

MODELO DE TEXTO DE BULA

Remeron SolTab® mirtazapina

Forma farmacêutica e apresentação

Comprimidos orodispersíveis.

Remeron SolTab 15, 30 ou 45 mg - Cartucho com 30 comprimidos.

USO ADULTO

Composição

Cada comprimido contém:

mirtazapina (como mirtazapina revestida).....15, 30 ou 45 mg

Excipientes (hipromelose, povidona, esferas de açúcar, copolímero aminoalquil metacrilato E, aspartamo, ácido cítrico, crospovidona, estearato de magnésio, manitol, celulose microcristalina, flavorizante natural e artificial de laranja, bicarbonato de sódio).....q.s.p. 1 comprimido

INFORMAÇÃO PARA O PACIENTE

Ação esperada do medicamento

Alívio do humor depressivo causado pela depressão.

Cuidados de armazenamento e data de validade

Remeron SolTab deve ser conservado em sua embalagem original em temperatura ambiente (entre 15 e 30° C), protegido da luz e da umidade.

Utilize o medicamento imediatamente após a abertura da embalagem individual.

Nº de lote, data de fabricação (F) e data de validade (V) estão indicados na embalagem externa do produto. Não use medicamento com prazo de validade vencido, pois o seu efeito pode não ser o desejado.

Gravidez e lactação

Informe seu médico a ocorrência de gravidez na vigência do tratamento ou após o seu término.

Informe seu médico se estiver amamentando. Remeron SolTab não é recomendado durante a lactação.

Cuidados de administração

Siga a orientação do seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento, mesmo notando melhora dos sintomas, que pode ocorrer em 1 a 4 semanas.

Depois de posicionado sobre a língua, Remeron SolTab desintegra em segundos, podendo ser engolido com ou sem água.

Se você tomar mais Remeron SolTab do que deveria consulte seu médico imediatamente.

Interrupção do tratamento

Não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico.

A interrupção repentina do tratamento de longo prazo com Remeron SolTab pode causar sonolência e náusea.

Reações adversas

Informe seu médico sobre o aparecimento de reações desagradáveis, especialmente se forem intensas ou persistentes.

Reações adversas mais comuns: aumento do apetite, ganho de peso, sonolência e tontura.

Remeron SolTab pode causar diminuição dos glóbulos brancos do sangue, resultando em redução da resistência do organismo a infecções. Se você tiver febre, calafrios, dor de garganta, feridas na membrana mucosa, ou outros sinais de infecção informe seu médico. Deve ser dada atenção especial a queixas que indiquem gripe ou outros sintomas que possam sugerir a presença de infecção.

Raramente, durante a fase inicial do tratamento, alguns pacientes podem apresentar tendências ao suicídio. Comunique imediatamente seu médico caso isto ocorra.

Em alguns pacientes pode ocorrer agitação, piora da depressão, irritabilidade ou algum tipo de comportamento anormal durante o tratamento com antidepressivos, inclusive Remeron SolTab, especialmente no início do tratamento ou quando há alteração (aumento ou diminuição) de dose. Caso você ou sua família notem o aparecimento de qualquer um destes sintomas, avise seu médico imediatamente. Os cuidadores de pacientes em tratamento para depressão também devem estar atentos para o aparecimento destes sintomas e comunicar ao médico sua ocorrência.

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

Ingestão concomitante com outras substâncias

Informe seu médico sobre qualquer medicamento que esteja usando, antes do início ou durante o tratamento. Não ingira bebidas alcoólicas durante o tratamento.

Contra-indicações e Precauções

Remeron SolTab é contra-indicado em pacientes alérgicos a qualquer componente da fórmula. O médico deve ser informado se você tiver:

- convulsões;
- problemas de fígado;
- problemas de rim ou de coração;
- pressão baixa;
- história de mania/ hipomania.

Remeron SolTab contém aspartame, uma fonte de fenilalanina, o que pode ser prejudicial para pacientes com fenilcetonúria.

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

Não é recomendado o uso de Remeron SolTab em crianças.

NÃO TOME REMÉDIO SEM O CONHECIMENTO DO SEU MÉDICO; PODE SER PERIGOSO PARA SUA SAÚDE.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS

Propriedades farmacodinâmicas

O mecanismo de ação de Remeron SolTab, como os outros antidepressivos, é desconhecido. Dados compilados em estudos pré-clínicos sugerem que a mirtazapina aumenta a atividade noradrenérgica e serotoninérgica central. Estes estudos demonstraram que a mirtazapina age como antagonista nos autorreceptores e heterorreceptores inibidores centrais pré-sinápticos α_2 adrenérgicos, uma ação que pressupõe resultar em um aumento da atividade noradrenérgica e serotoninérgica central.

A mirtazapina é um potente antagonista dos receptores 5-HT₂ e 5HT₃ e não apresenta afinidade significativa pelos receptores 5-HT_{1A} e 5-HT_{1B}.

A mirtazapina é um potente antagonista dos receptores de histamina (H₁), propriedade esta que pode explicar seu elevado efeito sedativo.

A mirtazapina é um antagonista α_1 adrenérgico periférico moderado, uma propriedade que pode explicar a hipotensão ortostática ocasional relatada em associação ao seu uso.

A mirtazapina é um antagonista moderado dos receptores muscarínicos, propriedade esta que pode explicar a incidência relativamente baixa de efeitos colaterais anticolinérgicos associados ao seu uso.

Propriedades farmacocinéticas

Remeron SolTab é rápida e completamente absorvido após administração oral e apresenta meia-vida de cerca de 20-40 horas. Os picos de concentração plasmática são atingidos cerca de 2 horas após administração oral de uma dose.

A presença de alimentos no estômago tem efeito mínimo tanto na taxa como na extensão da absorção e não requer ajuste da dose. Remeron SolTab é bioequivalente a Remeron comprimidos.

A mirtazapina é amplamente metabolizada após administração oral. As principais vias de biotransformação são desmetilação e hidroxilação seguido por conjugação de glucuronídeos. Dados *in vitro* de microsomos do fígado humano indicaram que o citocromo 2D6 e 1A2 estão envolvidos na formação do metabólito 8-hidróxi da mirtazapina, enquanto que o citocromo 3A é considerado como responsável pela formação dos metabólitos N-dimetil e N-óxido. A mirtazapina apresenta biodisponibilidade absoluta de aproximadamente 50%. É eliminada predominantemente pela urina (75%) com 15% nas fezes. Diversos metabólitos não conjugados possuem atividade farmacológica, mas estão presentes no plasma em níveis muito baixos. O enantiômero (-) apresenta meia-vida de eliminação aproximadamente duas vezes mais longa que o enantiômero (+) e portanto, atinge níveis plasmáticos aproximadamente três vezes mais altos que o enantiômero (+).

