

## **RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO**

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

Mirtazapina Psidep 15 mg comprimidos revestidos  
Mirtazapina Psidep 30 mg comprimidos revestidos

### **2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

Cada comprimido revestido de Mirtazapina Psidep 15 mg contém 15 mg de mirtazapina.

Cada comprimido revestido de Mirtazapina Psidep 30 mg contém 30 mg de mirtazapina.

Excipientes:

Lactose mono-hidratada – Cada comprimido revestido contém 113,33 mg e 226,66 mg nas dosagens de 15 mg e 30 mg, respetivamente.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

### **3. FORMA FARMACÊUTICA**

Comprimido revestido (comprimido)

Mirtazapina Psidep 15 mg – comprimido revestido, redondo, de cor amarela, e com ranhura central numa das faces.

Mirtazapina Psidep 30 mg – comprimido revestido, redondo, de cor salmão, e com ranhura central numa das faces.

A ranhura do comprimido destina-se unicamente a facilitar a sua divisão, de modo a ajudar a deglutição, e não a divisão em doses iguais.

### **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 de a 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*

Mirtazapina Psidep 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 Mirtazapina Psidep a este grupo de doentes (ver secção 4.4).

### *Compromisso hepático*

A depuração da mirtazapina pode estar diminuída em doentes com compromisso hepático. Este facto deve ser tido em consideração quando se prescreve Mirtazapina Psidep 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. Mirtazapina Psidep 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 Contraindicações**

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

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

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

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

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

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

A depressão está associada ao aumento do risco de ideação suicida, 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 de Mirtazapina Psidep.

#### Depressão da medula óssea

Têm sido referidos casos de depressão da medula óssea, geralmente sob a forma de granulocitopenia ou agranulocitose, durante o tratamento com Mirtazapina Psidep. Nos estudos clínicos com Mirtazapina Psidep, a agranulocitose reversível tem sido referida como uma ocorrência rara. No período pós-comercialização de Mirtazapina Psidep, foram notificados casos muito raros de agranulocitose, na maioria reversíveis mas em alguns casos fatais. A maioria dos casos fatais é relativa a doentes com idade superior a 65 anos. O médico deverá estar em alerta para sintomas tais como febre, dores de garganta, estomatite ou outros sinais de infeção; quando algum destes sintomas ocorrer, o tratamento deverá ser suspenso e deve realizar-se um hemograma completo.

#### Icterícia

O tratamento deverá ser descontinuado se ocorrer icterícia.

#### Condições que requerem supervisão

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

- epilepsia e síndrome orgânica cerebral: embora a experiência clínica indique que raramente ocorrem convulsões epiléticas durante o tratamento com mirtazapina, assim como com outros antidepressivos, o tratamento com Mirtazapina Psidep deverá ser iniciado com cautela em doentes com história de convulsões. O tratamento deverá ser descontinuado em qualquer doente que desenvolva convulsões ou quando ocorra um aumento na frequência das convulsões.
- Compromisso hepático: após uma dose oral única de 15 mg de mirtazapina, a depuração desta está diminuída em 35%, aproximadamente, em doentes com compromisso hepático ligeiro a moderado comparativamente a indivíduos com a função hepática normal. A concentração plasmática média de mirtazapina está aumentada em cerca de 55%.
- Compromisso renal: após uma dose oral única de 15 mg de mirtazapina, a depuração da mirtazapina está diminuída em cerca de 30% e 50%, respetivamente, em doentes com compromisso renal moderado (depuração da creatinina < 40 ml/min) e grave (depuração da creatinina  $\leq$  10 ml/min), comparativamente a indivíduos normais. A concentração plasmática média da mirtazapina aumentou em cerca de 55% e 115%, respetivamente. Não foram encontradas diferenças significativas em doentes com compromisso renal ligeiro (depuração da creatinina < 80 ml/min) comparativamente ao grupo controlo.
- Doenças cardíacas, tais como perturbações da condução, angina de peito e enfarte do miocárdio recente, onde devem ser tomadas as precauções habituais e os medicamentos concomitantes administrados cuidadosamente.
- Hipotensão.

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

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

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

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

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

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

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

#### 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 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 Mirtazapina Psidep (ver secção 4.8).

