

## INFORMACIÓN PARA EL PRESCRIPTOR

### REMERON®

#### Mirtazapina 15 mg, 30 mg y 45 mg

Comprimidos recubiertos – Vía Oral

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA - PSICOTRÓPICO LISTA IV

### REMERON® SolTab

#### Mirtazapina 15 mg, 30 mg y 45 mg

Comprimidos bucodispersables – Vía Oral

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA - PSICOTRÓPICO LISTA IV

## FÓRMULA

### REMERON 15 mg

Cada comprimido recubierto contiene: **Mirtazapina 15,00 mg**. Excipientes: Almidón de maíz 15,00 mg, Hidroxipropilcelulosa 3,00 mg, Estearato de magnesio 0,75 mg, Dióxido de silicio coloidal 2,25 mg, Lactosa c.s.p. 150,00 mg. Capa de recubrimiento: Hidroxipropilmetilcelulosa 2,36 mg, Polietilenglicol 8000 0,47 mg, Dióxido de titanio 0,95 mg, Óxido de hierro amarillo 0,13 mg.

### REMERON 30 mg

Cada comprimido recubierto contiene: **Mirtazapina 30,00 mg**. Excipientes: Almidón de maíz 30,00 mg, Hidroxipropilcelulosa 6,00 mg, Estearato de magnesio 1,50 a 3,75 mg, Dióxido de silicio coloidal 4,50 mg, Lactosa c.s.p. 300,00 mg. Capa de recubrimiento: Hidroxipropilmetilcelulosa 3,58 mg, Polietilenglicol 8000 0,72 mg, Dióxido de titanio 1,42 mg, Óxido de hierro amarillo 0,30 mg, Óxido de hierro rojo 0,12 mg.

### REMERON 45 mg

Cada comprimido recubierto contiene: **Mirtazapina 45,00 mg**. Excipientes: Almidón de maíz 45,00 mg, Hidroxipropilcelulosa 9,00 mg, Estearato de magnesio 3,38 mg, Dióxido de silicio coloidal 6,75 mg, Lactosa c.s.p. 450,00 mg. Capa de recubrimiento: Hidroxipropilmetilcelulosa 5,5 mg, Polietilenglicol 8000 1,1 mg, Dióxido de titanio 2,2 mg.

### REMERON SolTab 15 mg

Cada comprimido bucodispersable contiene: **Mirtazapina 15,00 mg**. Excipientes: Esferas de azúcar-almidón 36,44 mg, Hidroxipropilmetilcelulosa 4,28 mg, Povidona 2,14 mg, Estearato de magnesio 4,26 mg, Eudragit E100 (\*) 3,48 mg, Aspartamo 4,65 mg, Manitol 202,24 mg, Crospovidona 15,50 mg, Bicarbonato de sodio 8,99 mg, Ácido Cítrico 6,51 mg, Celulosa microcristalina 6,20 mg, Aroma de naranja natural y artificial 0,31 mg.

### REMERON SolTab 30 mg

Cada comprimido bucodispersable contiene: **Mirtazapina 30,00 mg**. Excipientes: Esferas de azúcar-almidón 72,88 mg, Hidroxipropilmetilcelulosa 8,58 mg, Povidona 4,28 mg, Estearato de magnesio 8,51 mg, Eudragit E100 (\*) 6,95 mg, Aspartamo 9,30 mg,

Manitol 404,48 mg, Crospovidona 31,00 mg, Bicarbonato de sodio 17,98 mg, Ácido Cítrico 13,02 mg, Celulosa microcristalina 12,40 mg, Aroma de naranja natural y artificial 0,62 mg.

#### REMERON SolTab 45 mg.

Cada comprimido bucodispersable contiene: **Mirtazapina 45,00 mg** Esferas de azúcar-almidón 109,31 mg, Hidroxipropilmetilcelulosa 12,86 mg, Povidona 6,43 mg, Estearato de magnesio 12,77 mg, Eudragit E100 (\*) 10,43 mg, Aspartamo 13,95 mg, Manitol 606,72 mg, Crospovidona 46,50 mg, Bicarbonato de sodio 26,97 mg, Ácido Cítrico 19,53 mg, Celulosa microcristalina 18,60 mg, Aroma de naranja natural y artificial 0,93 mg.

(\*) Copolímero de metacrilato de metilo, metacrilato de butilo y metacrilato de dimetilaminoetilo.

Atención: «Fenilcetonúricos contiene fenilalanina»

REMERON SolTab contiene aspartamo.

Cada comprimido bucodispersable conteniendo 15 mg, 30 mg y 45 mg de mirtazapina corresponde a 2,6 mg, 5,2 mg y 7,8 mg de fenilalanina respectivamente. Puede ser nociva para pacientes con fenilcetonuria.

### **ACCIÓN TERAPÉUTICA**

Antidepresivo

Código ATC: N06AX11

### **INDICACIONES**

REMERON / REMERON Soltab está indicado para el Tratamiento del Episodio Depresivo Mayor (DSM IV).