Os níveis plasmáticos estão linearmente relacionados à dose, em uma faixa de dosagem de 15 a 80 mg. A meia-vida média de eliminação da mirtazapina após administração oral varia de aproximadamente 20-40 horas através de sub-grupos etários e de sexo, com as mulheres de todas as idades demonstrando meias-vidas de eliminação significativamente mais longas que os homens (meia-vida média de 37 horas para mulheres contra 26 horas para os homens). Os níveis de equilíbrio plasmático da mirtazapina são atingidos em 5 dias, com cerca de 50% de acumulação (índice de acumulação = 1,5).

A ligação da mirtazapina com proteínas plasmáticas é de aproximadamente 85% sobre uma faixa de concentração de 0,01 a 10 µg/mL.

Populações especiais

Idosos

Após a administração oral de 20 mg/dia por 7 dias de Remeron comprimidos a indivíduos de diferentes idades (faixa de 25-74), o *clearance* oral da mirtazapina foi reduzido nos indivíduos idosos em comparação com os indivíduos jovens. As diferenças foram mais acentuadas nos homens. O *clearance* nos homens idosos foi 40% mais baixo que nos homens jovens, enquanto que o *clearance* em mulheres idosas foi apenas 10% mais baixo que em mulheres jovens. Recomenda-se cautela na administração de Remeron SolTab a pacientes idosos (ver Precauções e advertências e Posologia e modo de usar).

Crianças

A segurança e a eficácia do uso da mirtazapina em crianças não foi estabelecida. Foram conduzidos dois estudos controlados com placebo em 258 pacientes pediátricos com depressão e os dados obtidos não foram suficientes para justificar a indicação para uso em pacientes pediátricos. Caso seja considerado o uso de Remeron SolTab em crianças ou adolescentes deve-se avaliar o risco/ benefício.

Em um estudo pediátrico de 8 semanas com doses entre 15 - 45 mg/dia, 49% dos pacientes tratados com Remeron apresentaram um ganho de peso de, pelo menos, 7% comparados a

5,7% dos pacientes tratados com placebo. O aumento médio de peso foi de 4 kg (DP 2 kg) para pacientes tratados com Remeron versus 1 kg (DP 2 kg) para pacientes tratados com placebo.

Sexo

A meia-vida de eliminação média da mirtazapina após administração oral varia de 20-40 horas através de sub-grupos etários e de sexo, com mulheres de todas as idades demonstrando meias-vidas de eliminação significativamente mais longas do que em homens (meia-vida de 37 horas para mulheres contra meia-vida de 26 horas para homens) (ver Propriedades farmacocinéticas).

Raça

Não foram realizados estudos para avaliar o efeito da raça sobre a farmacocinética de Remeron SolTab.

Insuficiência renal

A distribuição da mirtazapina foi estudada em pacientes com diversos graus de função renal. A eliminação da mirtazapina está correlacionada com o *clearance* da creatinina. O *clearance* corporal total da creatinina foi reduzido em aproximadamente 30% em pacientes com diminuição moderada da função renal ($\text{Clcr} = 11\text{-}39 \text{ mL/min/1,73 m}^2$) e em aproximadamente 50% em pacientes com diminuição grave da função renal ($\text{Clcr} = < 10 \text{ mL/min/1,73 m}^2$), quando comparado com indivíduos normais. Recomenda-se cautela na administração de Remeron SolTab a pacientes com a função renal comprometida (ver Precauções e advertências e Posologia e modo de usar).

Insuficiência hepática

Após administração oral de uma dose única de 15 mg de Remeron, o *clearance* oral da mirtazapina foi reduzido em 30% nos pacientes com função hepática diminuída, quando comparado com pacientes com a função hepática normal. Recomenda-se cautela na administração de Remeron SolTab a pacientes com a função hepática comprometida (ver Precauções e advertências e Posologia e modo de usar).

Estudos clínicos demonstrando eficácia

A eficácia de Remeron comprimidos para o tratamento da depressão foi estabelecida em quatro estudos controlados com placebo com duração de 6 semanas em pacientes ambulatoriais adultos satisfazendo o critério DSM-III para depressão maior. Os pacientes foram titulados com mirtazapina em uma faixa de dosagem de 5 mg até 35 mg/dia. De forma geral, estes estudos demonstraram que a mirtazapina foi superior ao placebo em pelo menos três das quatro medidas seguintes: classificação total na Escala de Avaliação da Depressão de Hamilton com 21 itens (HDRS); itens de Humor Deprimido HDRS; grau de Severidade CGI; e Escala de Avaliação da Depressão de Montgomery e Asberg (MADRS). A superioridade da mirtazapina sobre o placebo também foi constatada por determinados fatores do HDRS, incluindo fator ansiedade/ somatização e fator de distúrbio do sono. A dose média de mirtazapina para pacientes que completaram estes quatro estudos variou de 21 a 32 mg/dia. Um quinto estudo, com esquema semelhante, utilizou doses maiores (até 50 mg) diárias e também demonstrou eficácia.

O exame de sub-grupos de idade e sexo na população não revelou diferencial algum na resposta.

Em um estudo de longo prazo, pacientes atendendo aos critérios para distúrbio depressivo (DSM - IV) que haviam respondido durante um período inicial de 8 - 12 semanas de tratamento agudo com Remeron foram randomizados para prosseguir com Remeron ou placebo por até 40 semanas para observação de recaída. A resposta durante a fase aberta foi definida como tendo atingido pontuação total ≤ 8 HAM-D 17 e pontuação CGI-Melhora de 1 ou 2 em duas visitas consecutivas, com início na 6ª de 8 - 12 semanas na fase aberta do estudo. A recaída durante a fase duplo-cega foi determinada individualmente por cada investigador. Os pacientes que continuaram o tratamento com Remeron experimentaram taxas de recaída significativamente

menores ao longo das 40 semanas subseqüentes comparados àqueles que receberam placebo. Este padrão foi demonstrado tanto em homens quanto em mulheres.

Indicações

Remeron SolTab é indicado no tratamento da depressão.

A eficácia de Remeron comprimidos no tratamento da depressão foi estabelecida em estudos clínicos controlados de 6 semanas, em pacientes ambulatoriais com diagnóstico mais próximo à categoria de distúrbio depressivo maior do Manual de Diagnóstico e Estatística de Distúrbios Mentais- 3º edição (DSM-III) (ver Estudos clínicos demonstrando eficácia.)