### Idosos

Os doentes idosos são frequentemente mais sensíveis, especialmente no que diz respeito aos efeitos indesejáveis dos antidepressivos. Durante a investigação clínica com Mirtazapina Psidep, 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 má absorção 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 coadministração de outras substâncias ativas serotoninérgicas (L-triptofano, triptanos, tramadol, linezolida, ISRS, venlafaxina, lítio e preparações à base de erva de S. João - *Hypericum perforatum* (Hipericão)) 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 ativas são administradas em combinação com a mirtazapina.

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

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

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

#### Interações farmacocinéticas

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

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

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

Devem ser tomadas medidas de precaução e a dose pode ser diminuída quando se coadministra 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 Fertilidade, 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 Mirtazapina Psidep for utilizado até ao nascimento ou até perto deste é recomendada a monitorização pós-natal do recém-nascido para considerar possíveis efeitos de descontinuação.

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

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 Mirtazapina Psidep deve ser tomada tendo em consideração o benefício do aleitamento para o lactente e o benefício da terapêutica com Mirtazapina Psidep para a mulher.

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

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

#### **4.8 Efeitos indesejáveis**

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

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

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

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



Tabela 1. Reações adversas de Mirtazapina Psidep

Classes de sistemas de órgãos	Muito frequentes ( $\geq 1/10$ )	Frequentes ( $\geq 1/100$ a $< 1/10$ )	Pouco frequentes ( $\geq 1/1000$ a $< 1/100$ )	Raros ( $\geq 1/10000$ a $< 1/1000$ )	Frequência desconhecida
Exames complementares de diagnóstico	Aumento de peso <sup>1</sup>				
Doenças do sangue e do sistema linfático					Depressão da medula óssea (granulocitopenia, agranulocitose, anemia aplásica e trombocitopenia) Eosinofilia
Doenças do sistema nervoso	Sonolência <sup>1,4</sup> Sedação <sup>1,4</sup> Cefaleias <sup>2</sup>	Letargia <sup>1</sup> Tonturas Tremores	Parestesia <sup>2</sup> Pernas cansadas Síncope	Mioclonias	Convulsões (insultos) Síndrome serotoninérgica Parestesia oral
Doenças gastrointestinais	Xerostomia	Náuseas <sup>3</sup> Diarreia <sup>2</sup> Vômitos <sup>2</sup>	Hipoestesia oral		Edema da boca
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos		Exantema <sup>2</sup>			
Afeções músculoqueléticas e dos tecidos conjuntivos		Artralgia Mialgia Lombalgia <sup>1</sup>			
Doenças do metabolismo e da nutrição	Aumento do apetite				Hiponatremia

Vasculopatias		Hipotensão ortostática	Hipotensão <sup>2</sup>		
Perturbações gerais e alterações no local de administração		Edema periférico <sup>1</sup> Fadiga			
Afeções hepatobiliares				Elevação das transaminases séricas	
Perturbações do foro psiquiátrico		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>
Doenças endócrinas					Secreção inapropriada de hormona

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

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

3 Nos ensaios clínicos estes eventos ocorreram uma frequência estatisticamente significativa maior durante o tratamento com placebo do que com Mirtazapina Psidep.

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

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

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

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

notificados efeitos adversos associados a Mirtazapina Psidep com uma frequência maior estatisticamente significativa em comparação com o placebo).

#### **4.9 Sobredosagem**

A experiência atual referente à sobredosagem com apenas Mirtazapina Psidep 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 ativado e a lavagem gástrica deve também ser considerada.

### **5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS**

#### **5.1 Propriedades farmacodinâmicas**

Grupo farmacoterapêutico: 2.9.3 – Sistema Nervoso Central. Psicofármacos. Antidepressores.

Código ATC: N06AX11

A mirtazapina é um antagonista alfa2 pré-sináptico ativo a nível central, que aumenta a neurotransmissão noradrenérgica e serotoninérgica. O aumento da neurotransmissão serotoninérgica é especificamente mediado pelos recetores 5-HT1, uma vez que os recetores 5-HT2 e 5-HT3 são bloqueados pela mirtazapina. Ambos os enantiómeros da mirtazapina contribuem, presumivelmente, para a atividade antidepressiva, o enantiómero S(+) através do bloqueio dos recetores alfa2 e 5-HT2 e o enantiómero R(-) através do bloqueio dos recetores 5-HT3.

A atividade antagonista nos recetores histamínicos H1 da mirtazapina está associada às suas propriedades sedativas. Praticamente não possui atividade anticolinérgica e, em doses terapêuticas, não tem praticamente efeito sobre o sistema cardiovascular.

