seu médico imediatamente..
- **o antidepressor nefazodona.** Este medicamento pode aumentar a quantidade de Remeron no seu sangue. Informe o seu médico se estiver a tomar este medicamento. Poderá ser necessário diminuir a dose de Remeron ou, quando parar o tratamento com nefazodona, aumentar novamente a dose de Remeron.
- **medicamentos para o tratamento da ansiedade ou das insónias**, como por exemplo, as benzodiazepinas.  
**medicamentos para a esquizofrenia**, como por exemplo, a olanzapina.  
**medicamentos para as alergias**, como por exemplo, a cetirizina.  
**medicamentos para as dores fortes**, como por exemplo, a morfina.  
Em combinação com estes medicamentos, Remeron pode aumentar a sonolência causada por estes medicamentos.
- **medicamentos para as infecções;** medicamentos para o tratamento de infecções bacterianas (tal como a eritromicina), medicamentos usados para o tratamento de infecções fúngicas (tal como o cetoconazol) e medicamentos usados no tratamento do VIH/SIDA) (tal como os inibidores da protease do VIH)  
Quando tomados em associação com Remeron, estes medicamentos podem aumentar a quantidade de Remeron no seu sangue. Informe o seu médico se estiver a tomar algum destes medicamentos. Poderá ser necessário diminuir a dose de Remeron ou, quando parar o tratamento com estes medicamentos, aumentar novamente a dose de Remeron.
- **medicamentos para a epilepsia**, tais como a carbamazepina e a fenitoína;  
e **medicamentos para a tuberculose**, tal como a rifampicina.  
Quando tomados em associação com Remeron, estes medicamentos podem diminuir a quantidade de Remeron no seu sangue. Informe o seu médico se estiver a tomar algum destes medicamentos. Poderá ser necessário aumentar a dose de Remeron ou, quando parar o tratamento com estes medicamentos, reduzir novamente a dose de Remeron.
- **medicamentos anticoagulantes**, tal como a varfarina.  
Remeron pode aumentar os efeitos da varfarina no sangue. Informe o seu médico se estiver a tomar este medicamento. Em caso de associação é aconselhável que o médico monitorize cuidadosamente os seus parâmetros sanguíneos.

### **Tomar Remeron com alimentos e bebidas**

Poderá sentir-se sonolento se beber álcool enquanto estiver a tomar Remeron.

É aconselhado a não ingerir qualquer bebida alcoólica.

Pode tomar Remeron com ou sem comida.

### **Gravidez e aleitamento**

Consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar qualquer medicamento.

Dados limitados não indicaram um risco aumentado quando usado por mulheres grávidas. Contudo, deverá ter-se precaução quando utilizado durante a gravidez.

Se está a tomar Remeron e ficar grávida ou pensar em engravidar, pergunte ao seu médico se poderá continuar a tomar Remeron. Se estiver a utilizar Remeron até ao nascimento ou perto deste, o seu bebé deverá ser supervisionado relativamente a possíveis efeitos adversos. Pergunte ao seu médico quando poderá amamentar enquanto estiver a tomar Remeron.

### **Condução de veículos e utilização de máquinas**

Remeron pode afectar a sua concentração ou vigília. Verifique se as suas capacidades não se encontram afectadas antes de conduzir veículos ou de manusear máquinas.

### **Informações importantes sobre alguns componentes de Remeron**

A solução oral Remeron contém maltitol líquido. Se foi informado pelo seu médico que tem uma intolerância a alguns açúcares, contacte-o antes de tomar este medicamento.

Este medicamento contém pequenas quantidades de etanol (álcool), inferiores a 100 mg por dose diária.

## **3. COMO TOMAR REMERON**

Tomar Remeron sempre de acordo com as indicações do médico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

### **Qual a dose a tomar**

**A dose inicial habitual é 15 ou 30 mg por dia.** Após alguns dias de tratamento, o seu médico poderá aconselhá-lo a aumentar a dose até à dose que será melhor para si (entre 15 e 45 mg por dia). A dose é, normalmente, a mesma para todas as idades. Contudo, se for um idoso ou se tiver uma doença renal ou hepática, o seu médico poderá ajustar a sua dose.