Um episódio de depressão maior (DSM-IV) implica humor deprimido ou disfórico acentuado e relativamente persistente (quase todos os dias por pelo menos 2 semanas) que geralmente interfere na função diária e inclui pelo menos cinco dos nove sintomas a seguir: humor deprimido, perda de interesse nas atividades de rotina, alteração significativa do peso e/ou apetite, insônia ou hipersonia, agitação ou retardo psicomotor, fadiga aumentada, sentimento de culpa ou inferioridade, raciocínio lento ou dificuldade de concentração, tentativa de suicídio ou ideação suicida.

A eficácia antidepressiva de Remeron SolTab em pacientes depressivos hospitalizados não foi estudada adequadamente.

A eficácia de Remeron na manutenção da resposta em pacientes com depressão por até 40 semanas, após um tratamento de 8 - 12 semanas iniciais de estudo aberto foi demonstrada em um estudo controlado com placebo. Entretanto, o médico que decidir utilizar Remeron por períodos longos deve reavaliar periodicamente a utilidade da droga para cada paciente.

Contra-indicações

Remeron SolTab é contra-indicado em pacientes com conhecida hipersensibilidade à mirtazapina ou aos componentes da fórmula .

Precauções e advertências

Piora clínica e risco de suicídio

Pacientes com depressão, tanto adultos quanto pediátricos, podem experimentar piora da depressão e/ou aparecimento de ideação e comportamento suicida (suicidalidade) ou alterações não usuais de comportamento, estejam ou não sob medicação antidepressiva. Este risco pode persistir até que ocorra remissão significativa. Há muito tempo existe a preocupação de que os antidepressivos poderiam ter um papel na indução da piora da depressão e aparecimento da suicidalidade em certos pacientes. Em estudos de curto prazo em crianças e adolescentes com distúrbio depressivo maior (MDD) e outros distúrbios psiquiátricos, os antidepressivos aumentaram o risco de pensamentos e comportamentos suicidas (suicidalidade).

A análise combinada de estudos de curto prazo, controlados com placebo, de 9 drogas antidepressivas (SSRIs e outros) em crianças e adolescentes com depressão maior, TOC, ou outros distúrbios psiquiátricos (um total de 24 estudos envolvendo mais de 4400 pacientes) mostrou um risco maior de eventos adversos representando ideação ou comportamento suicida (suicidalidade) durante os primeiros meses de tratamento naqueles recebendo antidepressivos. O risco médio de tais eventos em pacientes recebendo antidepressivos foi de 4%, o dobro do risco de 2% com o placebo. Houve variação considerável do risco dentre as drogas, mas com uma tendência de aumento para quase todas as drogas estudadas. O risco de suicidalidade foi mais consistentemente observado nos estudos de MDD, mas também apareceram sinais de risco em alguns estudos em outros distúrbios psiquiátricos (transtorno obsessivo-compulsivo e fobia social). Não ocorreram suicídios nestes estudos. Não é sabido se o risco de suicidalidade em pacientes pediátricos também ocorre no uso por longo prazo, isto é, depois de muitos meses. Também não é sabido se o risco de suicidalidade estende-se aos adultos.

Pacientes com MDD ou depressão co-mórbida no início do tratamento de outros distúrbios psiquiátricos com antidepressivos devem ser cuidadosamente observados para piora clínica e suicidalidade, especialmente durante os primeiros meses de um ciclo de tratamento ou quando a dose for alterada, tanto para baixo quanto para cima.

Os sintomas a seguir foram relatados em pacientes adultos e pediátricos em tratamento com antidepressivos para depressão maior e outras indicações tanto psiquiátricas quanto não psiquiátricas: ansiedade; agitação; ataques de pânico; insônia; irritabilidade; hostilidade; agressividade; impulsividade; acatisia (inquietação psicomotora); hipomania e mania. Embora não tenha sido estabelecida uma ligação entre o aparecimento de tais sintomas e a piora da depressão e/ou aparecimento de impulsos suicidas, há a preocupação de que tais sintomas possam ser precursores do aparecimento da suicidalidade. Pacientes, suas famílias e seus cuidadores devem ser encorajados a avisar ao médico o aparecimento dos sintomas mencionados acima.

Deve-se considerar a troca do regime terapêutico, incluindo possível descontinuação da medicação, em pacientes cuja depressão apresente piora persistente, ou que estejam apresentando suicidalidade emergente ou sintomas que possam ser precursores de piora da depressão ou suicidalidade, especialmente se esses sintomas forem graves, aparecerem abruptamente ou não fizerem parte dos sintomas apresentados pelo paciente.

Famílias e cuidadores de pacientes em tratamento com antidepressivos devem ser orientados sobre os benefícios e riscos associados ao tratamento com Remeron SoltTab e também ser aconselhados sobre seu uso correto. Devem ainda ser alertados sobre a necessidade de monitorar os pacientes quanto ao aparecimento de agitação, irritabilidade, alterações não usuais de comportamento e outros sintomas descritos acima, bem como sobre o aparecimento de suicidalidade, especialmente durante o início do tratamento ou quando houver ajuste de dose, relatando tais sintomas imediatamente ao médico. Esse monitoramento deve incluir observação diária pelas famílias e cuidadores, uma vez que as alterações podem ser abruptas. Sintomas como estes podem estar associados a um aumento do pensamento e comportamento suicida e indicar uma necessidade de monitoramento cuidadoso e possível alteração da medicação.

Avaliação de pacientes para distúrbio bipolar

Um distúrbio bipolar pode se apresentar como um episódio de depressão maior. Embora não tenha sido estabelecido em estudos controlados, geralmente acredita-se que o tratamento de tal episódio somente com um antidepressivo possa aumentar a probabilidade da precipitação de um episódio misto/maníaco em pacientes sob risco de distúrbio bipolar. Não se sabe se algum dos sintomas anteriormente descritos representam uma conversão. Entretanto, antes de iniciar o tratamento com um antidepressivo, pacientes com sintomas de depressão devem ser adequadamente avaliados para determinar se apresentam risco para distúrbio bipolar. Tal avaliação deve incluir uma história psiquiátrica detalhada, inclusive história familiar de suicídio, distúrbio bipolar e depressão. Deve-se observar que Remeron SolTab não está aprovado para tratamento de depressão bipolar.

