



*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.*

DISPOSICIÓN Nº **1667**

BUENOS AIRES, **20 FEB 2015**

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-007179-12-0 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones CRAVERI S.A.I.C solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de esta Administración Nacional, de una nueva especialidad medicinal, la que será elaborada en la República Argentina.

Que de la misma existe por lo menos un producto similar registrado y comercializado en la República Argentina.

Que las actividades de elaboración y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas por la Ley 16.463 y los Decretos 9.763/64, 1.890/92, y 150/92 (T.O. Decreto 177/93), y normas complementarias.

Que la solicitud presentada encuadra en el Art. 3º del Decreto 150/92 (T.O. Decreto 177/93).

Que consta la evaluación técnica producida por la Dirección de



*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.*

DISPOSICIÓN Nº **1 6 6 7**

Gestión de Información Técnica.

Que consta la evaluación técnica producida por el Instituto Nacional de Medicamentos, en la que informa que el producto estudiado reúne los requisitos técnicos que contempla la norma legal vigente, y que los establecimientos declarados demuestran aptitud para la elaboración y el control de calidad del producto cuya inscripción en el Registro se solicita.

Que consta la evaluación técnica producida por el Instituto, en la que informa que la indicación, posología, vía de administración, condición de venta, y los proyectos de rótulos y de prospectos se consideran aceptables y reúnen los requisitos que contempla la norma legal vigente.

Que los datos identificatorios característicos a ser transcritos en los proyectos de la Disposición Autorizante y del Certificado correspondiente, han sido convalidados por las áreas técnicas precedentemente citadas.

Que la Dirección General de Asuntos Jurídicos de esta Administración Nacional, dictamina que se ha dado cumplimiento a los requisitos legales y formales que contempla la normativa vigente en la materia.

Que corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal objeto de la solicitud.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto 1490/92 y del Decreto 1886/14.



*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.*

DISPOSICIÓN N° **667**

Por ello;

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º- Autorízase la inscripción en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales (REM) de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica de la especialidad medicinal de nombre comercial MIRTAZAPINA CRAVERI y nombre/s genérico/s MIRTAZAPINA, la que será elaborada en la República Argentina, de acuerdo a lo solicitado, en el tipo de Trámite N° 1.2.1, por CRAVERI S.A.I.C., con los Datos Identificatorios Característicos que figuran como Anexo I de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 2º- Autorízanse los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s figurando como Anexo II de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 3º - Extiéndese, sobre la base de lo dispuesto en los Artículos precedentes, el Certificado de Inscripción en el REM, figurando como Anexo III de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 4º- En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda: "ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD CERTIFICADO N°...", con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la



*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.*

DISPOSICIÓN Nº **1667**

norma legal vigente.

ARTICULO 5º- Con carácter previo a la comercialización del producto cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular del mismo deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración o importación del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción y de control correspondiente.

ARTICULO 6º- La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 3º será por cinco (5) años, a partir de la fecha impresa en el mismo.

ARTICULO 7º- Regístrese. Inscribábase en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales al nuevo producto. Por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente Disposición, conjuntamente con sus Anexos I, II, y III. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE Nº:1-0047-0000-007179-12-0

DISPOSICIÓN Nº:

1667

Ing. ROGELIO LOPEZ
Administrador Nacional
A.N.M.A.T.



Ministerio de Salud
*Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos*
A.N.M.A.T.

ANEXO I

DATOS IDENTIFICATORIOS CARACTERÍSTICOS DE LA ESPECIALIDAD
MEDICINAL INSCRIPTA EN EL REM MEDIANTE

DISPOSICIÓN ANMAT N°: **1667**

Nombre comercial: MIRTAZAPINA CRAVERI.

Nombre/s genérico/s: MIRTAZAPINA.

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: CRAVERI S.A.I.C., TEODORO VILARDEBO
2839/45/55/65, CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS AIRES.

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se detallan a continuación:

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Nombre Comercial: MIRTAZAPINA CRAVERI.

Clasificación ATC: N06AX11.

Indicación/es autorizada/s: Tratamiento del Trastorno Depresivo (DSM IV)

Concentración/es: 30 mg de MIRTAZAPINA.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: MIRTAZAPINA 30 mg.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 3 mg, CROSCARMELOSA SODICA 9 mg,



Ministerio de Salud
*Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos*
A.N.M.A.T.

CELULOSA MICROCRISTALINA 143 mg, DIOXIDO DE SILICIO COLOIDAL 6 mg,
LACTOSA MONOHIDRATO 100 mg, POLIVINILPIRROLIDONA K 30 9 mg, OPADRY
II 85 F 28751 6 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético.

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: BLISTER AL / PVC AMBAR + ACLAR.

Presentación: ENVASES CONTENIENDO 10, 15, 30, 100 Y 500 COMPRIMIDOS
RECUBIERTOS, SIENDO LAS DOS ULTIMAS PRESENTACIONES PARA USO
HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CONTENIENDO 10, 15, 30, 100 Y 500
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, SIENDO LAS DOS ULTIMAS PRESENTACIONES
PARA USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Período de vida Útil: 24 meses.

Forma de conservación: TEMPERATURA AMBIENTE HASTA 30°C.

Condición de expendio: VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA (LISTA IV).

DISPOSICIÓN N°:

1 6 6 7


Ing. ROGELIO LOPEZ
Administrador Nacional
A.N.M.A.T.



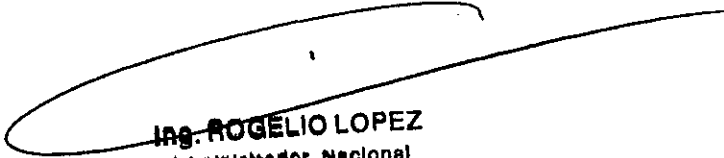
Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

ANEXO II

TEXTO DEL/LOS RÓTULO/S Y PROSPECTO/S AUTORIZADO/S
DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL INSCRIPTA EN EL REM MEDIANTE

DISPOSICIÓN ANMAT Nº

1667


ING. ROGELIO LOPEZ
Administrador Nacional
A.N.M.A.T.



PROYECTO DE RÓTULO
MIRTAZAPINA CRAVERI
MIRTAZAPINA 30 mg
Comprimidos recubiertos

7667
20 FEB 2015

Venta bajo receta archivada
Psicotrópico lista IV

Industria Argentina

FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA:

Cada comprimido recubierto de *MIRTAZAPINA Craveri* contiene: MIRTAZAPINA 30,0 mg;
Polivinilpirrolidona; Lactosa monohidrato; Celulosa microcristalina; Croscarmelosa sódica;
Dióxido de silicio coloidal; Estearato de magnesio; Opadray II 85F28751.