### **Quando tomar Remeron**

→ Tome Remeron todos os dias e sempre à mesma hora.

De preferência, deverá tomar Remeron numa toma única antes de se deitar. No entanto, o seu médico poderá sugerir que divida a sua dose de Remeron – uma de manhã e outra à noite antes de se deitar. A dose mais elevada deverá ser tomada antes de se deitar.

### **Tome a solução oral do seguinte modo**

Tome a solução oral oralmente. Beba a sua dose de solução oral Remeron num copo com um pouco de água. A solução oral é fornecida com uma bomba medidora que o ajudará a medir a sua dose.

### **Preparação da bomba medidora para utilização**

Antes de tomar Remeron, é necessário encaixar a bomba doseadora no frasco.

#### **1. Remoção da tampa com rosca do frasco**

Pressione a tampa para baixo e, simultaneamente, rode-a no sentido contrário ao dos ponteiros do relógio até romper o selo. Continue a pressionar e a rodar para desenroscar a tampa. Este procedimento está exemplificado simbolicamente no topo da tampa.

#### **2. Aplicação da bomba medidora no frasco**

Retire a bomba do saco e encaixe-a no frasco introduzindo o tubo plástico na abertura do mesmo. Pressione a bomba contra o topo do frasco e enrosque-a até ouvir um estalido e prender firmemente. Após o estalido, aperte-a uma vez mais para assegurar que está bem enroscada.

#### **3. Rode o bocal para a posição aberta**

O bocal da bomba tem duas posições - fechada e aberta. Quando está fechado, a solução não pode ser retirada. Para abrir o bocal, rode-o no sentido contrário ao dos ponteiros do relógio até ao fim (cerca de um quarto de rotação).

#### **4. Pressione a bomba medidora antes de tomar Remeron**

Quando a bomba é pressionada pela primeira vez, não fornecerá a quantidade correcta da solução oral. Deste modo, a bomba tem de ser pressionada antes da sua primeira dose.

- Coloque o frasco numa superfície plana.
- Segure num copo debaixo da abertura do bocal (*ver figura*).

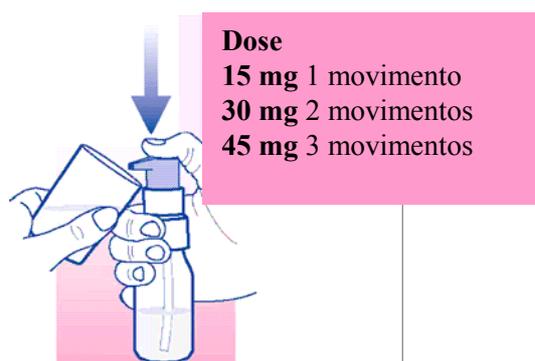
- Pressione o bocal completamente para baixo até parar, por três vezes.
- Elimine a solução oral que for libertada.

A bomba está agora pronta para ser usada.

### Tome a sua dose de Remeron

A bomba doseadora é usada para medir a sua dose.

1. Coloque o frasco numa superfície plana.
2. Segure num copo contendo um pouco de água debaixo da abertura do bocal.
3. Cada vez que pressionar o bocal, a bomba fornecerá 15 mg de Remeron. Pressione o bocal com um movimento, firme, suave e não muito lento para baixo até parar.
4. Pode ter de pressionar o bocal mais do que uma vez para obter a dose que o seu médico lhe prescreveu (ver figura).
5. Tome a mistura de uma só vez.



### Quando poderá sentir sinais de melhoria

Habitualmente, Remeron começará a exercer efeitos após 1 a 2 semanas do tratamento e após 2 a 4 semanas poderá começar a sentir-se melhor. É importante que, durante as primeiras semanas do tratamento, fale com o seu médico sobre os efeitos de Remeron:

→ Nas 2 a 4 semanas após ter iniciado o tratamento com Remeron, fale com o seu médico sobre como este medicamento o afectou.