### **CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS**

#### **Propiedades Farmacodiámicas**

##### Mecanismo de acción/ Efectos farmacodinámicos

Mirtazapina es un antagonista central  $\alpha_2$  presináptico, que aumenta la neurotransmisión noradrenérgica y serotoninérgica a nivel central. La intensificación de la neurotransmisión serotoninérgica está mediada específicamente por los receptores 5-HT<sub>1</sub>, ya que la mirtazapina bloquea los receptores 5-HT<sub>2</sub> y 5-HT<sub>3</sub>. Se cree que ambos enantiómeros de mirtazapina contribuyen a la actividad antidepresiva, el enantiómero S(+) bloqueando los receptores  $\alpha_2$  y 5-HT<sub>2</sub> y el enantiómero R(-) bloqueando los receptores 5-HT<sub>3</sub>.

##### Eficacia clínica y seguridad

La actividad antihistamínica H<sub>1</sub> de mirtazapina se asocia a sus propiedades sedantes. Su actividad anticolinérgica es prácticamente nula y, a dosis terapéuticas, sólo tiene efectos limitados (por ejemplo, hipotensión ortostática) sobre el sistema cardiovascular.

##### Población pediátrica

En dos estudios randomizados, doble ciego, controlados con placebo en niños de edades entre 7 y 18 años con Episodio Depresivo Mayor (N=259) a los que se les administró una dosis variable las primeras 4 semanas (15-45 mg) seguido de una dosis fija (15, 30 o 45 mg de mirtazapina) por otras 4 semanas no se observaron diferencias significativas entre la mirtazapina y el placebo en los criterios de valoración primarios y secundarios. Se reportó un aumento de peso significativo ( $\geq 7\%$ ) en el 48,8% de los pacientes tratados con

REMERON comparado con el 5.7% del grupo que recibió placebo. También se observó urticaria (11.8 vs 6.8%) e hipertrigliceridemia (2.9 vs 0%).

### **Propiedades farmacocinéticas**

#### Absorción

Después de la administración oral de REMERON, el principio activo mirtazapina se absorbe bien y rápidamente (biodisponibilidad ≈ 50%), alcanzando niveles plasmáticos máximos después de aproximadamente 2 horas. La ingesta de alimentos no influye en la farmacocinética de la mirtazapina.

#### Distribución

La unión de la mirtazapina a las proteínas plasmáticas es aproximadamente del 85%.

#### Biotransformación

Las vías principales de biotransformación son la demetilación y la oxidación, seguidas de conjugación. Los datos *in vitro* de los microsomas hepáticos humanos indican que las enzimas CYP2D6 y CYP1A2 del citocromo P450 están implicados en la formación del metabolito 8-hidroxi de la mirtazapina, mientras que se considera que el CYP3A4 es responsable de la formación de los metabolitos N-demetilo y N-óxido. El metabolito demetilo es farmacológicamente activo y parece tener el mismo perfil farmacocinético que el compuesto de origen.

#### Eliminación

Mirtazapina se metaboliza extensamente y se elimina por la orina y por las heces en pocos días. El promedio de la vida media de eliminación es 20–40 horas; se han registrado ocasionalmente vidas medias más prolongadas, de hasta 65 horas y se han observado vidas medias más cortas en varones jóvenes. La vida media de eliminación es suficiente para justificar una administración única diaria. El estado de equilibrio se alcanza en 3–4 días, sin que se produzca acumulación posteriormente.

#### Linealidad / No linealidad

La mirtazapina presenta una farmacocinética lineal en el intervalo de dosis recomendado.

#### Población especial

El aclaramiento de mirtazapina puede disminuir a causa de insuficiencia hepática o renal.

### **Datos preclínicos sobre seguridad**

Los datos pre-clínicos basados en estudios convencionales de seguridad farmacológica, toxicidad a dosis repetidas, carcinogenicidad o genotoxicidad no revelaron riesgos especiales para humanos. En estudios de toxicidad reproductiva en ratas y conejos, no fueron observados efectos teratogénicos. En una exposición sistémica dos veces mayor a la comparada con la máxima exposición terapéutica humana, se produjo un incremento de pérdidas post-implantación, disminución de peso de las crías al nacer, y reducción de la supervivencia de las crías durante los primeros tres días de lactancia en ratas.

Mirtazapina no se consideró genotóxica en una serie de ensayos de mutación génica y cromosómica y de alteración del ADN. Los tumores de las glándulas tiroideas encontrados en un estudio de carcinogénesis en ratas y la neoplasia hepatocelular encontrada en un

estudio de carcinogenicidad en ratones se consideran específicos de la especie, siendo respuestas no genotóxicas asociadas a un tratamiento a largo plazo con dosis altas de inductores de enzimas hepáticos.

## **POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN**

### **Posología:**

#### *Adultos*

La dosis diaria efectiva usualmente es de 15 a 45 mg; el tratamiento se inicia con 15 ó 30 mg (la dosis más alta deberá tomarse por la noche). En general, mirtazapina empieza a actuar después de 1-2 semanas de tratamiento. El tratamiento con una dosis adecuada debe proporcionar una respuesta positiva en 2-4 semanas. Si la respuesta es insuficiente, la dosis puede aumentarse hasta la dosis máxima, pero si no se produce respuesta en 2-4 semanas más, debe suspenderse el tratamiento.