CONSERVAR A TEMPERATURA NO MAYOR A 30°C (Entre 15°C - 30°C), EN SU ENVASE ORIGINAL.

**ESTE MEDICAMENTO DEBE SER UTILIZADO BAJO PRESCRIPCIÓN MÉDICA Y NO
PUEDE REPETIRSE SIN UNA NUEVA RECETA MÉDICA.**

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Contenido: 10 comprimidos

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud - ANMAT

Certificado N°

Director Técnico: Andrea Carolina Spizzirri. Farmacéutica.

CRAVERI S.A.I.C.

Arengreen 830 · (C1405CYH) Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Tel.: 5453-4555 · Fax: 5453-4505

www.craveri.com.ar · info@craveri.com.ar

Última fecha de revisión:/...../.....

Nota: El mismo texto se repite en los envases de MIRTAZAPINA CRAVERI conteniendo 15 y 30 comprimidos recubiertos.

CAROLINA SPIZZIRRI
APODERADA
CRAVERI S.A.I.C.

CAROLINA SPIZZIRRI
DIRECTORA TÉCNICA
Mat. 12.041
CRAVERI S.A.I.C.



1667

PROYECTO DE RÓTULO

MIRTAZAPINA CRAVERI

MIRTAZAPINA 30 mg

Comprimidos recubiertos

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

Psicotrópico lista IV

FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA:

Cada comprimido recubierto de MIRTAZAPINA Craveri contiene: MIRTAZAPINA 30,0 mg; Polivinilpirrolidona; Lactosa monohidrato; Celulosa microcristalina; Clo Carmelosa sódica; Dióxido de silicio coloidal; Estearato de magnesio; Opadray II 85F28751

CONSERVAR A TEMPERATURA NO MAYOR A 30°C (Entre 15°C y 30°C), EN SU ENVASE ORIGINAL.

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER UTILIZADO BAJO PRESCRIPCIÓN MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN UNA NUEVA RECETA MÉDICA.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Contenido: 100 comprimidos

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud - ANMAT

Certificado N°

Director Técnico: Andrea Carolina Spizziri. Farmacéutica.

CRAVERI S.A.I.C.

Arengreen 830 · (C1405CYH) Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Tel.: 5453-4555 · Fax: 5453-4505

www.craveri.com.ar · info@craveri.com.ar

Ultima fecha de revisión:/...../.....

Nota: El mismo texto se repite en los envases de MIRTAZAPINA CRAVERI conteniendo 500 comprimidos

CAROLINA SPIZZIRRI
APODERADA
CRAVERI S.A.I.C.

FARM. CAROLINA SPIZZIRRI
DIRECTORA TÉCNICA
Mat. 12.041
CRAVERI S.A.I.C.



1667

PROYECTO DE PROSPECTO

MIRTAZAPINA CRAVERI

MIRTAZAPINA 30 mg

Comprimidos recubiertos

Venta bajo receta archivada (Lista IV)

Industria Argentina

ESTE MEDICAMENTO DEBER SER UTILIZADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN UNA NUEVA RECETA MÉDICA.

FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto contiene:

MIRTAZAPINA..... 30 mg

Excipientes: polivinilpirrolidona 9,0 mg; lactosa monohidrato 100,0 mg; celulosa microcristalina 143,0 mg; croscarmelosa sódica 9,0 mg; dióxido de silicio coloidal 6,0 mg; estearato de magnesio 3,0 mg; Opadray II 85F28751 6,00 mg.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Antidepresivo tetracíclico.

CLASIFICACIÓN ATC: N06AX11

INDICACIONES

Tratamiento del Trastorno Depresivo (DSM IV).

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS/PROPIEDADES

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Si bien el mecanismo de acción de la MIRTAZAPINA no es completamente conocido, la evidencia existente sugiere que la molécula actúa reforzando la actividad serotoninérgica y noradrenérgica a nivel central. Se considera que ambos enantiómeros de MIRTAZAPINA contribuyen a las propiedades farmacológicas de la molécula: el enantiómero S (+) bloqueando los receptores α_2 y 5-HT₂; el enantiómero R (-) bloqueando los receptores 5-HT₃.

La acción antidepresiva de la MIRTAZAPINA deriva de su capacidad de modificar la neurotransmisión serotoninérgica y noradrenérgica. MIRTAZAPINA actúa antagonizando los receptores de serotonina (5-HT), especialmente los subtipos 5-HT₂ y 5-HT₃, asimismo, es un antagonista potente de los receptores α_2 -adrenérgicos presinápticos, aumentando la neurotransmisión adrenérgica, casi sin modificar la recaptación de noradrenalina. También posee propiedades antihistamínicas sobre los receptores histaminérgicos H₁. Esta acción sobre el receptor H₁ sería la responsable del efecto sedante, especialmente al comienzo del tratamiento. Posee leve actividad anticolinérgica (antimuscarínico) y es un antagonista α_1 -adrenérgico débil (probable responsable de la hipotensión ortostática que ocasionalmente se observa con el uso del medicamento).

PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS

En el rango de dosis recomendada la MIRTAZAPINA tiene un perfil farmacocinético lineal.


CAROLINA SPIZZIRRI
AUTORIZADA
CRAVERI S.A.I.C.


FARM. CAROLINA SPIZZIRRI
DIRECTORA TÉCNICA
Mol. 12/041
CRAVERI S.A.I.C.

- Absorción: vía oral: su biodisponibilidad es del 50%, alcanzando una concentración sérica máxima de 0,1 µg/ml (20 mg, oral) al cabo de 2 horas. Los alimentos no afectan la absorción oral por lo que no se requiere ajuste de dosis. El tiempo preciso para que aparezca la acción terapéutica es de 1-2 semanas de tratamiento.
- Distribución: el grado de unión a proteínas plasmáticas es del 85%. El estado de equilibrio estacionario se alcanza en 3-4 días.
- Metabolismo: la MIRTAZAPINA es metabolizada ampliamente en el hígado, a través de reacciones de desmetilación, oxidación y posterior conjugación. Los datos in vitro de los microsomas hepáticos humanos indican que los enzimas CYP2D6 y CYP1A2 del citocromo P450 están implicados en la formación del metabolito 8-hidroxi de la MIRTAZAPINA, mientras que se considera al CYP3A4 responsable de la formación de los metabolitos N-desmetil y N-óxido. El metabolito desmetilado es farmacológicamente activo y parece tener el mismo perfil que el compuesto de origen.
- Eliminación: se excreta el 75% con la orina y el 15% con las heces. Su vida media de eliminación es de 20-40 horas (siendo mucho mayor en hombres que en mujeres, 37 horas y 26 horas respectivamente). La vida media es incrementada en insuficiencia renal, insuficiencia hepática y ancianos con disfunción renal. En algunos estudios se han reportado vidas medias de hasta 65 horas y también vidas medias mucho más cortas (en particular en hombres jóvenes).

