

MENELAT[®] ODT

**Comprimidos orodispersíveis
– 15 mg, 30 mg e 45 mg**

BULA PARA PROFISSIONAL DE SAÚDE

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

MENELAT® ODT mirtazapina

I- IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

**MENELAT® ODT
mirtazapina**

MEDICAMENTO SIMILAR EQUIVALENTE AO MEDICAMENTO DE REFERÊNCIA

APRESENTAÇÕES

Comprimidos orodispersíveis 15 mg: embalagens com 6 e 30 comprimidos.

Comprimidos orodispersíveis 30 mg: embalagens com 30 comprimidos.

Comprimidos orodispersíveis 45 mg: embalagens com 30 comprimidos.

USO ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido orodispersível de MENELAT® ODT 15mg contém:

mirtazapina15mg

Excipientes q.s.p1 comprimido orodispersível

Excipientes: crospovidona, manitol, celulose microcristalina, aspartamo, flavorizante morango guaraná, flavorizante menta, sílica coloidal anidra, estearato de magnésio e água purificada.

Cada comprimido orodispersível de MENELAT® ODT 30mg contém:

mirtazapina30mg

Excipientes q.s.p1 comprimido orodispersível

Excipientes: crospovidona, manitol, celulose microcristalina, aspartamo, flavorizante morango, guaraná, flavorizante menta, sílica coloidal anidra, estearato de magnésio e água purificada.

Cada comprimido orodispersível de MENELAT® ODT 45mg contém:

mirtazapina45mg

Excipientes q.s.p1 comprimido orodispersível

Excipientes: crospovidona, manitol, celulose microcristalina, aspartamo, flavorizante morango, guaraná, flavorizante menta, sílica coloidal anidra, estearato de magnésio e água purificada.

II- INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

MENELAT® ODT é indicado no tratamento de episódios de depressão maior.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

A eficácia de mirtazapina no tratamento do transtorno depressivo maior foi estabelecida em 4 estudos clínicos controlados com placebo, com duração de 6 semanas^{1,2,3,4} em pacientes adultos ambulatoriais, que preencheram os critérios da DSM- III para transtorno depressivo maior. Os pacientes foram submetidos à titulação da dose de mirtazapina a partir de uma dose variando entre 5 mg até 35 mg/dia. De modo geral, esses estudos demonstraram que a mirtazapina foi

superior ao placebo em pelo menos três das seguintes quatro medidas: escore total da escala de 21 itens de avaliação da depressão de Hamilton [Hamilton Depression Rating Scale (HDRS)]; Item Humor Deprimido da HDRS; escore de gravidade da escala de impressão clínica global [(CGI) Clinical Global Impression]; e da escala de avaliação da depressão de Montgomery e Asberg [Montgomery and Asberg Depression Rating Scale (MADRS)]. A superioridade da mirtazapina em relação ao placebo foi também detectada em determinados fatores da HDRS, incluindo o fator ansiedade/somatização e o fator distúrbio do sono. A dose média de mirtazapina para pacientes que completaram esses 4 estudos variou de 21 a 32 mg/dia. A avaliação dos subtipos de idade e sexo da população não revelou nenhuma resposta diferencial com base nesses subgrupos.

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

Referências bibliográficas:

- ¹ Claghorn et al., A double-blind placebo-controlled study of Org 3770 in depressed outpatients. *J Affective Disorders* 1995;34:165- 171
- ² Abstract (Synopsis) from 003-020 study report, 1992.
- ³ Bremner et al., A double-blind comparison of Org 3770, amitriptyline and placebo in major depression. *J Clin Psychiatry* 1995;56(11):519-525. (Abstract)
- ⁴ Smith WT, Glaudin V, Panagides J, Gilvary E. Mirtazapine vs. amitriptyline vs. placebo in the treatment of major depressive disorder. *Psychopharmacol Bull* 1990;26(2):191-196 (Abstract).
- ⁵ Thase ME, Nierenberg AA, Keller MB, Panagides J. Efficacy of mirtazapine for prevention of depressive relapse: a placebo-controlled double blind trial of recently remitted high-risk patients. *J Clin Psychiatry* 2001, 62 (10): 782-788. (Abstract)