A los pacientes con depresión se los debe tratar durante un periodo suficiente de al menos 6 meses para asegurarse de que no tienen síntomas.

Se recomienda discontinuar el tratamiento con mirtazapina gradualmente para evitar un síndrome de abstinencia. (Ver sección Advertencias y Precauciones especiales de uso).

#### *Ancianos*

La dosis recomendada es idéntica a la de los adultos. En pacientes ancianos, el aumento de la dosis deberá ser realizado bajo estricta supervisión para lograr una respuesta satisfactoria y segura.

#### *Niños y adolescentes menores de 18 años*

No debe utilizarse Mirtazapina en niños y adolescentes menores de 18 años ya que no se demostró la eficacia en dos ensayos clínicos a corto plazo y por razones de seguridad. (Ver sección Advertencias y Precauciones especiales de uso)

#### *Insuficiencia Renal*

El clearance de Mirtazapina puede disminuir en pacientes con insuficiencia renal moderada a severa (Clearance de creatinina < 40ml/min). Esto debe ser tenido en cuenta cuando se prescribe REMERON a esta categoría de pacientes. (Ver sección Advertencias y Precauciones especiales de uso)

#### *Insuficiencia Hepática*

El clearance de mirtazapina puede disminuir en pacientes con insuficiencia hepática. Esto debe ser tomado en cuenta cuando se prescribe REMERON a este tipo de pacientes, particularmente aquellos con falla hepática severa, ya que estos pacientes no han sido investigados. (Ver sección Advertencias y Precauciones especiales de uso)

### **Forma de administración**

La mirtazapina tiene una vida media de 20–40 horas y por lo tanto REMERON es adecuado para una sola administración diaria. Preferentemente se deberá tomar en una sola dosis nocturna antes de acostarse. REMERON también puede ser administrado en subdosis divididas equitativamente a lo largo del día (una vez por la mañana y otra vez por la noche, la dosis más alta debe administrarse de noche.).

Los comprimidos deberán ser tomados por vía oral, con líquido si fuera necesario, e ingeridos sin masticar.

## CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad a la mirtazapina, o a sus excipientes.

Uso concomitante de mirtazapina con Inhibidores de la Monoaminoxidasa (IMAO). (Ver Interacciones farmacológicas – Interacción Farmacodinámica).

## ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO

El uso de antidepresivos con indicación aprobada por ensayos clínicos controlados en adultos con Trastorno Depresivo Mayor y otras condiciones psiquiátricas deberá establecerse en un marco terapéutico adecuado a cada paciente en particular. Esto incluye: a) que la indicación sea hecha por especialistas que puedan monitorear rigurosamente la emergencia de cualquier signo de agravamiento o aumento de la ideación suicida, como así también cambios conductuales con síntomas del tipo de agitación; b) que se tengan en cuenta los resultados de los últimos ensayos clínicos controlados; c) que se considere que el beneficio clínico debe justificar el riesgo potencial.

Han sido reportados en pacientes adultos tratados con antidepresivos IRS o con otros antidepresivos con mecanismo de acción compartida tanto para el Trastorno Depresivo Mayor como para otras indicaciones (psiquiátricas y no psiquiátricas) los siguientes síntomas: ansiedad, agitación, ataques de pánico, insomnio, irritabilidad, hostilidad (agresividad), impulsividad, acatisia, hipomanía y manía. Aunque la causalidad ante la aparición de éstos síntomas y el empeoramiento de la depresión y/o la aparición de impulsos suicidas no ha sido establecida existe la inquietud de que dichos síntomas puedan ser precursores de ideación suicida emergente.

**Los familiares y quienes cuidan a los pacientes deberían ser alertados acerca de la necesidad de seguimiento de los pacientes en relación tanto de los síntomas descritos como de la aparición de ideación suicida y reportarlo inmediatamente a los profesionales tratantes.** Dicho seguimiento debe incluir la observación diaria de los pacientes por sus familiares o quienes estén a cargo de sus cuidados.

Si se toma la decisión de discontinuar el tratamiento la medicación debe ser reducida lo más rápidamente posible, pero teniendo en cuenta el esquema indicado para cada principio activo ,dado que en algunos casos la discontinuación abrupta puede asociarse con ciertos síntomas de retirada.

### Uso en Niños y adolescentes menores de 18 años

No se recomienda REMERON / REMERON Soltab en el tratamiento de niños y adolescentes menores de 18 años. En los estudios clínicos se observaron conductas suicidas (intento de suicidio y pensamientos suicidas) y hostilidad (predominantemente agresión, conducta confrontacional e ira) con mayor frecuencia en niños y adolescentes tratados con antidepresivos en comparación con los tratados con placebo. No obstante, sobre la base de una necesidad clínica, se toma la decisión de tratar al paciente, éste deberá ser monitoreado cuidadosamente para detectar la aparición de síntomas suicidas. Además, se carece de datos de seguridad a largo plazo en niños y adolescentes con respecto a crecimiento, maduración y desarrollo cognitivo y conductual.