POSOLOGÍA/DOSIFICACIÓN – MODO DE ADMINISTRACIÓN

Las siguientes recomendaciones posológicas son para adultos mayores de 18 años. No se recomienda su uso en menores de 18 años.

Tratamiento inicial:

Se recomienda comenzar con una dosis de 15 mg/día administrado en una sola toma preferiblemente por la noche antes de acostarse.

Si el paciente no responde a esa dosis, puede ser beneficioso aumentarla paulatinamente hasta un máximo de 45 mg por día.

Debido a la vida media de eliminación de MIRTAZAPINA (entre 20 y 40 horas), los ajustes de dosificación no deben hacerse antes de 1 a 2 semanas de tratamiento para poder evaluar correctamente la respuesta terapéutica a una dosis determinada.

Ancianos y pacientes con insuficiencia renal o hepática:

La depuración de MIRTAZAPINA se reduce en pacientes ancianos y en pacientes con moderada o severa insuficiencia renal o hepática. Consecuentemente, el médico prescriptor deberá tener en cuenta que los niveles plasmáticos de MIRTAZAPINA pueden aumentar en estos pacientes en comparación con los niveles observados en adultos jóvenes sin insuficiencia hepática o renal.

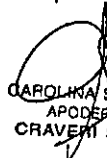
Mantenimiento/Tratamiento prolongado:

Si bien no existen evidencias que indiquen durante cuánto tiempo puede prolongarse el tratamiento de un paciente depresivo con MIRTAZAPINA, está generalmente aceptado que el tratamiento farmacológico para episodios agudos de depresión debería continuar hasta los 6 meses o por un lapso más largo. Se desconoce si la dosis de antidepresivo necesaria para inducir la remisión del estado depresivo es la misma que la dosis de mantenimiento.


Posteriormente, el tratamiento puede abandonarse gradualmente.

Pacientes que abandonan o cambian por un IMAO (inhibidor de la monoamino oxidasa):

Al menos deben pasar 14 días entre la discontinuación de un IMAO y la iniciación del



CAROLINA SPIZZIRRI
APODERADA
CRAVERI S.A.I.C.



FARM. CAROLINA SPIZZIRRI
DIRECTORA TÉCNICA
MAY. 12.041
CRAVERI S.A.I.C.

tratamiento con MIRTAZAPINA. Además, se deberán esperar 14 días luego de abandonar un tratamiento con MIRTAZAPINA para comenzar un tratamiento con un IMAO.

Importante:

- El tratamiento proporciona respuesta generalmente en 2-4 semanas. Si la respuesta es insuficiente se podrá aumentar hasta la dosis máxima, aunque si no hay respuesta en otras 2-4 semanas se deberá interrumpir definitivamente.
- Para la correcta administración del medicamento: administrar una vez al día, preferiblemente como dosis única por la noche antes de acostarse. También se podrá administrar en subdosis divididas a partes iguales durante el día (mañana y noche).

CONTRAINDICACIONES

Este medicamento está contraindicado en pacientes con conocida alergia o hipersensibilidad a la MIRTAZAPINA o a algunos de los componentes de la formulación.

Está contraindicada la utilización de MIRTAZAPINA junto con Inhibidores de la Monoaminoxidasa (IMAOs) o dentro de los 14 días posteriores a la suspensión del tratamiento con IMAOs debido al aumento en el riesgo de desarrollar Síndrome Serotoninérgico.

Tampoco se recomienda iniciar el tratamiento con MIRTAZAPINA en pacientes que están siendo tratados con IMAOs tales como la linezolida o pacientes tratados con azul de metileno intravenoso debido al aumento en el riesgo para desarrollar Síndrome Serotoninérgico.

No utilizar en pacientes menores de 18 años.

ADVERTENCIAS

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 descriptos 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.

La seguridad y eficacia en pacientes menores de 18 años no ha sido establecida.

7667

Empeoramiento Clínico y Riesgo de Suicidio

Los pacientes con trastorno depresivo mayor, ya sean adultos o pediátricos, pueden experimentar un empeoramiento de su depresión y/o la emergencia de ideación suicida o comportamiento suicida (suicidabilidad) o cambios inusuales en su comportamiento, mientras estén o no tomando medicación antidepresiva, y el riesgo puede persistir hasta que ocurra una remisión significativa.

El suicidio es un riesgo bien conocido de la depresión y otros desórdenes psiquiátricos, y estos trastornos en si mismo son fuertes predictores de suicidio. Sin embargo ha existido por largo tiempo una preocupación respecto de que los antidepresivos pudieran tener un papel en la inducción de un empeoramiento de la depresión o la emergencia de suicidabilidad en algunos pacientes durante la primer fase del tratamiento.

Análisis combinados de estudios clínicos controlados con placebo y realizados a corto plazo con drogas antidepresivas (SSRIs y otros) mostraron que estas drogas aumentan el riesgo de pensamiento y actitud suicida en niños, adolescentes y adultos jóvenes (18-24 años) con trastorno depresivo mayor y otras alteraciones psiquiátricas.

Estudios a corto plazo no mostraron un aumento en el riesgo de suicidabilidad con antidepresivos respecto del placebo en adultos mayores de 24 años; por otra parte se observó una disminución en el riesgo de suicidio en pacientes de 65 años y mayores de 65 años tratados con antidepresivos.

Los análisis combinados de estudios clínicos controlados en niños y adolescentes con trastorno depresivo mayor, trastorno obsesivo-compulsivo u otros desórdenes psiquiátricos incluyeron un total de 24 estudios clínicos a corto plazo de 9 drogas antidepresivas en más de 4.400 pacientes. El análisis combinado en estudios clínicos controlados con pacientes adultos que sufrían trastorno depresivo mayor u otra afección psiquiátrica incluyeron un total de 295 estudios de corto plazo (duración promedio 2 meses) de 11 drogas antidepresivas en más de 77.000 pacientes. **Existió una considerable variación en el riesgo de suicidabilidad entre las diferentes drogas, pero se observó una tendencia al aumento en pacientes jóvenes con todas las drogas estudiadas.** Existieron diferencias en el riesgo absoluto para suicidabilidad (droga vs placebo) para varias indicaciones, sin embargo, fueron relativamente estables con el rango etario para todas las indicaciones. Estas diferencias en el riesgo (diferencia droga-placebo en el número de casos de suicidabilidad por 1.000 pacientes tratados) se muestran en la siguiente tabla:



CAROLINA SPIZZIRRI
APODERADA
CRAVERI S.A.I.C.