Se ainda não se sentir melhor, o seu médico poderá prescrever uma dose maior. Neste caso, fale novamente com o seu médico após novas 2 a 4 semanas. Normalmente, é necessário tomar Remeron até que os seus sintomas da depressão tenham desaparecido por 4 a 6 meses.

### Se tomar mais Remeron do que deveria

→ Caso tenha tomado, ou alguém tenha tomado mais Remeron do que deveria, chame um médico imediatamente.

Os efeitos mais frequentes de sobredosagem com Remeron (sem outros medicamentos ou álcool) são **sonolência, desorientação e aumento da frequência cardíaca.**

### Caso se tenha esquecido de tomar Remeron

Se é suposto tomar a sua dose **uma vez por dia**

- se se esqueceu de tomar Remeron, não tome a dose esquecida. Esqueça esta dose e tome a próxima à hora habitual.

Se é suposto tomar a sua dose **duas vezes por dia**

- se se esqueceu de tomar a sua dose da manhã, simplesmente tome-a juntamente com a dose da noite.
- se se esqueceu de tomar a dose da noite, não a tome com a dose da manhã seguinte; esqueça esta dose e continue o tratamento com as suas doses normais de manhã e ao deitar.
- se se esqueceu de ambas as doses, não deve tentar compensar as doses esquecidas; Esqueça estas duas doses e no dia seguinte deve continuar o tratamento com as suas doses normais, de manhã e ao deitar.

### Se parar de tomar Remeron

→ Apenas interrompa o tratamento com Remeron com o conhecimento do seu médico.

Se parar de tomar demasiado cedo, a sua depressão poderá voltar. Uma vez que se sinta melhor, fale com o seu médico. O seu médico decidirá quando poderá parar o seu tratamento.

Não pare de tomar Remeron subitamente, mesmo que a sua depressão tenha desaparecido. Se parar de tomar Remeron subitamente, poderá sentir-se doente, com tonturas, ansioso(a) ou agitado(a) e ter dores de cabeça. Estes sintomas podem ser evitados se a interrupção do tratamento for gradual. O seu médico irá dizer-lhe como diminuir gradualmente a dose.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

#### 4. EFEITOS SECUNDÁRIOS POSSÍVEIS

Como todos os medicamentos, Remeron pode causar efeitos secundários, no entanto, estes não se manifestam em todas as pessoas.

Alguns efeitos são mais prováveis de ocorrer do que outros. Os efeitos secundários possíveis de Remeron são referidos abaixo e podem ser classificados em:

- **Muito frequentes:** afectam mais do que 1 utilizador em 10
- **Frequentes:** afectam 1 a 10 utilizadores em 100
- **Pouco frequentes:** afectam 1 a 10 utilizadores em 1 000
- **Raros:** afectam 1 a 10 utilizadores em 10 000
- **Muito raros:** afectam menos do que 1 utilizador em 10 000
- **Desconhecidos:** não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis

##### **Muito Frequentes:**

- aumento do apetite e aumento de peso
- inércia ou sonolência
- dores de cabeça
- boca seca

##### **Frequentes:**

- letargia
- tonturas
- falta de firmeza ou tremores
- náuseas
- diarreia
- vómitos
- erupção cutânea (exantema)
- dor nas articulações (artralgia) ou nos músculos (mialgia)
- dor lombar
- tonturas ou sensação de desmaio quando se levanta de repente (hipotensão ortostática)
- sensação de inchaço (principalmente nos tornozelos e pés) como resultado de uma retenção de fluidos (edema)
- cansaço
- sonhos vívidos
- confusão
- ansiedade
- insónias

##### **Pouco frequentes:**

- sensação de exaltação ou muito emotivo(a) (mania)  
→ Pare de tomar Remeron e fale com o seu médico imediatamente.