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Outros antidepressivos, código ATC: N06AX11

A mirtazapina é um antagonista alfa₂ de ação pré-sináptica central, que aumenta a neurotransmissão central noradrenérgica e serotoninérgica. Esse aumento é especificamente mediado pelos receptores 5-HT₁, porque os receptores 5-HT₂ e 5-HT₃ são bloqueados pela mirtazapina. Presume-se que os enantiômeros da mirtazapina contribuam para a atividade antidepressiva, o enantiômero S(+) bloqueando receptores alfa₂ e 5-HT₂ e o enantiômero R(-) bloqueando os receptores 5-HT₃. A atividade antagonista histamínica H₁ da mirtazapina é associada com suas propriedades sedativas. Ela praticamente não apresenta atividade anticolinérgica e, em doses terapêuticas, apresenta apenas efeitos limitados (por exemplo, hipotensão ortostática) sobre o sistema cardiovascular.

População pediátrica:

Dois estudos randomizados, duplo-cegos, placebo-controlados em crianças com idade entre 7 e 18 anos com distúrbios de depressão maior (n = 259) utilizando uma dose flexível durante as 4 primeiras semanas (15 - 45 mg de mirtazapina) seguida por uma dose fixa (15, 30 ou 45 mg de mirtazapina) por outras 4 semanas, falharam em demonstrar diferenças significativas nos desfechos primários e secundários entre os tratamentos com mirtazapina e o placebo. Foi observado ganho de peso significativo (≥ 7%) em 48,8% dos pacientes tratados com mirtazapina

comparado com 5,7% no braço recebendo placebo. Também foram comumente observados urticária (11,8% vs. 6,8%) e hipertrigliceridemia (2,9% vs. 0%).

Propriedades farmacocinéticas:

Após a administração oral de mirtazapina, a substância ativa é rapidamente bem absorvida (biodisponibilidade aproximadamente igual a 50%), atingindo picos de níveis plasmáticos após aproximadamente 2 horas. A ligação da mirtazapina às proteínas plasmáticas é de aproximadamente 85%. A meia-vida de eliminação é de 20-40 horas; meias-vidas mais longas, de até 65 horas, foram ocasionalmente registradas e, meias-vidas mais curtas foram observadas em homens jovens. A meia-vida de eliminação é suficiente para justificar a posologia de administração única diária. O estado de equilíbrio é atingido após 3-4 dias, após o que não ocorre acúmulo. A mirtazapina apresenta farmacocinética linear dentro do intervalo de dose recomendada. A ingestão de alimentos não influencia a farmacocinética da mirtazapina.

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

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

Dados de segurança pré-clínicos

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

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

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

4. CONTRAINDICAÇÕES

Este medicamento é contraindicado para uso por pacientes:

- com hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer dos excipientes.
- em uso concomitante da mirtazapina com inibidores da monoaminoxidase (vide item INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS).

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Uso em crianças e adolescentes menores de 18 anos de idade

MENELAT® ODT não deve ser utilizado no tratamento de crianças e adolescentes menores de 18 anos de idade. Comportamentos relacionados ao suicídio (tentativa de suicídio e ideias suicidas) e à hostilidade (predominantemente agressão, comportamento hostil e ódio) foram observados mais frequentemente nos estudos clínicos entre crianças e adolescentes tratados com antidepressivos, comparados com aqueles tratados com placebo. Se, com base na necessidade

clínica, for tomada a decisão de tratar, o paciente deve ser monitorado cuidadosamente quanto ao aparecimento de sintomas suicidas. Além disso, não se dispõe de dados de segurança de longo prazo em crianças e adolescentes referentes ao crescimento, maturação e desenvolvimento cognitivo e de comportamento.