FARM. CAROLINA SPIZZIRRI
DIRECTORA TÉCNICA
Nº 12.041
CRAVERI S.A.I.C.

Rango Etario	Diferencia Droga-placebo en Número de Casos cada 1000 pacientes tratados.
Aumento en comparación al placebo	
Menos de 18 años	14 casos adicionales
De 18-24 años	5 casos adicionales
Disminución en comparación al placebo	
De 25-64 años	1 caso menos
Más de 65 años	6 casos menos

No se observaron suicidios en ninguno de los estudios pediátricos. Hubo suicidios en los estudios con adultos pero el número no fue suficiente para lograr alguna conclusión respecto de los efectos de las drogas sobre el riesgo de suicidio.

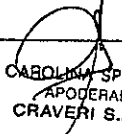
No se conoce como aumenta el riesgo de suicidio con el uso a largo plazo (más allá de varios meses). Sin embargo, existe evidencia sustancial surgida de estudios clínicos controlados en pacientes adultos con depresión respecto de que el uso de antidepresivos puede demorar la recurrencia.

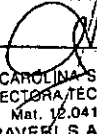
Todos los pacientes tratados con antidepresivos por cualquier indicación deben ser monitoreados apropiadamente y observados muy de cerca respecto del empeoramiento clínico, la aparición de suicidabilidad y cambios inusuales del comportamiento, especialmente durante los primeros meses del tratamiento, o al momento de realizarse cambios en la dosis (ya sea disminución o aumento de la misma).

Los siguientes síntomas fueron reportados en pacientes adultos y pediátricos tratados con antidepresivos tanto para el Trastorno Depresivo como para otras indicaciones (psiquiátricas y no psiquiátricas): ansiedad, agitación, ataque de pánico, insomnio, irritabilidad, hostilidad (agresividad), impulsividad, acatisia, hipomanía y manía. Aunque la causalidad ante la aparición de estos 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.

Es importante prestar especial atención a cualquier alteración del régimen terapéutico, incluyendo a la posibilidad de discontinuación de la medicación, en pacientes en los que la depresión empeora de manera persistente, o en aquellos que demuestran suicidabilidad emergente o síntomas que podrían predecir un empeoramiento de la depresión o la suicidabilidad, especialmente si los síntomas son severos, de inicio abrupto o no son parte de la sintomatología que presentaba el paciente.

Los familiares y los cuidadores de los pacientes que son tratados con antidepresivos por trastorno depresivo mayor u otras afecciones, ya sean psiquiátricas o no psiquiátricas, deben estar alertas respecto de la necesidad de monitorear a los pacientes respecto de la aparición de agitación, irritabilidad, cambios inusuales en el comportamiento, y otros síntomas descritos anteriormente, así como de la posible aparición de suicidabilidad. Es importante que éstos síntomas sean comunicados inmediatamente a


CAROLINA SPIZZIRRI
APODERADA
CRAVERI S.A.I.C.


FARM. CAROLINA SPIZZIRRI
DIRECTORA TÉCNICA
Mat. 12.041
CRAVERI S.A.I.C.

un profesional médico. Este monitoreo y seguimiento cercano incluye la observación diaria del paciente por parte de sus familiares y cuidadores. La prescripción de MIRTAZAPINA debe realizarse en cantidades pequeñas y de acuerdo a un adecuado manejo del paciente para evitar el riesgo de sobredosis accidental o intencional.

Screening de pacientes con trastorno Bipolar: un trastorno depresivo mayor puede ser la forma inicial de presentación del trastorno bipolar. Se cree en general que, aunque no haya sido demostrado en estudio clínicos controlados, el tratamiento de este primer episodio solamente con un antidepresivo podría precipitar un episodio maniaco mixto en pacientes con riesgo de padecer trastorno bipolar. No se sabe si alguno de los síntomas mencionados anteriormente constituyen o representan una forma de conversión. Sin embargo, antes de iniciar el tratamiento con un antidepresivo, los pacientes con síntomas depresivos deben ser convenientemente estudiados para ver si se encuentran en riesgo de sufrir un trastorno bipolar. El screening debe incluir la historia familiar de suicidio, trastorno bipolar y depresión. Se debe tener muy presente que la MIRTAZAPINA no está aprobada para el uso en pacientes con depresión por enfermedad bipolar.


Agranulocitosis

En estudios pre-mercado, dos (2) (1 con síndrome de Sjögren) de 2796 pacientes tratados con MIRTAZAPINA desarrollaron agranulocitosis (conteo absoluto de neutrófilos <500/ml con signos y síntomas asociados; fiebre, infecciones, etc) y un tercer paciente desarrolló neutropenia severa sin signos ni síntomas. Para los 3 pacientes el inicio de la neutropenia se detectó los días 61, 9 y 14 luego del inicio del tratamiento, respectivamente. Todos los pacientes se recuperaron luego de la suspensión del tratamiento. Estos 3 casos llevan a proyectar una incidencia cruda de neutropenia severa (con o sin infección asociada) de aproximadamente 1,1 por cada 1.000 pacientes expuestos, con un intervalo de confianza del 95% muy amplio (22 casos cada 10.000 a 3,1 casos por cada 1000). Si un paciente desarrolla resfriado, fiebre, estomatitis durante el tratamiento con MIRTAZAPINA, se debe suspender la medicación y se debe seguir y evaluar cuidadosamente al paciente.


Síndrome Serotoninérgico:

El desarrollo potencial de una afección que puede poner en peligro la vida del paciente tal como el Síndrome Serotoninérgico fue demostrado en pacientes tratados con MIRTAZAPINA como monodroga pero particularmente en aquellos con tratamientos concomitantes con otras drogas serotoninérgicas (tales como triptanos, antidepresivos tricíclicos, fentanilo, litio, tramadol, triptófano, buspirona y hierba de San Juan), y con drogas que alteran el metabolismo de la serotonina (particularmente IMAOs, ya sean los utilizados para el tratamiento de afecciones psiquiátricas como para otras afecciones como el azul de metileno y la linezolida).

Los síntomas del Síndrome Serotoninérgico pueden incluir cambios del estado mental (agitación, alucinaciones, delirio y coma), inestabilidad autonómica (taquicardia, presión arterial lábil, mareos, diaforesis, bochornos, hipertermia), síntomas neuromusculares (temblor, rigidez, mioclonía, hiperreflexia, incoordinación), convulsiones, y/o síntomas gastrointestinales (náuseas, vómitos, diarrea). Los pacientes deben ser monitoreados ante la emergencia de estos síntomas. El uso concomitante de MIRTAZAPINA con IMAOs para el tratamiento de desórdenes psiquiátricos está contraindicado. El tratamiento con MIRTAZAPINA no debe iniciarse en pacientes que están siendo tratados con IMAOs tales como linezolida y azul de metileno. Toda la información, al respecto proviene de tratamientos cuya ruta de administración fue



CAROLINA SPIZZIRRI
APODERADA
CRAVERI S.A.I.C.