### Empeoramiento clínico y Riesgo de suicidio

La depresión se asocia a un incrementado riesgo de pensamientos suicidas, autolesiones y suicidio (acontecimientos relacionados con el suicidio). Este riesgo persiste hasta que se produzca una remisión significativa. Dado que la mejoría puede no ocurrir durante las primeras semanas o más del tratamiento, los pacientes deben ser controlados regularmente hasta que se evidencie esta mejoría. Según la experiencia clínica general, el riesgo de suicidio puede aumentar en las primeras fases de la recuperación.

Los pacientes con antecedentes de episodios suicidas o aquellos que presentan un grado significativo de ideación suicida antes de comenzar con el tratamiento, tienen un mayor riesgo de tener ideación e intentos suicidas, y deben ser cuidadosamente controlados durante el tratamiento. Un meta-análisis de ensayos clínicos controlados con placebo de fármacos antidepresivos en adultos con trastornos psiquiátricos mostró un riesgo incrementado de casos de comportamiento suicida con antidepresivos frente a placebo en pacientes menores de 25 años.

El tratamiento con antidepresivos debe acompañarse de una supervisión cuidadosa de los pacientes, en particular aquellos de alto riesgo, especialmente al principio del tratamiento y cuando se modifica la dosis. Debe alertarse a los pacientes (y a sus cuidadores) sobre la necesidad de controlar la aparición de un empeoramiento clínico, pensamientos o comportamiento suicida y cambios inusuales en el comportamiento y que consulten con su médico inmediatamente si se presentan estos síntomas.

Respecto a la posibilidad de suicidio, en particular al inicio del tratamiento, debe proporcionarse al paciente la menor cantidad de comprimidos de REMERON / REMERON Soltab, de acuerdo al buen manejo del paciente, para reducir el riesgo de sobredosis.

#### Depresión de médula ósea

Durante el tratamiento con REMERON / REMERON Soltab puede ocurrir depresión de la médula ósea, la cual usualmente se presenta como granulocitopenia o agranulocitosis. Rara vez se ha informado agranulocitosis reversible en los estudios clínicos realizados con REMERON/ REMERON Soltab. En el período post-marketing muy rara vez se han informado casos de agranulocitosis con REMERON/ REMERON Soltab, en su mayoría reversible pero en algunos casos fatal. Todos los casos fatales involucraron pacientes mayores de 65 años. El médico deberá estar alerta ante síntomas como fiebre, dolor de garganta, estomatitis u otros signos de infección; ante la aparición de dichos síntomas, se deberá interrumpir el tratamiento y realizar un hemograma.

#### Ictericia

El Tratamiento debe ser discontinuado si ocurre ictericia.

#### Situaciones que necesitan supervisión

Se requiere una dosificación cuidadosa, así como también un monitoreo regular y estricto, en pacientes con:

- Epilepsia y síndrome orgánico cerebral: de la experiencia clínica surge que raramente se producen convulsiones epilépticas en pacientes tratados con mirtazapina. Como con otros antidepresivos, REMERON / REMERON Soltab debe ser administrado cuidadosamente en pacientes que tienen antecedentes de convulsiones. El tratamiento debe ser discontinuado en todos los pacientes que desarrollen convulsiones o en aquellos en los cuales haya un incremento en la frecuencia de convulsiones.
- Insuficiencia Renal: Luego de una dosis oral única de 15 mg de mirtazapina, en pacientes con falla renal moderada (clearance de creatinina < 40 ml/min) y severa (clearance de creatinina  $\leq$  10 ml/min) el clearance de mirtazapina disminuyó alrededor de un 30% y 50% respectivamente, comparado con sujetos normales. La concentración plasmática promedio de mirtazapina fue 55% y 115% incrementada respectivamente. No se observaron diferencias significativas en pacientes con falla renal leve (aclaramiento de creatinina < 80 ml/min)) comparado con el grupo control.
- Insuficiencia Hepática: Luego de una dosis oral única de 15 mg de mirtazapina, el clearance de mirtazapina disminuyó aproximadamente un 35% en pacientes con falla hepática leve a moderada, comparado con sujetos con función hepática conservada. La concentración plasmática promedio de mirtazapina disminuyó alrededor de un 55%.

- Cardiopatías como trastornos de la conducción, angina de pecho e infarto de miocardio reciente, casos en los cuales se deberán tomar las precauciones normales y administrar cuidadosamente medicación concomitante.
- Hipotensión arterial.
- Diabetes Mellitus: En pacientes con diabetes, los antidepresivos pueden alterar el control glucémico. La dosis de insulina y/o hipoglucemiantes orales debe ser ajustada y es recomendado un cuidadoso monitoreo.