#### **5.2 Propriedades farmacocinéticas**

Após administração oral de Mirtazapina Psidep, a substância ativa 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-hidroxilado da mirtazapina, enquanto o CYP3A4 é considerado o responsável pela formação dos metabolitos N-desmetilado e N-óxido. O metabolito desmetilado é farmacologicamente ativo e parece ter o mesmo perfil farmacocinético do composto de origem. 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 detetados num estudo de carcinogenicidade em ratos e as neoplasias hepatocelulares detetadas num estudo de carcinogenicidade em murganhos são considerados como sendo específicos destas espécies e respostas não genotóxicas associadas ao tratamento a longo prazo com doses elevadas de indutores dos enzimas hepáticos.

## **6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS**

### **6.1 Lista dos excipientes**

Mirtazapina Psidep 15 mg Comprimidos revestidos

Núcleo: amido de milho, estearato de magnésio, lactose mono-hidratada, povidona e sílica coloidal anidra.

Revestimento: hipromelose, dióxido de titânio (E171), macrogol 400, macrogol 6000 e óxido de ferro amarelo (E172).

Mirtazapina Psidep 30 mg Comprimidos revestidos

Núcleo: amido de milho, estearato de magnésio, lactose mono-hidratada, povidona e sílica coloidal anidra.

Revestimento: hipromelose, dióxido de titânio (E171), macrogol 400, macrogol 6000, óxido de ferro amarelo (E172) e óxido de ferro vermelho (E172).

## **6.2 Incompatibilidades**

Não aplicável.

## **6.3 Prazo de validade**

3 anos.

## **6.4 Precauções especiais de conservação**

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

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

Blisters de PVC/PVDC/Alumínio, acondicionados em embalagens de cartolina.

Embalagens de 14, 20, 28, 30, 50, 56, 100 e 200 comprimidos revestidos.

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**

Laboratórios Atral, S.A.  
Rua da Estação, n.º 42  
Vala do Carregado  
2600-726 Castanheira do Ribatejo – Portugal  
Tel.: 263 856 800  
Fax: 263 855 020  
e-mail: [info@atralcipan.pt](mailto:info@atralcipan.pt)

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

N.º de registo: 5204193 - 14 comprimidos revestidos, 15 mg, blister de PVC/PVDC/Alumínio.

N.º de registo: 5204391 - 20 comprimidos revestidos, 15 mg, blister de PVC/PVDC/Alumínio.

N.º de registo: 5204292 - 28 comprimidos revestidos, 15 mg, blister de PVC/PVDC/Alumínio.

N.º de registo: 5204490 - 30 comprimidos revestidos, 15 mg, blister de PVC/PVDC/Alumínio.  
N.º de registo: 5204599 - 50 comprimidos revestidos, 15 mg, blister de PVC/PVDC/Alumínio.  
N.º de registo: 5850193 - 56 comprimidos revestidos, 15 mg, blister de PVC/PVDC/Alumínio.  
N.º de registo: 5204698 - 100 comprimidos revestidos, 15 mg, blister de PVC/PVDC/Alumínio.  
N.º de registo: 5204797 - 200 comprimidos revestidos, 15 mg, blister de PVC/PVDC/Alumínio.

N.º de registo: 4746194 - 14 comprimidos revestidos, 30 mg, blister de PVC/PVDC/Alumínio.  
N.º de registo: 4745790 - 20 comprimidos revestidos, 30 mg, blister de PVC/PVDC/Alumínio.  
N.º de registo: 4745899 - 28 comprimidos revestidos, 30 mg, blister de PVC/PVDC/Alumínio.  
N.º de registo: 4745998 - 30 comprimidos revestidos, 30 mg, blister de PVC/PVDC/Alumínio.  
N.º de registo: 4746095 - 50 comprimidos revestidos, 30 mg, blister de PVC/PVDC/Alumínio.  
N.º de registo: 5879390 - 56 comprimidos revestidos, 30 mg, blister de PVC/PVDC/Alumínio.  
N.º de registo: 4746293 - 100 comprimidos revestidos, 30 mg, blister de PVC/PVDC/Alumínio.  
N.º de registo: 4746392 - 200 comprimidos revestidos, 30 mg, blister de PVC/PVDC/Alumínio.

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

Mirtazapina Psidep 15 mg Comprimidos revestidos  
Data da primeira autorização: 28 de setembro de 2004

Mirtazapina Psidep 30 mg Comprimidos revestidos  
Data da primeira autorização: 4 de agosto de 2003

## **10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**