FARM. CAROLINA SPIZZIRRI
DIRECTORA TÉCNICA
Met. 12.041
CRAVERI S.A.I.C.

intravenosa a razón de una dosis de 1mg/kg a 8 mg/kg. No hay reportes cuando el azul de metileno se administra por otra vía (tales como tabletas orales o inyección local) o a dosis más bajas. Podrían haber circunstancias en las que fuera necesaria la iniciación del tratamiento con un IMAO tal como linezolida o azul de metileno intravenoso en pacientes que están bajo tratamiento con MIRTAZAPINA. En este caso se debe suspender inmediatamente la MIRTAZAPINA.

7667

Si el tratamiento concomitante de MIRTAZAPINA con otra droga serotoninérgica (triptanos, antidepresivos tricíclicos, fentanilo, litio, tramadol, buspirona, triptofano, hierba de San Juan) se justifica clínicamente, se debe estar atento al aumento en el riesgo potencial de desarrollar Síndrome Serotoninérgico, sobre todo al inicio del tratamiento o ante aumentos de dosis. Si ocurren síntomas que hagan suponer la aparición del Síndrome Serotoninérgico se debe suspender el tratamiento e iniciar las medidas de soporte vital que correspondan.

Glaucoma de Ángulo Cerrado

La pupila se dilata con el uso de muchas drogas antidepresivas incluyendo MIRTAZAPINA. El uso de MIRTAZAPINA puede desencadenar un ataque agudo de glaucoma en pacientes con ángulo cerrado que no tienen una iridectomía patente.

PRECAUCIONES

Síntomas de discontinuación

Se han notificado reacciones adversas secundarias luego de la discontinuación del tratamiento con MIRTAZAPINA, en particular con el abandono abrupto. Los síntomas fueron: mareos, sueños anormales, alteraciones sensoriales (parestias y sensación de corriente eléctrica), agitación, ansiedad, fatiga, confusión, dolor de cabeza, temblores, náuseas, vómitos, sudoración. La mayoría de los casos reportados fueron leves y autolimitados. Sin embargo, también se debe tener en cuenta que los síntomas reportados como eventos adversos pueden deberse a la enfermedad subyacente y no al tratamiento.

Los pacientes que están usando MIRTAZAPINA no deben suspender abruptamente el tratamiento debido al riesgo de síndrome de discontinuación. Si se toma la decisión terapéutica de suspender el tratamiento se debe proceder a la disminución gradual de la dosis.

Acatisia /Inquietud Psicomotora

El uso de antidepresivos se asocia con el desarrollo de acatisia, caracterizada por el displacer subjetivo o inquietud molesta y la necesidad imperiosa de moverse frecuentemente asociada con la imposibilidad de mantenerse sentado o parado. Esto puede ocurrir generalmente durante la fase inicial del tratamiento. No se recomienda el aumento de la dosis como actitud terapéutica de la sintomatología puesto que generalmente resulta contraproducente.

Hiponatremia

La hiponatremia se presenta raramente en pacientes tratados con MIRTAZAPINA. Se debe prestar especial atención a pacientes con riesgo tales como pacientes añosos o pacientes tratados con medicamentos que pueden causar hiponatremia.



CAROLINA SPIZZIRRI
APODERADA
CRAVERI S.A.I.C.



FARM. CAROLINA SPIZZIRRI
DIRECTORA TÉCNICA
Mat. 12.041
CRAVERI S.A.I.C.

Somnolencia:

En estudios controlados se informó que el 54% de los pacientes tratados con MIRTAZAPINA podían presentar somnolencia en relación al 18% tratado con placebo y al 60% tratado con amitriptilina. En un porcentaje del 10,4%, los pacientes debieron abandonar el tratamiento por esta causa en relación al 2,2% en los tratados con placebo. No se sabe si se desarrolla o no tolerancia a este efecto secundario. Es importante que se advierta a los pacientes sobre este efecto y se les recomiende ser muy precavidos en la realización de tareas que requieren un grado elevado de alerta hasta tanto no sean capaces de determinar con exactitud los efectos del uso de MIRTAZAPINA sobre su capacidad de funcionamiento psicomotora.

Mareos:

En estudios controlados un 7% de los pacientes tratados pueden presentar mareos en relación al 3% de los tratados con placebo y al 14% de los tratados con amitriptilina. No se sabe si los pacientes desarrollan tolerancia a este efecto secundario.

Aumento del apetito y del peso corporal:

En estudios controlado el uso de MIRTAZAPINA se asoció a un aumento de apetito en el 17% de los pacientes tratados y el uso del medicamento generó hasta un 7% de aumento en el peso corporal en un 7,5% de los pacientes. En algunos casos la variación de peso fue causa de la suspensión del tratamiento. Esto último se observó en estudios pre-mercado, donde hasta el 8% de los pacientes en estudios a largo plazo y abiertos debió abandonar el tratamiento. En un estudio clínico a 8 semanas en pacientes pediátricos dosis entre 15 y 45 mg/día, hasta un 49% de los pacientes aumentaron de peso en hasta un 7% comparados con el 5,7% del placebo.

Efectos sobre el colesterol y los triglicéridos:

En estudios controlados se observó que el uso de MIRTAZAPINA elevó hasta un 20% los niveles de colesterol postprandial en hasta un 15% de los pacientes (comparado con un 7% en el placebo y un 5,9% en tratados con amitriptilina) y aumentó los triglicéridos a valores superiores a los 500mg/dl en hasta un 6% de los pacientes comparado con un 3% en el placebo y un 3% en tratados con amitriptilina.

Elevación de las Transaminasas:

En estudios controlados se observó un porcentaje bajo (2%) de pacientes con elevación de transaminasas hasta 3 veces por encima del valor normal. La mayor parte de los pacientes con elevación enzimática no mostró signos o síntomas de alteración de la función hepática. Aunque algunos pacientes debieron abandonar el tratamiento por el aumento de enzimas hepáticas en otros pacientes los niveles regresaron a la normalidad a pesar de la continuación del tratamiento con MIRTAZAPINA. De todas maneras se recomienda precaución al usar MIRTAZAPINA en pacientes con alteración de la función hepática.

Activación de Manía e Hipomanía:

Aunque la presentación de manía o hipomanía es muy baja durante el uso de MIRTAZAPINA (0,2 % ó 3 de cada 1299 pacientes) el medicamento debe ser utilizado con cuidado en pacientes con historias de manía/hipomanía.

Convulsiones:



CAROLINA SPIZZIRRI
APODERADA
CRAVERI S.A.I.C.