Al igual que con otros antidepresivos, se deberá tener en cuenta lo siguiente:

- Puede ocurrir agravamiento de los síntomas psicóticos cuando se administran antidepresivos a pacientes con esquizofrenia u otros trastornos psicóticos; los pensamientos paranoides pueden intensificarse.
- Cuando se trata la fase depresiva del trastorno bipolar, ésta puede transformarse en fase maníaca. Los pacientes con antecedentes de manía/hipomanía deben ser controlados cuidadosamente. Debe discontinuarse el tratamiento con mirtazapina en caso de que el paciente entrase en una fase maníaca.
- Si bien REMERON / REMERON Soltab no produce adicción, la experiencia post-marketing muestra que la interrupción abrupta del tratamiento después de la administración a largo plazo a veces puede causar síntomas de abstinencia. En su mayoría, las reacciones son leves y autolimitadas. Entre los diversos síntomas de abstinencia informados, los más frecuentes son mareos, agitación, ansiedad, cefalea y náuseas. Aunque se han informado como síntomas de abstinencia, se deberá tener en cuenta que estos síntomas pueden estar relacionados con la enfermedad subyacente. De acuerdo a lo descrito en Posología y Forma de administración, Se recomienda discontinuar el tratamiento con mirtazapina en forma gradual.
- Trastornos miccionales como hipertrofia prostática (si bien no se esperan problemas porque REMERON / REMERON Soltab posee sólo actividad anticolinérgica muy débil).
- Glaucoma de ángulo estrecho agudo y presión intraocular elevada (también en este caso la posibilidad de problemas con REMERON / REMERON Soltab es baja debido a su actividad anticolinérgica muy débil).
- Acatasia / Inquietud psicomotora: El uso de antidepresivos ha sido asociado al desarrollo de acatasia, caracterizada por una subjetiva desagradable o preocupante inquietud y necesidad de movimiento, a menudo acompañada de incapacidad para permanecer sentado o estar quieto. Esto es más probable que ocurra en las primeras semanas de tratamiento. En los pacientes que desarrollan estos síntomas, el aumento de la dosis puede ser perjudicial.
- Durante el período postcomercialización se reportaron prolongaciones del intervalo QT, Torsades de Pointes, taquicardia ventricular y muerte súbita. La mayoría de estos sucesos ocurrieron asociados a una sobredosis o en pacientes con riesgos de presentar una prolongación en el intervalo QT, incluyendo el uso concomitante de fármacos que prolonguen este intervalo. Deberá tenerse precaución cuando se prescriba REMERON/REMERON Soltab a pacientes con trastornos cardiovasculares conocidos o un historial familiar de prolongación de intervalo QT, y durante el uso concomitante de otros medicamentos que produzcan dicha prolongación.

#### Hiponatremia

Ha sido reportada muy raramente hiponatremia con el uso de mirtazapina, probablemente debida a una secreción inadecuada de hormona antidiurética. Se debe tener precaución en pacientes en riesgo, tales como pacientes añosos o pacientes concomitantemente tratados con medicación que cause hiponatremia.

#### Síndrome Serotoninérgico

Interacción con sustancias serotoninérgicas activas: el Síndrome Serotoninérgico puede ocurrir cuando Inhibidores de la Recaptación Selectiva de Serotonina (IRSS) son usados concomitantemente con otras sustancias serotoninérgicas activas (Ver Interacciones Farmacológicas). Los síntomas del Síndrome Serotoninérgico pueden ser: hipertermia, rigidez, mioclonía, inestabilidad autonómica con posibles fluctuaciones de los signos vitales, cambios del estado mental que incluyan confusión, irritabilidad, agitación extrema progresiva al delirio y coma.

Deberá tenerse cuidado y realizarse un estrecho monitoreo clínico cuando estas sustancias activas son coadministradas con mirtazapina. El tratamiento con REMERON/REMERON Soltab deberá discontinuarse si se observan dicho eventos e iniciarse un tratamiento de soporte sintomático.

De la experiencia postmarketing surge que el Síndrome Serotoninérgico ocurre muy rara vez en pacientes tratados con REMERON/REMERON Soltab en monoterapia (Ver sección Reacciones Adversas).

#### Pacientes de edad avanzada

Con frecuencia los pacientes ancianos son más sensibles, especialmente con respecto a los efectos no deseados de los antidepresivos. Durante las investigaciones clínicas con REMERON, no se informaron efectos no deseados más frecuentemente en ancianos respecto a otros grupos etarios.

#### REMERON contiene Lactosa

Este producto contiene lactosa. Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, deficiencia de lactasa Lapp o mala absorción de glucosa-galactosa no deberán tomar este medicamento.

#### REMERON Soltab contiene Sacarosa y Aspartamo

REMERON Soltab contiene esferas de azúcar que contienen sacarosa. Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la fructosa, mala absorción de glucosa-galactosa o insuficiencia de sacarasa-isomaltasa no deberán tomar este medicamento.

REMERON Soltab contiene aspartamo, una fuente de fenilalanina. Cada comprimido de 15 mg, 30 mg y 45 mg de mirtazapina corresponde a 2,6 mg, 5,2 mg y 7,8 mg de fenilalanina, respectivamente. Puede ser nocivo en pacientes con fenilcetonuria.

#### Fertilidad, Embarazo y Lactancia

Este medicamento debe utilizarse durante el embarazo solo si es claramente necesario.