Agranulocitose

Em estudos clínicos pré-comercialização, dois (um com Síndrome de Sjögren) entre 2796 pacientes tratados com Remeron comprimidos desenvolveram agranulocitose [contagem absoluta de neutrófilos (ANC) $< 500/\text{mm}^3$ com sinais e sintomas associados, por ex., febre, infecção, etc.] e um terceiro paciente desenvolveu neutropenia grave (ANC $< 500/\text{mm}^3$ sem sintoma algum associado). No caso desses três pacientes, o início da neutropenia grave foi detectado nos dias 61, 9 e 14 do tratamento, respectivamente. Os três pacientes se recuperaram após a retirada de Remeron. Estes três casos representaram uma incidência grosseira de neutropenia grave (com ou sem infecção associada) de aproximadamente 1,1 por mil pacientes expostos, com um intervalo de confiança muito amplo de 95%, isto é, 2,2 casos

por 10000 a 3,1 casos por 1000. Caso um paciente desenvolva dor de garganta, febre, estomatite ou outros sinais de infecção, juntamente com baixa contagem de leucócitos, o tratamento com Remeron SolTab deve ser descontinuado e o paciente cuidadosamente monitorado. Os pacientes devem ser alertados sobre o risco de desenvolver agranulocitose e orientados a contatar seu médico se apresentarem qualquer indicação de infecção, como por exemplo febre, calafrios, dor de garganta, ulceração da membranas mucosas ou qualquer outro sinal indicativo de infecção. Deve-se dar atenção especial para quaisquer queixas de sintomas de gripe ou outros sintomas que possam sugerir infecção.

Inibidores da MAO

Em pacientes recebendo outros antidepressivos em combinação com inibidores da monoamino oxidase (iMAO) e em pacientes que descontinuaram recentemente um fármaco antidepressivo e em seguida iniciaram um iMAO, foram relatadas reações sérias e algumas vezes fatais, incluindo náusea, vômito, rubor, tontura, tremor, mioclonia, rigidez, diaforese, hipertermia, instabilidade autonômica com flutuações rápidas dos sinais vitais, convulsão, e estado mental variando da agitação ao coma. Apesar de não existirem dados em humanos pertinentes a esse tipo de interação com Remeron SolTab, não é recomendado o seu uso em combinação com iMAO, ou dentro de 14 dias do início ou interrupção da terapia com iMAO.

Sonolência

Em estudos controlados nos Estados Unidos, foi relatada sonolência em 54% dos pacientes tratados com Remeron comprimidos, comparado com 18% para o placebo e 60% para amitriptilina. Nesses estudos, a sonolência resultou em descontinuação do tratamento em 10,4% dos pacientes tratados com Remeron, comparado com 2,2% do placebo. Não ficou claro se ocorre desenvolvimento ou não de tolerância aos efeitos de sonolência causados por Remeron. Devido ao fato de Remeron potencializar efeitos significativos na diminuição de desempenho, os pacientes devem ser alertados quanto a se dedicarem a atividades que exijam estado de alerta até que tenham conseguido avaliar os efeitos do fármaco sobre o seu desempenho psicomotor.

Tontura

Em estudos nos Estados Unidos, foram relatadas tonturas em 7% dos pacientes tratados com Remeron, comparado com 3% para o placebo e 14% para amitriptilina. Não ficou claro se ocorre ou não desenvolvimento de tolerância à tontura observada em associação ao uso de Remeron.

Aumento do apetite/ ganho de peso

Em estudos controlados nos Estados Unidos, aumento do apetite foi relatado em 17% dos pacientes tratados com Remeron, comparado com 2% para o placebo e 6% para amitriptilina. Nesses mesmos estudos, ganho de peso $\geq 7\%$ da massa corpórea foi relatado em 7,5% dos pacientes tratados com mirtazapina, comparado com 0% para o placebo e 5,9% para amitriptilina. Em uma combinação de estudos pré-comercialização nos Estados Unidos, incluindo diversos pacientes em tratamento aberto de longo prazo, 8% dos pacientes recebendo Remeron descontinuaram o tratamento devido ao ganho de peso.

Colesterol/ triglicérides

Em estudos controlados nos Estados Unidos, o aumento do colesterol medido sem jejum foi $\geq 20\%$ acima do limite máximo de normalidade em 15% dos pacientes tratados com Remeron, comparado com 7% com placebo e 8% com amitriptilina. Nesses mesmos estudos, foi observado aumento ≥ 500 mg/dL do triglicérides medido sem jejum em 6% dos pacientes tratados com mirtazapina, comparado com 3% com placebo e 3% com amitriptilina.

Elevações da transaminase

Foi observado aumento clinicamente significativo de ALT (SGPT) (≥ 3 vezes acima do limite máximo da faixa normal) em 2,0% (8/424) dos pacientes expostos ao Remeron em um conjunto

de estudos controlados de curto-prazo nos Estados Unidos, comparado a 0,3% (1/328) de pacientes recebendo placebo e 2,0% (3/181) de pacientes recebendo amitriptilina. A maioria desses pacientes com ALT aumentada não desenvolveu sinais ou sintomas associados com o comprometimento da função hepática. Enquanto alguns pacientes foram descontinuados devido ao aumento de ALT, em outros casos, os níveis da enzima retornaram ao normal apesar de terem prosseguido o tratamento com Remeron. Remeron SolTab deve ser usado com precaução em pacientes com diminuição da função hepática (ver Propriedades farmacocinéticas e Posologia e modo de usar).

Ativação da mania/hipomania

Mania/ hipomania ocorreu em aproximadamente 0,2% (3/1299 pacientes) dos pacientes tratados com Remeron em estudos nos Estados Unidos. Apesar da incidência de mania/hipomania ter sido muito baixa durante o tratamento com mirtazapina, esta deve ser usada com cautela em pacientes com história de mania/hipomania.

Convulsão

Em estudos pré-comercialização, apenas um caso de convulsão foi relatado entre os 2796 pacientes dos Estados Unidos e de outros países tratados com Remeron. Entretanto, não foram realizados estudos controlados em pacientes com história de convulsão. Portanto, a mirtazapina deve ser utilizada com cautela nesses pacientes.

Uso em pacientes com doença concomitante

A experiência clínica de Remeron SolTab em pacientes com doença sistêmica concomitante é limitada. Conseqüentemente recomenda-se cautela ao administrar mirtazapina a pacientes com doenças ou condições que afetem o metabolismo ou respostas hemodinâmicas.

Remeron SolTab não foi avaliado sistematicamente ou usado em extensão apreciável em pacientes com história recente de infarto do miocárdio ou outra doença cardíaca significativa. Remeron foi associado a hipotensão ortostática significativa em estudos iniciais de farmacologia clínica com voluntários sãos. A hipotensão ortostática não foi observada com frequência em pacientes com depressão. Remeron SolTab deve ser utilizado com cautela em pacientes com doença cardíaca ou cerebrovascular conhecida, que pode ser exacerbada pela hipotensão (história de infarto do miocárdio, angina ou derrame isquêmico) e condições que predisponham o paciente à hipotensão (desidratação, hipovolemia e tratamento com medicamentos anti-hipertensivos).