FARM. CAROLINA SPIZZIRRI
DIRECTORA TÉCNICA
Mat. 12.041
CRAVERI S.A.I.C.

No existe suficiente información respecto del efecto que podría tener la MIRTAZAPINA en pacientes con historia de convulsiones. Sólo se ha presentado un caso en casi 3000 pacientes en estudios pre-mercado pero de todas maneras debe analizarse cuidadosamente la utilización del producto en estos pacientes.

Uso en pacientes con enfermedades concomitantes:

No existe suficiente información sobre los efectos de la MIRTAZAPINA en pacientes con enfermedades concomitantes. Sin embargo se recomienda precaución en sujetos con enfermedades metabólicas o hemodinámicas. No existen suficientes evidencias en pacientes con infarto de miocardio reciente, pero en algunos estudios clínicos el uso de MIRTAZAPINA se asocia con efectos hipotensores. Por esto último se debe usar el medicamento con cuidado en situaciones que podrían agravarse con episodios de hipotensión tales como las enfermedades cerebrovasculares o cardiovasculares (historia de infarto de miocardio, angina, accidente cerebrovascular isquémico) u otras situaciones que podrían predisponer al paciente a hipotensión (deshidratación, hipovolemia, tratamiento con hipotensores).

El clearance de MIRTAZAPINA puede verse disminuido en pacientes con enfermedad renal moderada y severa y también en pacientes con afección hepática. Se recomienda precaución con la dosis administrada en estos pacientes.

Tests de laboratorio:

No hay ninguna recomendación en relación a la realización de análisis de laboratorio de rutina.

Interacciones medicamentosas

Al igual que ocurre con otras drogas existe la posibilidad de interacción medicamentosa. El potencial de interacción con otros medicamentos depende de una serie de mecanismos farmacocinéticos y farmacodinámicos.

Inhibidores de la Monoamino-oxidasa: (ver CONTRAINDICACIONES, ADVERTENCIAS)

Drogas Serotoninérgicas: (ver CONTRAINDICACIONES, ADVERTENCIAS)

Drogas que alteran el Metabolismo Hepático:

El metabolismo de la MIRTAZAPINA puede verse alterado por la inhibición o inducción enzimática producida por varias sustancias:

Drogas que son Metabolizadas por y/o inhiben el citocromo P450:

Inductores enzimáticos:

Fenitoína: en pacientes hombres sanos (n=18), la fenitoína en dosis de 200 mg/día aumentó el clearance de MIRTAZAPINA 30 mg/día unas dos veces, resultando en la disminución de un 45% en las concentraciones plasmáticas de MIRTAZAPINA. La MIRTAZAPINA no afectó de manera significativa la farmacocinética de la fenitoína.

Carbamazepina: en pacientes hombres sanos (n=24), la carbamazepina en dosis de 400 mg tomadas 2 veces por día aumentó el clearance de MIRTAZAPINA (30 mg/día) dos veces, resultando en la disminución de un 60% en las concentraciones plasmáticas de MIRTAZAPINA.

Cuando se agrega fenitoína, carbamazepina u otro inductor enzimático (como por ejemplo rifampicina) al tratamiento con MIRTAZAPINA se debe tener en cuenta aumentar la dosis de MIRTAZAPINA. Si se discontinúa con el tratamiento del inductor se debe reducir la dosis de MIRTAZAPINA.

Inhibidores enzimáticos:

Cimetidina: en pacientes hombres sanos (n=12), cuando se administró cimetidina (un inhibidor leve del CYP2D6 y CYP3A4) en dosis de 800 mg dos veces por día, el área bajo la curva para MIRTAZAPINA se incrementó en un 50% o más. La MIRTAZAPINA no causó cambios relevantes en la farmacocinética de la cimetidina. **La dosis de MIRTAZAPINA debe disminuirse en pacientes tratados con cimetidina y se debe aumentar cuando se discontinúe el tratamiento con cimetidina.**

Ketoconazol: en pacientes masculinos caucásicos (n=24), la coadministración de Ketoconazol, potente inhibidor del CYP2D6, en dosis de 200 mg dos veces por día durante 6,5 días aumentó los niveles plasmáticos pico y el área bajo la curva de una dosis única de MIRTAZAPINA en un 40% y 50% respectivamente.

Se requiere precaución cuando se administre MIRTAZAPINA con inhibidores potentes del CYP3A4 como los inhibidores de la proteasa HIV, antifúngicos azólicos, eritromicina o nefazodona.

Paroxetina: en un estudio de interacción in vivo en sujetos sanos con metabolismo acelerado del CYP2D6 (n=24), el tratamiento con MIRTAZAPINA en una dosis de 30 mg/día y en el estado estable no afectó la farmacocinética de la paroxetina a 40 mg/día (un inhibidor del citocromo CYP2D6).

Otras interacciones medicamentosas:

Amitriptilina: en pacientes sanos y metabolizadores acelerados del CYP2D6 (n=32), la amitriptilina en dosis de 75 mg/día y en el estado estable, no causó cambios relevantes en la farmacocinética de la MIRTAZAPINA en dosis de 30 mg/día. La MIRTAZAPINA tampoco indujo ningún cambio sobre la amitriptilina.


Warfarina: en sujetos varones sanos (n=16), la MIRTAZAPINA a dosis de 30 mg/día y en estado estable causó un pequeño (0,2) pero estadísticamente significativo aumento en el INR de sujetos tratados con warfarina. Como no se puede excluir la posibilidad de un efecto mucho más manifiesto en caso de utilizar dosis más altas de MIRTAZAPINA, **se aconseja monitorear el INR en pacientes tratados concomitantemente con warfarina y MIRTAZAPINA.**

Litio: no se observaron cambios relevantes a nivel clínico o farmacocinético en sujetos varones sanos tratados con una dosis de MIRTAZAPINA de 30 mg/día y litio a una dosis subterapéutica de 600mg/día durante 10 días. Se desconocen las posibles interacciones al utilizar dosis superiores de litio.


Risperidona: en un estudio de interacción in vivo, no randomizado, en 6 sujetos que requerían de un tratamiento con antipsicótico y con antidepresivo, se encontró que la MIRTAZAPINA no tiene influencia sobre la farmacocinética de la risperidona (en dosis de hasta 3 mg dos veces por día).