Los datos limitados sobre la utilización de mirtazapina en mujeres embarazadas no muestran un riesgo incrementado de malformaciones congénitas. Los estudios en animales no han mostrado ningún efecto teratogénico de relevancia clínica, sin embargo se ha observado toxicidad del desarrollo (ver sección Datos preclínicos sobre seguridad).

Datos epidemiológicos han indicado que el uso de ISRS en el embarazo, especialmente al final del mismo, puede aumentar el riesgo de hipertensión pulmonar persistente neonatal (HPPN). Aunque ningún estudio ha investigado la asociación de la HPPN con el tratamiento con mirtazapina, este riesgo potencial no puede descartarse teniendo en cuenta su mecanismo de acción (aumento de los niveles de serotonina). Debe tenerse precaución cuando se prescriba a mujeres embarazadas. Si REMERON/ REMERON Soltab se utiliza hasta el parto, o poco antes, se recomienda la monitorización postnatal del recién nacido para considerar los posibles efectos de la abstinencia.

#### Lactancia

Si el médico considera necesario su uso, suspenderá la lactancia.



Los estudios en animales y datos limitados en humanos han mostrado que mirtazapina sólo se excreta por la leche en muy pequeñas cantidades. La decisión de continuar/interrumpir el periodo de lactancia o continuar/interrumpir el tratamiento con REMERON/REMERON Soltab debe tomarse teniendo en cuenta el beneficio del periodo de lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento con REMERON/ REMERON Soltab para la mujer.

### *Fertilidad*

Los estudios no clínicos de toxicidad reproductiva en animales no mostraron ningún efecto sobre la fertilidad.

## **Interacciones farmacológicas**

### Interacciones farmacodinámicas

- Mirtazapina no deberá ser administrada junto con IMAO ni dentro de las dos semanas de la finalización del tratamiento con IMAO. Por otro lado, deben pasar alrededor de dos semanas antes de que los pacientes tratados con mirtazapina puedan ser tratados con IMAO (Ver Contraindicaciones). Si se utilizan fármacos serotoninérgicos (L-Triptófano, triptanos, tramadol, linezolida, azul de metileno, IRSS, venlafazina, litio y preparaciones de Hierba de San Juan: *Hypericum perforatum*) junto con mirtazapina, existe un riesgo de interacción que podría causar el desarrollo de un síndrome serotoninérgico. Se recomienda precaución y se requiere una supervisión clínica cuidadosa si se combinan estos principios activos con mirtazapina.
- La mirtazapina puede aumentar las propiedades sedantes de las benzodiazepinas y otros sedantes (en particular antipsicóticos, antagonistas de los receptores histaminérgicos H1, opioides). Se debe tener precaución cuando se prescriben estos fármacos juntos con mirtazapina.
- La mirtazapina puede aumentar la acción depresora del alcohol sobre el SNC. Por lo tanto, se deberá recomendar a los pacientes evitar el consumo de bebidas alcohólicas.
- La mirtazapina administrada en dosis de 30 mg una vez al día causó un aumento pequeño pero estadísticamente significativo de la RIN en sujetos tratados con warfarina. Debido a que no se puede excluir un efecto más pronunciado con una dosis más elevada de mirtazapina, se recomienda monitorear la RIN en el caso del tratamiento concomitante de warfarina con mirtazapina.
- El riesgo de presentar una prolongación del intervalo QT y/o arritmias ventriculares (ejemplo, Torsadas de Pointes) puede incrementarse con el uso de medicamentos que prolonguen dicho intervalo (como ser algunos antipsicóticos y antibióticos)

### Interacciones farmacocinéticas

- La carbamazepina y la fenitoína, inductores de la CYP3A4, aumentaron aproximadamente dos veces el aclaramiento de mirtazapina, lo que resultó en una disminución de las concentraciones plasmáticas promedio de mirtazapina de 60 % y 45 % respectivamente. Cuando se agrega carbamazepina u otro inductor del metabolismo hepático (como la rifampicina) al tratamiento con mirtazapina, puede ser necesario aumentar la dosis de mirtazapina. Si se discontinúa el tratamiento con dicho producto medicinal, puede ser necesario reducir la dosis de mirtazapina.
- La coadministración de Ketoconazol, un potente inhibidor de CYP3A4, aumentó los niveles plasmáticos máximos y el AUC de la mirtazapina alrededor de un 40% y un 50% respectivamente.
- Cuando se coadministra cimetidina, (Inhibidor débil de CYP1A2, CYP2D6 y CYP3A4) con mirtazapina, la biodisponibilidad de mirtazapina puede aumentar más del 50%. Se deberá tener cuidado y disminuir la dosis de REMERON/REMERON Soltab al

coadministrar mirtazapina con inhibidores potentes de la CYP3A4, inhibidores de la proteasa del HIV, antimicóticos azólicos, eritromicina, cimetidina o nefazodona.

- Los estudios de interacción no indicaron ningún efecto farmacocinético relevante en el tratamiento concomitante de mirtazapina con paroxetina, amitriptilina, risperidona o litio.

#### Población pediátrica

Los estudios de interacciones se han realizado sólo en adultos.