O clearance da mirtazapina é reduzido em pacientes com diminuição da função renal moderada [taxa de filtração glomerular (GFR) = 11-39 mL/min/1,73 m²] e grave (GFR < 10 mL/min/1,73 m²) e também em pacientes com diminuição da função hepática. Recomenda-se cautela na administração de Remeron SolTab para estes pacientes (ver Propriedades Farmacocinéticas e Posologia e modo de usar).

Fenilcetonúricos

Os pacientes fenilcetonúricos devem ser informados que os comprimidos Remeron SolTab de 15, 30 e 45 mg contém 2,6, 5,2 e 7,8 mg de fenilalanina respectivamente.

Dependência física e psicológica

Remeron SolTab não foi sistematicamente estudado em animais ou seres humanos, quanto ao seu potencial para abuso, tolerância ou dependência física. Embora os estudos clínicos não tenham revelado tendência alguma para qualquer comportamento de busca da droga, essas observações não foram sistemáticas, não sendo assim possível prever, com base nessa experiência limitada, até que ponto uma droga que atua sobre o SNC será indevidamente usada, desviada e/ou abusada, uma vez comercializada. Em conseqüência disso, os pacientes deverão ser cuidadosamente avaliados quanto a antecedentes de abuso de drogas, sendo esses pacientes observados com cuidado quanto a sinais de mau uso ou abuso de Remeron.

SolTab (p.ex., desenvolvimento de tolerância, aumentos de dose, comportamento de procura pela droga).

Tempo de tratamento

Embora os pacientes possam perceber uma melhora após 1 - 4 semanas de tratamento, devem ser orientados a continuar com a medicação pelo tempo determinado pelo médico.

Efeitos sobre a habilidade de dirigir e operar máquinas

Remeron SolTab pode prejudicar o julgamento, o raciocínio e particularmente, as habilidades motoras, devido ao seu elevado efeito sedativo. A sonolência associada ao uso da mirtazapina pode reduzir a capacidade do paciente de dirigir veículos motorizados, operar máquinas ou realizar tarefas que requeiram estado de alerta. Portanto os pacientes devem ser alertados quanto à realização de atividades perigosas até que estejam razoavelmente seguros que a terapia com Remeron SolTab não afeta adversamente sua capacidade de se dedicar a tais tarefas.

Gravidez e lactação

Efeitos Teratogênicos – Gravidez Categoria C

Estudos reprodutivos em ratas e coelhas prenhes em doses de até 100 mg/kg e 40 mg/kg, respectivamente [20 e 17 vezes a dose máxima recomendada para seres humanos ("MRHD") em base de mg/m², respectivamente], não demonstraram evidência de efeitos teratogênicos. Em ratos, entretanto, houve um aumento nas perdas pós-implantação em matrizes tratadas com mirtazapina. Houve um aumento na morte de filhotes durante os 3 primeiros dias de lactação e uma diminuição no peso dos filhotes ao nascer. A causa dessas mortes não é conhecida. Os efeitos ocorreram com doses 20 vezes acima da dose máxima recomendada para seres humanos, mas não 3 vezes a MRHD, com base em mg/m². Não existem estudos adequados e bem controlados em mulheres grávidas. Como os estudos de reprodução animal nem sempre são preditivos da resposta humana, o fármaco somente deverá ser usado durante gravidez caso realmente necessário.

Lactantes

Não se sabe se a mirtazapina é excretada no leite humano. Devido ao fato de muitos fármacos serem excretados no leite humano, deve-se ter cautela ao administrar Remeron SolTab a mulheres que estejam amamentando.

Carcinogênese, Mutagênese, Diminuição da Fertilidade

Carcinogênese

Foram realizados estudos de carcinogenicidade com mirtazapina administrada na dieta em doses de 2, 20 e 200 mg/kg/dia a camundongos e 2, 20 e 60 mg/kg/dia a ratos. As doses mais altas usadas são aproximadamente 20 e 12 vezes a dose máxima recomendada para seres humanos ("MRHD") de 45 mg/dia com base em mg/m² em camundongos e ratos, respectivamente. Houve um aumento na incidência de adenoma hepatocelular e carcinoma em camundongos machos na dose mais alta. Em ratos, houve um aumento de adenoma hepatocelular em fêmeas, em doses média e alta e em tumores hepatocelulares e adenoma/cistadenoma folicular de tireóide e carcinoma em machos, em doses altas. Os dados sugerem que os efeitos acima poderiam ser possivelmente mediados por mecanismos não genotóxicos, a relevância dos quais para seres humanos não é conhecida. As doses usadas no estudo com camundongos podem não ter sido suficientemente altas para caracterizar totalmente o potencial carcinogênico de Remeron comprimidos.

Mutagênese

A mirtazapina não teve efeito mutagênico ou clastogênico e não induziu dano geral ao DNA, conforme foi constatado em diversos testes de genotoxicidade: teste de Ames, ensaio *in vitro*

de mutação genética em células de hamster chinês V 79, ensaio *in vitro* de troca de cromátides irmãs em linfócitos de coelho em cultura, teste *in vitro* de micro-núcleo de medula óssea em ratos e ensaio de síntese não programada de DNA em células HeLa.

Diminuição de Fertilidade

A mirtazapina foi administrada em um estudo de fertilidade em ratos, em doses de até 100 mg/kg [20 vezes acima da dose máxima recomendada para seres humanos ("MRHD") em base de mg/m²]. O acasalamento e a concepção não foram afetados pela droga, mas o ciclo estral foi perturbado em doses que foram 3 vezes ou mais superiores à MRHD, tendo ocorrido perdas de pré-implantação com 20 vezes a MRHD.

Interações medicamentosas

Como com outros fármacos, existe o potencial para interação por diversos mecanismos (por ex. farmacodinâmica, inibição ou exacerbação farmacocinética, etc) (ver Propriedades farmacocinéticas e farmacodinâmicas).

Fármacos que afetam o metabolismo hepático

O metabolismo e a farmacocinética de Remeron podem ser afetados pela inibição ou indução de enzimas que metabolizam fármacos.