Alcohol: la administración conjunta de alcohol (equivalente a 60 g) tuvo un efecto mínimo sobre los niveles plasmáticos de la MIRTAZAPINA (15 mg) en 6 sujetos varones sanos. Sin embargo, la discapacidad de las funciones cognitivas y motoras causadas por el uso de MIRTAZAPINA mostraron ser aditivas a las causadas por el consumo de alcohol. Por lo tanto, **se recomienda suspender la ingesta de alcohol durante el tratamiento con MIRTAZAPINA.**

Diazepam: el tratamiento conjunto con diazepam (15 mg) tuvo un efecto mínimo sobre los niveles plasmáticos de MIRTAZAPINA (15 mg) en 12 pacientes sanos. Sin embargo, la alteración de la habilidad motora producida por la MIRTAZAPINA mostró ser aditiva a la causada por el diazepam. Por lo tanto, **se recomienda suspender la ingesta de diazepam y otras drogas similares durante el tratamiento con MIRTAZAPINA.**



CAROLINA SPIZZIRRI
APODERADA
CRAVERI S.A.I.C.



FARM. CAROLINA SPIZZIRRI
DIRECTORA TÉCNICA
Mat. 12.041
CRAVERI S.A.I.C.

Carcinogénesis, Mutagénesis y Alteración de la Fertilidad.

Carcinogénesis:

Los estudios de carcinogénesis se llevaron a cabo con MIRTAZAPINA a dosis de 2, 20 y 200 mg/kg/día en ratones y a 2, 20 y 200 mg/kg/día en ratas. La dosis más alta utilizada representó entre 20 y 12 veces la máxima dosis recomendada en humanos (45 mg/día). Hubo un aumento en la incidencia de adenoma y carcinoma hepatocelular en ratones machos a altas dosis. En ratas se observó un aumento de adenoma hepatocelular en hembras y de tumores hepatocelulares y adenoma folicular, cistoadenomas o carcinoma de tiroides en machos. Estos datos sugieren que los efectos mencionados podrían ser mediados por mecanismos no genotóxicos. La relevancia de esta observación para el humano no se conoce con exactitud. Las dosis utilizadas en los ratones no fueron lo suficientemente altas para caracterizar completamente el potencial carcinogénico de la MIRTAZAPINA.

Mutagénesis:

La MIRTAZAPINA no fue mutagénica o clastogénica y no generó daño del ADN en varios estudios de genotoxicidad: test de AMES, ensayo *in vitro* de mutación genética en células de Hamster Chino V79, ensayos *in vitro* de intercambio de cromátides hermanas en linfocitos de conejo, test *in vivo* en micronúcleo de células de médula ósea de rata y ensayos de síntesis de ADN en células HeLa.

Alteración de la Fertilidad:

En un estudio de fertilidad en ratas, se administró MIRTAZAPINA a dosis de hasta 100 mg/kg (20 veces la dosis máxima recomendada en humanos). Ni el apareamiento ni el embarazo fueron afectados por la droga, pero el ciclo estral se alteró a dosis que fueron 3 veces superiores a la máxima dosis recomendada en humanos. A dosis 20 veces superiores a la máxima recomendada en humana se observó pérdida pre-implante.

Uso durante el embarazo:

No se recomienda el uso durante el embarazo.

Efectos teratogénicos: estudios de reproducción en ratas y conejos a dosis de 40 mg/kg y 100 mg/kg (17 y 20 veces más altas que la máxima dosis recomendada en humanos) demostraron la ausencia de teratogénesis. Sin embargo, en ratas se observó un aumento de la pérdida post-implante. También hubo un aumento en la muerte de las crías en los primeros 3 días desde el nacimiento y disminución en el peso corporal al nacimiento. Las causas de las muertes no se conocen.

Todos los efectos ocurrieron a dosis que fueron 20 veces superiores a la máxima recomendada en humanos, pero no a 3 veces superiores. No existen estudios controlados en mujeres embarazadas.

La MIRTAZAPINA debe ser utilizada en mujeres embarazadas solamente en aquellos casos en los que sea realmente necesario o no haya otra opción terapéutica y siempre analizando cuidadosamente la relación beneficio/riesgo.

Uso durante la lactancia:

La MIRTAZAPINA podría excretarse en la leche materna. Se debe tener especial cuidado al uso durante la lactancia y seguir las recomendaciones de restricción mencionadas para el embarazo.

Uso en pediatría:



CAROLINA SPIZZIRRI
APODERADA
CRAVERI S.A.I.C.



FARM. CAROLINA SPIZZIRRI
DIRECTORA TÉCNICA
Mat. 12/041
CRAVERI S.A.I.C.

17 667

La eficacia y seguridad del uso de MIRTAZAPINA en pediatría no ha sido suficientemente establecido y por lo tanto no se recomienda el uso en menores de 18 años.

Dos estudios controlados con placebo en 258 pacientes pediátricos con trastorno depresivo mayor no fueron suficientes para arrojar datos que respalden el uso de la droga en esta población. Se deberá evaluar cuidadosamente la relación riesgo/beneficio antes de usar MIRTAZAPINA.

En un estudio pediátrico a 8 semanas con dosis de 15 a 45 mg/día, el 49% de los pacientes tratados con MIRTAZAPINA tuvieron un aumento de peso de un 7% en comparación al 5,7% en el grupo placebo. La media de aumento de peso fue de 4 kg (2kg SD) para los pacientes tratados con MIRTAZAPINA versus 1 kg (2kg SD) en los pacientes tratados con placebo.

Uso en geriatría:

Aproximadamente 190 pacientes añosos (de 65 o más años de edad) participaron en estudios clínicos con MIRTAZAPINA. Es bien conocido que la droga se excreta por orina en gran proporción (75%) así como también que el clearance de la droga está muy disminuido en presencia de disfunción renal. Como el riesgo de alteración de la función renal es elevado en pacientes añosos se debe tener precaución con la dosis utilizada en esta población. La medicación sedante puede causar confusión y sobre-sedación en pacientes añosos. No se observaron efectos adversos inusuales en pacientes añosos tratados con MIRTAZAPINA. Los estudios de farmacocinética demostraron una disminución del clearance de MIRTAZAPINA en pacientes añosos. Se debe tener especial precaución con el uso del producto en ancianos.

REACCIONES ADVERSAS

Como todo medicamento, la MIRTAZAPINA no está exenta de la posibilidad de originar reacciones adversas.

Reacciones Adversas asociadas con la discontinuación del tratamiento:

Aproximadamente el 16% de 453 pacientes que recibieron MIRTAZAPINA en estudios controlados durante 6 semanas debieron discontinuar el tratamiento debido a efectos adversos, en comparación al 7% de 361 pacientes que abandonó en el grupo placebo. Los eventos más frecuentes ($\geq 1\%$) que se asociaron con la discontinuación del tratamiento y que fueron considerados como relacionados al tratamiento se muestran en la siguiente tabla:

Evento Adverso	Porcentaje de Pacientes Discontinuados	
	Mirtazapina (n=453)	Placebo (n=361)
Somnolencia	10,40%	2,20%
Náusea	1,50%	0,00%

Eventos adversos observados en estudios clínicos controlados:

Los eventos adversos más frecuentemente asociados con el uso de MIRTAZAPINA (incidencia del 5% o superior) y no observados a una incidencia equivalente en el grupo tratado con placebo (al menos en una incidencia del doble a la observada en el placebo) se muestran en la siguiente tabla:



CAROLINA SPIZZIRRI
APODEADA
CRAVERI S.A.I.C.