Suicídio/ideias suicidas ou piora clínica

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

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

A monitoração rigorosa dos pacientes e, em particular, daqueles com alto risco deve acompanhar o tratamento com antidepressivos, especialmente no início do tratamento e após alterações da dose.

Pacientes (e prestadores de cuidados aos pacientes) devem ser alertados sobre a necessidade de monitorar qualquer piora clínica, comportamento suicida ou ideias suicidas e alterações incomuns no comportamento e procurar auxílio médico imediatamente caso esses sintomas estejam presentes.

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

Depressão da medula óssea

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

Icterícia

Se ocorrer icterícia, o tratamento deve ser descontinuado.

Condições que necessitam de monitoração

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

- epilepsia e síndrome cerebral orgânica: Embora a experiência clínica indique que as convulsões epiléticas sejam raras durante o tratamento com mirtazapina, assim como com outros antidepressivos, MENELAT® ODT deve ser introduzido com cautela em pacientes com

histórico de convulsões. O tratamento deve ser descontinuado em qualquer paciente que desenvolver convulsões, ou que apresentar um aumento da frequência destas.

- insuficiência hepática: Após a dose única oral de 15 mg de mirtazapina, a depuração da mirtazapina apresentou redução de aproximadamente 35% em pacientes com insuficiência hepática leve a moderada, em comparação com indivíduos com função hepática normal. A concentração plasmática média da mirtazapina aumentou cerca de 55%.

- insuficiência renal: Após a dose única oral de 15 mg de mirtazapina em pacientes com insuficiência renal moderada (depuração de creatinina ≥ 10 mL/min e < 40 mL/min) e grave (depuração de creatinina < 10 mL/min), a depuração de mirtazapina diminuiu cerca de 30% e 50%, respectivamente, em comparação com indivíduos normais. A concentração plasmática média da mirtazapina aumentou cerca de 55% e 115%, respectivamente. Não foram encontradas diferenças significativas em pacientes com insuficiência renal leve (depuração de creatinina ≥ 40 mL/min e < 80 mL/min) em comparação com o grupo controle.

- doenças cardíacas, tais como distúrbios da condução, *angina pectoris* e infarto do miocárdio recente, nas quais devem ser tomadas precauções habituais e os medicamentos concomitantes devem ser administrados com cautela.

- hipotensão arterial

- diabetes melito: Em pacientes com diabetes, os antidepressivos podem alterar o controle glicêmico. A dose de insulina e/ou de hipoglicemiantes orais pode necessitar de ajuste e é recomendada monitoração rigorosa.

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

- A piora de sintomas psicóticos pode ocorrer quando antidepressivos são administrados a pacientes com esquizofrenia ou outros transtornos psicóticos; as ideias paranoides podem ser intensificadas.

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

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

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

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

- O efeito de mirtazapina sobre o intervalo QTc foi avaliado em um estudo clínico, randomizado, controlado por placebo e moxifloxacino envolvendo 54 voluntários saudáveis, usando análise de resposta à exposição. Este estudo revelou que ambas as doses 45 mg (terapêutica) e 75 mg (supraterapêutica) de mirtazapina não afetam o intervalo QTc em uma extensão clinicamente significativa. Durante o uso pós-comercialização de mirtazapina, casos de prolongamento do intervalo QT, *Torsades de Pointes*, taquicardia ventricular e morte súbita foram relatados. A maioria dos relatos ocorreu em associação à superdose ou em pacientes com outros fatores de risco para prolongamento do intervalo QT, incluindo uso concomitante de

medicamentos que prolongam o intervalo QTc (vide itens INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS e SUPERDOSE). Devem ser tomadas precauções quando MENELAT[®] ODT é prescrito para pacientes com doença cardiovascular conhecida ou história familiar de prolongamento do intervalo QT e em uso concomitante com outros medicamentos que se supõe prolongarem o intervalo QTc.