Fármacos que são metabolizados por enzimas do citocromo P450 e/ou inibem estas enzimas

Diversos fármacos são metabolizados por enzimas do citocromo P450 e/ou inibem várias destas enzimas, por ex. 2D6, 1A2, 3A4, etc. Estudos *in vitro* demonstraram que a mirtazapina é substrato para muitas destas enzimas, incluindo a 2D6, 1A2 e 3A4. Embora estudos *in vitro* tenham demonstrado que a mirtazapina não é um potente inibidor de nenhuma dessas enzimas, o que indica que a mirtazapina provavelmente não apresenta efeito inibidor clinicamente significativo sobre o metabolismo de outros fármacos que são substratos para as enzimas do citocromo P450, ainda não foi formalmente estudado o uso concomitante de Remeron SolTab com a maioria dos fármacos metabolizados por essas enzimas. Conseqüentemente não é possível fazer qualquer declaração definitiva sobre o risco do uso concomitante de Remeron SolTab com esses fármacos.

Álcool

A administração concomitante de álcool (equivalente a 60 g) apresentou efeito mínimo sobre os níveis plasmáticos de mirtazapina (15 mg) em 6 homens sãos. Entretanto, a redução das funções cognitivas e motoras causada por Remeron demonstrou ser aditiva à causada pelo álcool. Com isso, os pacientes devem ser aconselhados a evitar o consumo de álcool durante o tratamento com Remeron SolTab.

Diazepam

A administração concomitante de diazepam (15 mg) apresentou efeito mínimo sobre os níveis plasmáticos de mirtazapina (15 mg) em 12 indivíduos sãos. Entretanto, a redução das habilidades motoras causada por Remeron demonstrou ser aditiva à causada pelo diazepam. Com isso os pacientes devem ser aconselhados a evitar o uso de diazepam e outros fármacos similares durante o tratamento com Remeron SolTab.

Reações adversas

Associadas com a descontinuação do tratamento

Aproximadamente 16% dos 453 pacientes que receberam Remeron comprimidos em estudos clínicos controlados de 6 semanas nos Estados Unidos descontinuaram o tratamento devido a uma experiência adversa, comparados com 7% dos 362 pacientes tratados com placebo. Os eventos mais comuns ($\geq 1\%$) associados à descontinuação do tratamento e considerados estar

relacionados com o fármaco (isto é, aqueles eventos associados ao abandono do tratamento em uma taxa de no mínimo duas vezes a do placebo) incluíram:

Eventos adversos comuns associados à descontinuação do tratamento em estudos de 6 semanas com Remeron nos Estados Unidos		
Evento adverso	Percentual de pacientes que descontinuaram com eventos adversos	
	Remeron (n = 453)	Placebo (n = 361)
Sonolência	10,4%	2,2%
Náusea	1,5%	0%

Eventos adversos comumente observados em estudos clínicos controlados nos Estados Unidos

Os eventos adversos mais comumente observados com o uso de Remeron comprimidos (incidência de 5% ou maior) e não observados em incidência equivalente entre os pacientes tratados com placebo (incidência com Remeron no mínimo duas vezes a incidência com o placebo) foram:

Eventos adversos comuns decorrentes do tratamento associados ao uso de Remeron em estudos de 6 semanas nos Estados Unidos		
Evento Adverso	Percentual de pacientes que relataram evento adverso	
	Remeron (n = 453)	Placebo (n = 361)
Sonolência	54%	18%
Aumento de Apetite	17%	2%
Ganho de Peso	12%	2%
Tonturas	7%	3%

Eventos adversos que ocorreram com incidência maior ou igual a 1% entre os pacientes tratados com Remeron

A tabela a seguir enumera os eventos adversos que ocorreram em incidência maior ou igual a 1%, e foram mais frequentes nos pacientes tratados com Remeron comprimidos do que no grupo que recebeu placebo em estudos de curto prazo controlados com placebo realizados nos Estados Unidos, nos quais os pacientes receberam doses variando de 5 a 60 mg/dia. Esta tabela mostra o percentual de pacientes em cada grupo que apresentou pelo menos um episódio de um evento em algum momento durante o tratamento. Os eventos adversos relatados foram classificados segundo a terminologia padrão COSTART.

O prescritor deve estar ciente que estes números não podem ser usados para prever a incidência de reações adversas durante a prática médica usual onde as características do paciente e outros fatores diferem daqueles que prevaleceram nos estudos clínicos. Da mesma forma, as frequências citadas não podem ser comparadas com os números obtidos em outras investigações envolvendo diferentes tratamentos, usos e investigadores. Os números citados, entretanto, proporcionam ao médico que irá prescrever, alguma base para estimar a contribuição relativa do fármaco ou fatores não relacionados ao fármaco para o índice de incidência de reações adversas na população estudada.

INCIDÊNCIA DE EXPERIÊNCIAS CLÍNICAS ADVERSAS ¹ ($\geq 1\%$) EM ESTUDOS CONTROLADOS DE CURTA DURAÇÃO NOS ESTADOS UNIDOS		
Experiência Clínica Adversa	Remeron (n = 453)	Placebo (n = 361)
Corpo em geral		
Astenia	8%	5%
Síndrome gripal	5%	3%
Dor lombar	2%	1%
Sistema digestivo		
Boca seca	25%	15%
Aumento de apetite	17%	2%
Constipação	13%	7%
Distúrbios Metabólicos e Nutricionais		
Ganho de peso	12%	2%
Edema periférico	2%	1%
Edema	1%	0%
Sistema musculoesquelético		
Mialgia	2%	1%
Sistema nervoso		
Sonolência	54%	18%
Tontura	7%	3%
Sonhos anormais	4%	1%
Raciocínio anormal	3%	1%
Tremor	2%	1%
Confusão	2%	0%
Sistema respiratório		
Dispnéia	1%	0%
Sistema urogenital		
Frequência urinária	2%	1%

¹Estão incluídos eventos relatados por no mínimo 1% dos pacientes tratados com Remeron, exceto os seguintes eventos, que tiveram uma incidência em placebo $\geq$ Remeron: dores de cabeça, infecção, dor, dor torácica, palpitação, taquicardia, hipotensão postural, náusea, dispnéia, diarreia, flatulência, insônia, nervosismo, diminuição da libido, hipertonia, faringite, rinite, sudorese, visão dupla, tinido, perversão do paladar.

Alterações no ECG

Foram analisados os eletrocardiogramas de 338 pacientes que receberam Remeron e de 261 pacientes que receberam placebo em estudos controlados com placebo com duração de 6 semanas. Não foi observado prolongamento em QTc ≥ 500 mseg entre pacientes tratados com mirtazapina; a alteração média em QTc foi +1,6 mseg para a mirtazapina e -3,1 mseg para o placebo. A mirtazapina foi associada a um aumento médio na frequência cardíaca de 3,4 bpm, comparado a 0,8 bpm para o placebo. A importância clínica dessas alterações não é conhecida.