### **EFFECTOS ADVERSOS**

Los pacientes con depresión presentan varios síntomas que están asociados con la enfermedad en sí. Por lo tanto, a veces es difícil discernir cuáles síntomas son un resultado de la enfermedad en sí y cuáles son el resultado del tratamiento con REMERON/REMERON Soltab.

Las reacciones adversas más comúnmente reportadas, ocurriendo en más del 5% de los pacientes tratados con REMERON/REMERON Soltab en un estudio randomizado controlado por placebo (Ver abajo) son: somnolencia, sedación, boca seca, aumento de peso, aumento de apetito, mareos y fatiga.

Todos los ensayos randomizados controlados por placebo en pacientes (incluyendo indicaciones que no sean trastorno depresivo mayor), han sido evaluados para reacciones adversas de REMERON/REMERON Soltab. El meta análisis examinó 20 ensayos, con una duración prevista de tratamiento de hasta 12 semanas con 1501 pacientes (134 años-paciente) recibiendo dosis de mirtazapina de hasta 60mg y 850 pacientes (79 años-paciente) recibiendo placebo. La extensión de las fases de estos ensayos ha sido excluida para mantener la comparabilidad con placebo.

La tabla 1 indica la incidencia categorizada de reacciones adversas, las cuales ocurrieron en ensayos clínicos de forma estadísticamente significativa más frecuentemente durante tratamiento con REMERON/REMERON Soltab que con placebo, además indica también las reacciones adversas reportadas espontáneamente.

Las frecuencias de las reacciones adversas de la presentación espontánea de informes se basan en la tasa de notificación de estos eventos en los ensayos clínicos. La frecuencia de reacciones adversas de notificaciones espontáneas para las que no haya casos observados con mirtazapina en los ensayos randomizados controlados por placebo, ha sido clasificada como "no conocida".

**Tabla 1. Reacciones adversas de REMERON/REMERON Soltab**

Clasificación sistema-órgano	Muy comunes ( $\geq 1/10$ )	Comunes ( $>1/100$ a $<1/10$ )	Poco comunes ( $>1/1.000$ a $\leq 1/100$ )	Raros ( $>1/10.000$ a $\leq 1/1.000$ )	Frecuencia no conocida
Trastornos de la sangre y del sistema linfático					<ul style="list-style-type: none"> <li>• Depresión de médula ósea (granulocitopenia, agranulocitosis, anemia aplásica y trombocitopenia)</li> <li>• Eosinofilia</li> </ul>
Trastornos endocrinos					<ul style="list-style-type: none"> <li>• Secreción inadecuada de Hormona antidiurética</li> </ul>

Trastornos metabólicos y nutricionales	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Aumento del apetito<sup>1</sup></li> <li>• Aumento de peso<sup>1</sup></li> </ul>				<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hiponatremia</li> </ul>
Trastornos psiquiátricos		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sueños anormales</li> <li>• Confusión</li> <li>• Ansiedad<sup>2,5</sup></li> <li>• Insomnio<sup>3,5</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pesadillas/ sueños vívidos<sup>2</sup></li> <li>• Manía</li> <li>• Agitación<sup>2</sup></li> <li>• Alucinaciones</li> <li>• Inquietud psicomotora (incluyendo acatisia, hiperkinesia)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Agresión</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ideas suicidas<sup>6</sup></li> <li>• Comportamiento suicida<sup>6</sup></li> </ul>
Trastornos del sistema nervioso	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Somnolencia<sup>1,4</sup></li> <li>• Sedación<sup>1,4</sup></li> <li>• Cefalea<sup>2</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Letargia<sup>1</sup></li> <li>• Mareos</li> <li>• Temblor</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Parestesia<sup>2</sup></li> <li>• Piernas inquietas</li> <li>• Síncope</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mioclonías</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Convulsiones</li> <li>• Síndrome Serotoninérgico</li> <li>• Parestesia Oral</li> <li>• Disartria</li> </ul>
Trastornos vasculares		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hipotensión ortostática</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hipotensión<sup>2</sup></li> </ul>		
Trastornos gastro-intestinales	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Boca seca</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Náuseas<sup>3</sup></li> <li>• Diarrea<sup>2</sup></li> <li>• Vómitos<sup>2</sup></li> <li>• Constipación<sup>1</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hipoestesia oral</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pancreatitis</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Edema bucal</li> <li>• Salivación incrementada</li> </ul>
Trastornos hepato-biliares				<ul style="list-style-type: none"> <li>• Aumentos en la actividad de las transaminasas séricas</li> </ul>	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Exantema<sup>2</sup></li> </ul>			<ul style="list-style-type: none"> <li>• Síndrome de Stevens-Johnson</li> <li>• Dermatitis Bullosa</li> <li>• Eritema multiforme</li> <li>• Necrolisis toxica epidermal</li> </ul>
Trastorno del tejido conectivo y músculo-esquelético		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Artralgia</li> <li>• Mialgia</li> <li>• Dolor de espalda<sup>1</sup></li> </ul>			<ul style="list-style-type: none"> <li>Rabdomiolisis</li> </ul>

Trastornos renales y urinarios					• Retención urinaria
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración		• Edema periférico <sup>1</sup> • Fatiga			• Sonambulismo • Edema generalizado • Edema localizado
Investigación					• Creatina quinasa aumentada

1 En ensayos clínicos estos eventos ocurrieron de forma estadísticamente significativa más frecuentemente durante el tratamiento con REMERON/REMERON Soltab respecto a placebo.