Hiponatremia

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

Síndrome serotoninica

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

Pacientes idosos

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

Aspartamo

MENELAT[®] ODT contém aspartamo, uma fonte de fenilalanina. Cada comprimido de 15 mg, 30 mg e 45 mg de mirtazapina corresponde a 1,7 mg, 3,4 mg e 5,1 mg de fenilalanina, respectivamente. Ele pode ser perigoso para pacientes com fenilcetonúria.

Atenção fenilcetonúricos: contém fenilalanina.

Efeitos sobre a habilidade de dirigir e operar máquinas:

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

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

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

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

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

Categoria de risco na gravidez: C

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Interações farmacodinâmicas

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

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

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

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

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

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

Interações farmacocinéticas

A carbamazepina e a fenitoína, que são indutores da CYP3A4, aumentaram a depuração da mirtazapina cerca de duas vezes, resultando em uma redução nas concentrações plasmáticas médias da mirtazapina de 60% e 45%, respectivamente. Quando a carbamazepina ou qualquer outro indutor do metabolismo hepático (tal como a rifampicina) for adicionado ao tratamento com mirtazapina, a dose desta pode precisar ser aumentada. Se o tratamento com tal medicamento for descontinuado, poderá ser necessário reduzir a dose de mirtazapina.

- A administração concomitante do potente inibidor da CYP3A4, cetoconazol, aumentou os níveis plasmáticos de pico e a AUC da mirtazapina em aproximadamente 40% e 50%, respectivamente.

- Quando a cimetidina (fraco inibidor da CYP1A2, CYP2D6 e CYP3A4) for administrada com a mirtazapina, a concentração plasmática média da mirtazapina pode aumentar mais de 50%. Recomenda-se cautela e a dose poderá precisar ser reduzida ao administrar mirtazapina com potentes inibidores da CYP3A4, inibidores da HIV protease, antifúngicos azoles, eritromicina, cimetidina ou nefazodona.

- Os estudos sobre interações não indicaram nenhum efeito farmacocinético relevante com o tratamento concomitante da mirtazapina com paroxetina, amitriptilina, risperidona ou lítio.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Conservar em temperatura ambiente (15 a 30°C). Proteger da luz e umidade. Desde que respeitados os cuidados de armazenamento, o medicamento apresenta uma validade de 24 meses a contar da data de sua fabricação.

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

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

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

MENELAT® ODT 15 mg: Os comprimidos de MENELAT® ODT 15 mg são brancos, redondos, gravados com '36' em um lado e 'A' no outro lado com uma borda circular em relevo.

MENELAT® ODT 30 mg: Os comprimidos de MENELAT® ODT 30 mg são brancos, redondos, gravados com '37' em um lado e 'A' no outro lado com uma borda circular em relevo.

MENELAT® ODT 45 mg: Os comprimidos de MENELAT® ODT 45 mg são brancos, redondos, gravados com '38' em um lado e 'A' no outro lado com uma borda circular em relevo.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Adultos

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

Idosos

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

Crianças e adolescentes menores de 18 anos de idade

MENELAT® ODT não deve ser utilizado no tratamento de crianças e adolescentes menores de 18 anos (vide item ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES), uma vez que a eficácia não foi demonstrada em dois estudos clínicos de curto prazo (vide item CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS) e devido a questões de segurança (vide itens ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES, REAÇÕES ADVERSAS e CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS).

Insuficiência renal

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

Insuficiência hepática

A depuração da mirtazapina pode ser reduzida em pacientes com insuficiência hepática. Isso deve ser considerado ao prescrever MENELAT® ODT para pacientes dessa categoria,

particularmente com insuficiência hepática grave, uma vez que estes não foram estudados (vide item ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES).