Outros eventos adversos observados durante a avaliação pré-comercialização de Remeron

Durante a sua avaliação pré-comercialização, foram administradas doses múltiplas de Remeron comprimidos a 2796 pacientes em estudos clínicos. As condições e duração da exposição a

mirtazapina variaram muito e incluíram (em categorias com sobreposição) estudos abertos e em duplo-cego, estudos não controlados e controlados, estudos com pacientes hospitalizados e de ambulatório, estudos com dose fixa e com titulação de dose. Os eventos inesperados associados com essa exposição foram registrados por investigadores clínicos, usando terminologia de sua própria escolha. Conseqüentemente, não é possível fornecer uma estimativa significativa da proporção de indivíduos nos quais ocorreram eventos adversos, sem primeiro agrupar tipos semelhantes de eventos inesperados em um número menor de categorias padronizadas de eventos.

Nas tabulações a seguir, os eventos adversos relatados foram classificados utilizando-se uma terminologia padrão COSTART. As frequências apresentadas, portanto, representam a proporção dos 2796 pacientes expostos a múltiplas doses de Remeron que experimentaram um evento do tipo citado em pelo menos uma ocasião, enquanto estavam recebendo Remeron. Todos os eventos reportados estão incluídos, exceto aqueles já enumerados na tabela anterior; as experiências adversas classificadas sob termos COSTART que são generalizadas demais ou excessivamente específicas a ponto de se tornarem não informativas, bem como aqueles eventos para os quais houve uma causa medicamentosa muito remota.

É importante enfatizar que, embora os eventos relatados tenham ocorrido durante tratamento com Remeron, estes não foram necessariamente causados pelo medicamento. Os eventos são ainda classificados por sistema do organismo e enumerados em ordem decrescente de frequência, de acordo com as seguintes definições: eventos adversos frequentes são aqueles que ocorrem em uma ou mais ocasiões em pelo menos 1/100 pacientes; eventos adversos não frequentes são aqueles que ocorrem em entre 1/100 e 1/1000 pacientes; eventos raros são aqueles que ocorrem em menos do que 1/1000 pacientes. Nesta listagem, aparecem somente os eventos que ainda não foram enumerados na tabela anterior. Os eventos de maior importância clínica também são descritos nos itens Precauções e advertências.

Corpo em geral: *frequentes:* mal estar, dor abdominal, síndrome abdominal aguda; *não frequentes:* calafrios, febre, edema da face, úlcera, reação de fotossensibilidade, rigidez da nuca, dor no pescoço, abdome dilatado; *raros:* celulite, dor torácica subesternal.

Sistema cardiovascular: *frequentes:* hipertensão, vasodilatação; *não frequentes:* angina pectoris, infarto do miocárdio, bradicardia, extra-sístole ventricular, síncope, enxaqueca, hipotensão; *raros:* arritmia atrial, bigeminismo, cefaléia vascular, embolia pulmonar, isquemia cerebral, cardiomegalia, flebite, insuficiência cardíaca esquerda.

Sistema digestivo: *frequentes:* vômitos, anorexia; *não frequentes:* eructação, glossite, colecistite, náusea e vômitos, hemorragia da gengiva, estomatite, colite, testes de função hepática anormais; *raros:* descoloração da língua, estomatite ulcerativa, dilatação de glândula salivar, salivação aumentada, obstrução intestinal, pancreatite, estomatite aftosa, cirrose hepática, gastrite, gastro-enterite, monilíase oral, edema de língua.

Sistema endócrino: *raros:* bócio, hipotireoidismo.

Sistemas hemático e linfático: *raros:* linfadenopatia, leucopenia, petéquias, anemia, trombocitopenia, linfocitose, pancitopenia.

Distúrbios metabólicos e nutricionais: *frequentes:* sede; *não frequentes:* desidratação, perda de peso; *raros:* gota, SGOT aumentado, cicatrização anormal, fosfatase ácida aumentada, SGPT aumentado, diabetes mellitus.

Sistema musculoesquelético: *freqüentes:* miastenia, artralgia; *não freqüentes:* artrite, tenosinovite; *raros:* fratura patológica, fratura por osteoporose, dor óssea, miosite, ruptura de tendão, artrose, bursite.

Sistema nervoso: *freqüentes:* hipoestesia, apatia, depressão, hipocinesia, vertigem, espasmos musculares, agitação, ansiedade, amnésia, hipercinesia, parestesia; *não freqüentes:* ataxia, delírio, ilusões, despersonalização, discinesia, síndrome extra-piramidal, libido aumentada, coordenação anormal, disartria, alucinações, reação maníaca, neurose, distonia, hostilidade, reflexos aumentados, labilidade emocional, euforia, reação paranóica; *raros:* afasia, nistagmo, acatisia, estupor, demência, diplopia, dependência farmacológica, paralisia, convulsão epiléptica (grande mal), hipotonia, mioclono, depressão psicótica, síndrome de abstinência.

Sistema respiratório: *freqüentes:* tosse aumentada, sinusite; *não freqüentes:* epistaxe, bronquite, asma, pneumonia; *raros:* asfixia, laringite, pneumotórax, soluços.

Pele e anexos: *freqüentes:* prurido, erupção; *não freqüentes:* acne, dermatite esfoliativa, pele seca, herpes simplex, alopecia; *raros:* urticária, herpes zoster, hipertrofia cutânea, seborréia, úlcera de pele.

Sentidos especiais: *não freqüentes:* dor nos olhos, anomalia de acomodação, conjuntivite, surdez, ceratoconjuntivite, distúrbio de secreção lacrimal, glaucoma, hiperacusia, dor de ouvido; *raros:* blefarite, surdez parcial transitória, otite média, perda de paladar, parosmia.

Sistema Urogenital: *freqüentes:* infecção do trato urinário; *não freqüentes:* cálculo renal, cistite, disúria, incontinência urinária, retenção de urina, vaginite, hematúria, dor mamária, amenorréia, dismenorréia, leucorréia, impotência; *raros:* poliúria, uretrite, metrorragia, menorragia, ejaculação anormal, ingurgitamento das mamas, inchaço das mamas, urgência urinária.

Outros eventos adversos observados durante avaliação pós-comercialização de Remeron

Os eventos adversos relatados desde a introdução no mercado, que foram temporariamente (mas não necessariamente de forma causal) relacionados à terapia com mirtazapina, incluem quatro casos de arritmia ventricular paroxística. Em três dos quatro casos, entretanto, houve implicação de drogas concomitantes. Todos os pacientes se recuperaram.