- sensação anormal na pele, por exemplo, ardor, formigueliro, picadas ou comichão (parestésias)
- pernas cansadas
- desmaios (síncope)
- sensação de boca dormente (hipoestésia oral)
- pressão arterial baixa
- pesadelos
- agitação
- alucinações
- desejo constante em se mover

#### **Raros:**

- coloração amarela nos olhos ou na pele, isto poderá sugerir perturbações na função hepática (icterícia)  
→ Pare de tomar Remeron e fale com o seu médico imediatamente.
- contracções musculares repentinas (mioclonias)

#### **Desconhecidos:**

- sinais de infecção, tais como febre alta e repentina sem causa aparente, dor de garganta ou úlceras da boca (agranulocitose)  
→ Pare de tomar Remeron e fale com o seu médico imediatamente para uma análise de sangue. Em casos raros, Remeron pode causar perturbações na produção de células sanguíneas (depressão da medula óssea). Algumas pessoas poderão ficar menos resistentes às infecções porque Remeron pode causar uma diminuição temporária do número de glóbulos brancos do sangue (granulocitopenia). Em casos raros, Remeron pode causar também a diminuição do número de glóbulos vermelhos e brancos, assim como de plaquetas (anemia aplástica), diminuição do número de plaquetas (trombocitopenia) e aumento do número de glóbulos brancos do sangue (eosinofilia)
- ataques epilépticos (convulsões)  
→ Pare de tomar Remeron e fale com o seu médico imediatamente.
- uma combinação de sintomas tais como: febre inexplicável, suores, aumento da frequência cardíaca, diarreia, contracções musculares (incontroláveis), tremores, reflexos alterados, agitação, alterações de humor e perda de consciência. Em casos muito raros, estes sintomas podem ser sinais de síndrome serotoninérgica.  
→ Pare de tomar Remeron e fale com o seu médico imediatamente.
- pensamentos no sentido de auto-agressão ou suicídio  
→ Contacte o seu médico ou dirija-se imediatamente ao hospital.
- sensações anormais na boca (parestésia oral)
- inchaço na boca (edema da boca)
- hiponatremia
- secreção inapropriada de hormona antidiurética

## **5. COMO CONSERVAR REMERON**

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

Não utilize Remeron após o prazo de validade impresso no embalagem exterior e no frasco. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Conservar a temperatura inferior a 25 °C

Não usar o frasco mais dos que 6 semanas após abertura.

Tome nota da data de abertura do frasco.

Os medicamentos não devem ser eliminados na canalização ou no lixo doméstico.

Pergunte ao seu farmacêutico como eliminar os medicamentos de que já não necessita. Estas medidas irão ajudar a proteger o ambiente.

## **6. OUTRAS INFORMAÇÕES**

### **Qual a composição de Remeron**

- A substância activa é mirtazapina.  
Remeron 15 mg/ml, solução oral, contém 15 mg de mirtazapina por ml de solução.
- Os outros componentes são metionina, benzoato de sódio (E211), sacarina sódica (E954), ácido cítrico mono-hidratado (E330), glicerol (E422), maltitol líquido (E965), aroma de laranja-tangerina nº PHL-132597 (contém etanol) e água purificada.

### **Qual o aspecto de Remeron e conteúdo da embalagem**

Remeron solução oral é uma solução clara, incolor a ligeiramente amarelada com um odor citrino característico.

A embalagem contém um frasco de vidro castanho com 66 ml de Remeron solução oral e uma bomba doseadora. O frasco com a solução oral é fechado por uma tampa com rosca resistente à abertura por crianças e por um selo que é quebrado quando a tampa é desenroscada. A bomba está acondicionada num saco plástico.

### **Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante**

[Ver anexo I - A ser completado nacionalmente]

{Nome e endereço}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

**Este medicamento encontra-se autorizado nos Estados Membros do Espaço Económico Europeu (EEE) sob as seguintes denominações:**

[not applicable for art 30 referral]

**Este folheto foi aprovado pela última vez em**