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

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

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

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

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

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

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

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

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

Tabela 1. Reações adversas de mirtazapina

Classe de órgãos e sistemas	Muito comum (≥ 1/10)	Comum (≥ 1/100 a < 1/10)	Incomum (≥ 1/1000 a < 1/100)	Rara (≥ 1/10000 a < 1/1000)	Frequência não conhecida
Distúrbios do sangue e do sistema linfático					<ul style="list-style-type: none"> ▪ Depressão da medula óssea (granulocitopenia, agranulocitose, anemia aplástica e trombocitopenia)

Classe de órgãos e sistemas	Muito comum (≥ 1/10)	Comum (≥ 1/100 a < 1/10)	Incomum (≥ 1/1000 a < 1/100)	Rara (≥ 1/10000 a < 1/1000)	Frequência não conhecida
					<ul style="list-style-type: none"> Eosinofilia Hiperprolactinemia (e sintomas relacionados, como galactorréia e ginecomastia)
Distúrbios endócrinos					
Distúrbios do metabolismo e nutrição	<ul style="list-style-type: none"> Aumento do peso¹ Aumento de apetite¹ 				<ul style="list-style-type: none"> Hiponatremia
Distúrbios psiquiátricos		<ul style="list-style-type: none"> Sonhos anormais Confusão Ansiedade^{2,5} Insônia^{3,5} 	<ul style="list-style-type: none"> Pesadelos² Mania Agitação² Alucinações Inquietação psicomotora (incl. acatisia, hipercinesia) 	<ul style="list-style-type: none"> Agressão 	<ul style="list-style-type: none"> Ideação suicida⁶ Comportamento suicida⁶ Sonambulismo
Distúrbios do sistema nervoso	<ul style="list-style-type: none"> Sonolência^{1,4} Sedação^{1,4} Cefaleia² 	<ul style="list-style-type: none"> Letargia¹ Tontura Tremor Amnésia 	<ul style="list-style-type: none"> Parestesia² Pernas inquietas Síncope 	<ul style="list-style-type: none"> Mioclonia 	<ul style="list-style-type: none"> Convulsões (crises) Síndrome serotoninica Parestesia oral Disartria
Distúrbios vasculares		<ul style="list-style-type: none"> Hipotensão ortostática 	<ul style="list-style-type: none"> Hipotensão² 		
Distúrbios gastrintestinais	<ul style="list-style-type: none"> Boca seca 	<ul style="list-style-type: none"> Náusea³ Diarreia² Vômito² Constipação¹ 	<ul style="list-style-type: none"> Hipoestesia oral 	<ul style="list-style-type: none"> Pancreatite 	<ul style="list-style-type: none"> Edema bucal Salivação aumentada
Distúrbios hepatobiliares				<ul style="list-style-type: none"> Elevações nas atividades da transamina se sérica 	
Distúrbios da pele e tecido subcutâneo		<ul style="list-style-type: none"> Exantema² 			<ul style="list-style-type: none"> Síndrome de Stevens-Johnson Dermatite bolhosa Eritema multiforme Necrólise epidérmica tóxica Reação medicamentosa com eosinofilia e sintomas sistêmicos (DRESS)
Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo		<ul style="list-style-type: none"> Artralgia Mialgia Dor lombar¹ 			<ul style="list-style-type: none"> Rabdomiólise⁷
Distúrbios renais e urinários					<ul style="list-style-type: none"> Retenção urinária
Distúrbios do sistema reprodutivo e distúrbios da mama					<ul style="list-style-type: none"> Priapismo
Distúrbios gerais e condições no local		<ul style="list-style-type: none"> Edema periférico¹ 			<ul style="list-style-type: none"> Edema generalizado

Classe de órgãos e sistemas	Muito comum (≥ 1/10)	Comum (≥ 1/100 a < 1/10)	Incomum (≥ 1/1000 a < 1/100)	Rara (≥ 1/10000 a < 1/1000)	Frequência não conhecida
de administração		▪ Fadiga			▪ Edema localizado
Investigações					▪ Aumento da creatina quinase

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

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

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

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

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

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

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

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

População Pediátrica

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

Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificação de Eventos Adversos a Medicamentos - VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

A experiência atual referente à superdose com mirtazapina isoladamente indica que os sintomas geralmente são leves. Foi relatada depressão do sistema nervoso central com desorientação e sedação prolongada, juntamente com taquicardia e leve hipertensão ou hipotensão. Entretanto, existe a possibilidade de evolução mais grave (incluindo casos fatais) com doses muito mais elevadas do que a dose terapêutica, especialmente em superdoses múltiplas. Nesses casos, o prolongamento do intervalo QT e *Torsade de Pointes* também foram relatados.