Posologia e modo de usar

Tratamento inicial

A dose inicial recomendada para Remeron SolTab é de 15 mg/dia, administradas em dose única, preferencialmente à noite, ao deitar-se. Nos estudos clínicos controlados para estabelecer a eficácia antidepressiva de Remeron, a faixa de dose eficaz foi geralmente entre 15-45 mg/dia. Embora a relação entre dose e resposta antidepressiva para Remeron não tenha sido adequadamente explorada, os pacientes que não responderem à dose inicial de 15 mg, poderão beneficiar-se de aumentos na dose até no máximo 45 mg/dia. Remeron tem uma meia-vida de eliminação de aproximadamente 20-40 horas; assim sendo, as doses não deverão ser alteradas em intervalos menores que uma a duas semanas, a fim de permitir tempo suficiente para a avaliação da resposta terapêutica a uma determinada dose.

Administração de Remeron SolTab

Os pacientes devem ser orientados para abrir a embalagem do comprimido com as mãos secas e colocar o comprimido sobre a língua. O comprimido deve ser usado imediatamente após sua retirada do blíster; uma vez retirado, não poderá ser novamente guardado. Os comprimidos de Remeron SolTab irão dissolver-se rapidamente sobre a língua, podendo ser engolidos com a

saliva. Não há necessidade de água para ingerir o medicamento. Os pacientes não devem tentar dividir o comprimido.

Pacientes idosos e pacientes com diminuição da função renal ou hepática

O *clearance* da mirtazapina fica reduzido em pacientes idosos e naqueles que apresentam diminuição moderada a grave da função renal ou hepática. Conseqüentemente, o prescritor, deverá estar ciente de que os níveis de mirtazapina no plasma poderão ser aumentados nesses grupos de pacientes, comparados aos níveis observados em adultos mais jovens, sem problemas renais ou hepáticos (ver Precauções e advertências e Propriedades farmacocinéticas).

Manutenção/ tratamento prolongado

É consenso geral que episódios agudos de depressão requerem a manutenção de tratamento farmacológico por vários meses após a resposta ao episódio agudo. A avaliação sistemática de Remeron demonstrou que sua eficácia em distúrbio depressivo é mantida por períodos de até 40 semanas após 8 -12 semanas de tratamento inicial com doses de 15 - 45 mg/dia. Com base nestes dados limitados, não é sabido se a dose de Remeron necessária para a manutenção do tratamento é idêntica à dose necessária para atingir a resposta inicial. Os pacientes devem ser reavaliados periodicamente para determinar a necessidade da manutenção do tratamento e a respectiva dose apropriada.

Trocando pacientes de ou para um inibidor de monoamino oxidase

Pelo menos 14 dias devem decorrer entre a suspensão de um iMAO e o início da terapia com Remeron SolTab. Além disso, devem ser dados pelo menos 14 dias após a suspensão de Remeron SolTab antes de iniciar o tratamento com um iMAO.

Superdosagem

Experiência em humanos

A experiência com superdosagem de Remeron SolTab é muito limitada. Em estudos clínicos pré-comercialização, foram relatados oito casos de superdosagem com Remeron isolado ou em combinação com outros agentes farmacológicos. O único óbito por superdosagem durante tratamento com Remeron ocorreu em um caso onde havia combinação com amitriptilina e clorprotixeno, em um estudo clínico realizado fora dos Estados Unidos. Com base nos níveis plasmáticos, a dose de Remeron ingerida foi de 30-45 mg, enquanto que nos níveis plasmáticos de amitriptilina e clorprotixeno foram constatados estar em níveis tóxicos. Todos os outros casos de superdosagem pré-comercialização resultaram em recuperação completa. Os sinais e sintomas relatados relacionados à superdosagem incluíram desorientação, sonolência, déficit de memória e taquicardia. Não foram relatados casos de anormalidades em ECG, coma ou convulsões após superdosagem com Remeron isolado.

Tratamento da superdosagem

O tratamento deve consistir das medidas gerais empregadas no tratamento da superdosagem de qualquer agente antidepressivo. Assegurar a oxigenação e ventilação adequada das vias aéreas. Monitorar o ritmo cardíaco e os sinais vitais. Recomendam-se também medidas gerais de apoio e controle sintomático. Não é recomendada a indução de vômitos. Pode ser indicado, caso necessário, uma lavagem gástrica com tubo oro-gástrico de grosso calibre com proteção adequada das vias aéreas, se realizada logo após a ingestão do fármaco, ou em pacientes sintomáticos. Devido à sua rápida desintegração, podem não aparecer fragmentos do comprimido de Remeron SolTab no conteúdo gástrico obtido com a lavagem.

Deve-se administrar carvão ativado. Não existe experiência com o uso de diurese forçada, diálise, hemoperfusão, ou transfusão de troca no tratamento de casos de superdosagem de mirtazapina. Não são conhecidos antídotos específicos para a mirtazapina.

Ao tratar casos de superdosagem, deve-se considerar a possibilidade de envolvimento de mais de uma droga. O médico deve considerar a possibilidade de entrar em contato com um centro de controle de substâncias tóxicas para obter informações adicionais a respeito do tratamento de qualquer caso de superdosagem.

Pacientes idosos

Aproximadamente 190 indivíduos idosos (≥ 65 anos de idade) participaram de estudos clínicos com Remeron comprimidos. Sabe-se que este fármaco é substancialmente excretado pelos rins (75%) e o risco de diminuição da eliminação do medicamento é maior em pacientes com função renal prejudicada. Como pacientes idosos são mais propensos a apresentar uma diminuição da função renal, a seleção da dose deve ser cuidadosa. Fármacos sedativos podem causar confusão e sedação excessiva nos idosos. Nenhum fenômeno adverso raro relacionado à idade foi identificado neste grupo. Estudos farmacocinéticos revelaram uma diminuição do *clearance* nos idosos. Aconselha-se cautela ao administrar Remeron SolTab a pacientes idosos (ver Propriedades farmacocinéticas e Posologia e modo de usar).

MS – 1.0171.0077

Farm. Resp.: José Luis Moretti Farah - CRF-SP nº 16.509

Fabricado por Cima Laboratories Inc. 1000 Valley View Road, Eden Prairie (MN 55344) USA
Embalado e distribuído por:

Organon do Brasil Indústria e Comércio Ltda.

Rua João Alfredo, 353 - São Paulo - SP

C.N.P.J. 3.560.974/0001-18 - Indústria Brasileira

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

SÓ PODE SER VENDIDO COM RETENÇÃO DA RECEITA.

Ref: RemeronSolTab insert 5310224-04

Central de Relacionamento Organon
0800-7042590
centralderelacionamento@organon.com.br



MATERIAL RECICLÁVEL