2 En ensayos clínicos estos eventos ocurrieron más frecuentemente durante tratamiento con placebo respecto a REMERON/REMERON Soltab, sin embargo, de manera no estadísticamente significativa más frecuentemente.

3 En ensayos clínicos estos eventos ocurrieron estadísticamente de manera significativa durante el tratamiento con placebo respecto a REMERON/REMERON Soltab.

4 Nota:: la reducción de dosis generalmente no conduce a menos somnolencia/sedación pero puede poner en peligro la eficacia antidepressiva

5 En el tratamiento con antidepressivos, en general pueden ser desarrollados o agravados ansiedad e insomnio (que pueden ser síntomas de la depresión). Han sido reportados desarrollo o agravamiento de ansiedad e insomnio bajo tratamiento con Mirtazapina.

6 Casos de ideación y comportamiento suicida han sido reportados durante la terapia con mirtazapina o poco después de la interrupción del tratamiento (Ver Advertencias y precauciones especiales de uso).

En las pruebas de laboratorio de ensayos clínicos se han observado aumentos transitorios de las transaminasas y gamma-glutamyl transferasa (aunque eventos adversos asociados no han sido reportados de forma estadísticamente significativa con mayor frecuencia con REMERON/REMERON Soltab que con placebo).

#### Población pediátrica

Los siguientes efectos adversos fueron observados comúnmente en ensayos clínicos en niños: aumento de peso, urticaria e hipertrigliceridemia (Ver sección Propiedades farmacodinámicas)

#### Efectos sobre la capacidad de conducir o manejar máquinas

REMERON/REMERON Soltab tiene un efecto leve a moderado sobre la capacidad para conducir vehículos y operar maquinaria. REMERON/REMERON Soltab puede deteriorar la concentración y el estado de alerta (particularmente en la fase inicial del tratamiento). Los pacientes tratados con antidepressivos deberán evitar realizar tareas potencialmente peligrosas que requieran alerta y buena concentración, como conducir un vehículo u operar maquinaria en cualquier momento que se vean afectados.

#### **SOBREDOSIS**

La experiencia actual con respecto a la sobredosis con REMERON/REMERON Soltab solo indica que usualmente los síntomas son leves.

Se ha informado depresión del sistema nervioso central con desorientación y sedación prolongada, junto con taquicardia e hipertensión o hipotensión leve. Sin embargo, existe la posibilidad de resultados más serios (incluida la muerte) en dosis muy superiores a la dosis

terapéutica, especialmente con sobredosis mixtas. En estos casos la prolongación del intervalo QT y Torsadas de Pointes también han sido reportadas.

Los casos de sobredosis deberán recibir tratamiento sintomático y de apoyo apropiado para las funciones vitales. Se deberá realizar monitoreos del ECG. También se deberá considerar el uso de carbón activado o lavado gástrico.

En caso de una sobredosis en pediatría, deben tenerse en cuenta las medidas adecuadas que se describen para los adultos.

**Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología:**

**Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez:(011) 4962-6666/2247**

**Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777**

## **PRESENTACIÓN**

REMERON 15 mg: envases de 10 y 60 comprimidos.

REMERON 30 mg: envases de 10 y 30 comprimidos.

REMERON 45 mg: envases de 10 y 30 comprimidos.

REMERON Soltab 15 mg: envases conteniendo 6, 18, 30, 48 y 96 (\*) comprimidos bucodispersables. (\*) Envase Hospitalario.

REMERON Soltab 30 mg: envases conteniendo 6, 18, 30, 48 y 96 (\*) comprimidos bucodispersables. (\*) Envase Hospitalario.

REMERON Soltab 45 mg: envases conteniendo 6, 18, 30, 48 y 96 (\*) comprimidos bucodispersables. (\*) Envase Hospitalario.

## **CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y DE ALMACENAMIENTO**

REMERON: Conservar entre 2 y 30 °C protegido de la luz y la humedad.

REMERON Soltab: Conservar en su envase original, protegido de la luz y la humedad, a temperatura no superior de 30° C.

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

**ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA.**

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 44.950

## **REMERON**

Fabricado por: **N.V. Organon**, Oss - Holanda.

INDUSTRIA HOLANDESA

## **REMERON Soltab**

Fabricado por: **Cephalon Inc.**, 4745 Wiley Post Way, Salt Lake City, UT 84116 - Estados Unidos.

INDUSTRIA ESTADOUNIDENSE

Importado y comercializado en Argentina por: **MSD Argentina S.R.L.**, Cazadores de Coquimbo 2841/57 piso 4, Munro (B1605AZE), Vicente López, Prov. de Buenos Aires. Tel.: 6090-7200. [www.msd.com.ar](http://www.msd.com.ar).

Director Técnico: Cristina B. Wiege, Farmacéutica.

Última revisión ANMAT: Sep/2016

S-CCDS-MK8246-ALL-042016