Casos de superdose devem receber tratamento sintomático apropriado e de suporte para as funções vitais. Deve ser realizado monitoramento por ECG. Também, deve-se considerar a administração de carvão ativado ou lavagem gástrica.

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

III- DIZERES LEGAIS

MS - 1.0525.0081

Farmacêutica Responsável: Dra. Ana Carolina P. Forti – CRF-SP n° 47.244

Fabricado por:

Aurobindo Pharma Limited

Hyderabad, Telangana State – Índia

Importado por:
Torrent do Brasil Ltda.
Av. Tamboré, 1180 - Módulos A3, A4, A5 e A6
Barueri - SP
CNPJ 33.078.528/0001-32

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

Esta bula foi aprovada em 10/02/2022.

SAC: 0800.7708818



BU-04

Anexo B
Histórico de alteração para a bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº expediente	Assunto	Data do expediente	Nº expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
16/09/2022	Versão atual	10450 - SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula - publicação no Bulário RDC 60/12	-	-	-	-	- Onde como e por quanto tempo posso guardar este medicamento? - Cuidados de armazenamento do medicamento	VP e VPS	15mg: com 6 e 30 comprimidos orodispersíveis 30 mg: com 30 comprimidos orodispersíveis 45mg: com 30 comprimidos orodispersíveis
12/05/2022	2716996/22-9	10450 - SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula - publicação no Bulário RDC 60/12	18/01/2022	229368/22-1	AE - Alteração - medicamentos e insumos farmacêuticos - importadora- endereço matriz	10/02/2022	- Dizeres legais	VP e VPS	15mg: com 6 e 30 comprimidos orodispersíveis 30 mg: com 30 comprimidos orodispersíveis 45mg: com 30 comprimidos orodispersíveis
30/04/2021	1656960/21-1	10450 - SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	-	-	-	-	- Reações Adversas	VPS	15mg: com 6 e 30 comprimidos orodispersíveis 30 mg: com 30 comprimidos orodispersíveis 45mg: com 30 comprimidos orodispersíveis
15/09/2020	3137368/20-2	10450 - SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	-	-	-	-	- Quais os males que esse medicamento pode me causar? - Reações Adversas	VP e VPS	15mg: com 6 e 30 comprimidos orodispersíveis 30 mg: com 30 comprimidos

									orodispersíveis 45mg: com 30 comprimidos orodispersíveis
15/09/2020	3136066/20-1	10756 - SIMILAR - Notificação de alteração de texto de bula para adequação a intercambialidade	15/10/2019	2494405/19-0	10490 - SIMILAR - Registro de Produto - CLONE	20/01/2020	Inclusão da frase de intercambialidade no bulário eletrônico da Anvisa.	VP e VPS	15mg: com 6 e 30 comprimidos orodispersíveis 30 mg: com 30 comprimidos orodispersíveis 45mg: com 30 comprimidos orodispersíveis
15/09/2020	3135850/20-1	Inclusão inicial de texto de bula – RDC 60/12	15/10/2019	2494405/19-0	10490 - SIMILAR - Registro de Produto - CLONE	20/01/2020	Inclusão de bula no bulário eletrônico da Anvisa.	VP e VPS	15mg: com 6 e 30 comprimidos orodispersíveis 30 mg: com 30 comprimidos orodispersíveis 45mg: com 30 comprimidos orodispersíveis