FARM. CAROLINA SPIZZIRRI
DIRECTORA TÉCNICA
Mbl. 17.041
CRAVERI S.A.I.C.

Evento Adverso	Porcentaje de Pacientes con Evento Adverso	
	Mirtazapina (n=453)	Placebo (n=361)
Somnolencia	54,00%	18,00%
Aumento del apetito	17,00%	2,00%
Aumento de peso	12,00%	2,00%
Mareos	7,00%	3,00%

Eventos Adversos que ocurren en una incidencia igual o mayor al 1%:

La tabla a continuación del texto muestra la incidencia de eventos en estudios de corto plazo controlados con placebo y en los que se utilizó MIRTAZAPINA a una dosis de 5 a 60 mg/día. La tabla muestra el porcentaje de pacientes con al menos un (1) evento en cualquier momento del tratamiento. Los eventos se clasificaron con el diccionario de terminología COSTART.

Es importante que el médico prescriptor esté alerta respecto de que la información mencionada en la tabla no puede ser usada para predecir la incidencia de efectos secundarios en la práctica clínica debido a que las características de los pacientes y otros factores difieren de aquellas que presentan los sujetos de los estudios clínicos. La información contenida en la tabla debe servir al médico tratante para tener una idea de la contribución de factores dependientes o no de la droga sobre la proporción de efectos secundarios en la población estudiada.

Sistema de Órganos Experiencia clínica adversa	MIRTAZAPINA (n=453)	Placebo (n=361)
Cuerpo en General		
Astenia	8,00%	5,00%
Síndrome simil gripe	5,00%	3,00%
Dolor de espalda	2,00%	1,00%
Sistema Digestivo		
Boca seca	25,00%	155
Aumento del apetito	17,00%	2,00%
Constipación	13,00%	7,00%
Desórdenes Nutricionales y Metabólicos		
Aumento de peso	12,00%	2,00%
Edema periférico	2,00%	1,00%
Edema	1,00%	0,00%
Sistema Musculoesquelético		
Mialgia	2,00%	1,00%
Sistema Nervioso		
Somnolencia	54,00%	18,00%

Mareos	7,00%	3,00%
Sueños anormales	4,00%	1,00%
Pensamiento anormal	3,00%	1,00%
Temblores	2,00%	1,00%
Confusión	2,00%	0,00%
Sistema Respiratorio		
Disnea	1,00%	0,00%
Sistema Urogenital		
Frecuencia urinaria	2,00%	1,00%

La tabla muestra los eventos para los cuales la MIRTAZAPINA mostró una mayor incidencia que el grupo placebo. Los eventos con igual incidencia para MIRTAZAPINA y placebo fueron: dolor de cabeza, infección, dolor, dolor de pecho, palpitaciones, taquicardia, hipotensión ortostática, náuseas, dispepsia, flatulencia, diarrea, insomnio, nerviosismo, disminución de la libido, hipertensión, faringitis, rinitis, sudoración, ambliopía, tininitus, alteración del gusto.

Cambios del ECG:

Se analizaron 338 electrocardiogramas de pacientes tratados con MIRTAZAPINA y 261 electrocardiogramas de pacientes tratados con placebo. No se observaron prolongaciones del QTc mayores a 500 ms y el cambio promedio en la duración del QTc fue de +1,6 ms para MIRTAZAPINA y - 3,1 ms para el placebo. El uso de MIRTAZAPINA se asoció al aumento de la frecuencia cardíaca con 3,4 latidos por minuto más en relación al placebo que mostró 0,8 latidos más por minuto. No se conoce la relevancia clínica de esta observación.

Otros efectos adversos observados en estudios pre-mercado en pacientes tratados con MIRTAZAPINA:

Durante la evaluación pre-mercado de la MIRTAZAPINA se utilizaron múltiples dosis de la droga en 2.796 pacientes. Las condiciones y la duración de la exposición a la droga varió mucho y se realizaron estudios abiertos y doble ciego, controlados y no controlados, estudios con pacientes internados o ambulatorios, estudios de dosis fijas o estudios de aumento de dosis. El registro de los eventos observados fue realizado por el investigador y de acuerdo con una terminología propia. En consecuencia no es posible conocer con cierta aproximación la incidencia de cada evento sin antes categorizarlo en grupos similares conforme a una estandarización por categorías de eventos.

En la tabla que se muestra a continuación, los eventos se encuentran categorizados de acuerdo con el diccionario COSTART. Las frecuencias presentadas, representan una proporción de los 2.796 pacientes expuestos a cualquiera de las dosis y que tuvieron al menos un (1) evento en el curso del tratamiento.

Es importante enfatizar que, aunque los eventos reportados ocurrieron durante el tratamiento con MIRTAZAPINA, no puede afirmarse que los mismos se deban necesariamente al uso de la droga.

Los eventos fueron categorizados por sistema de órganos y listados en orden decreciente de frecuencia de acuerdo con las siguientes definiciones: eventos adversos frecuentes son aquellos que ocurren en 1/100, eventos adversos infrecuentes son aquellos que ocurren en 1/100 a

1/1000 pacientes, eventos adversos raros son aquellos que ocurren en menos de 1/1000000
pacientes.

Cuerpo en su totalidad: *frecuente:* malestar, dolor abdominal, síndrome abdominal agudo; *infrecuente:* escalofríos, fiebre, edema facial, úlcera, reacción de fotosensibilidad, rigidez de cuello, dolor de cuello, distensión abdominal; *raro:* celulitis, dolor retroesternal.

Sistema Cardiovascular: *frecuente:* hipertensión, vasodilatación; *infrecuente:* angina de pecho, infarto de miocardio, bradicardia, extrasístole ventricular, síncope, migraña, hipotensión; *raro:* arritmia auricular, bigeminia, cefalea vascular, embolia pulmonar, isquemia cerebral, cardiomegalia, flebitis, falla ventricular izquierda.

Sistema digestivo: *frecuente:* vómitos, anorexia; *infrecuente:* eructo, glositis, colecistitis, náuseas y vómitos, hemorragia de encías, estomatitis, colitis, anormalidades de los test de función hepática; *raro:* decoloración de la lengua, estomatitis ulcerosa, agrandamiento de las glándulas salivares, aumento de la producción de saliva, obstrucción intestinal, pancreatitis, estomatitis aftosa, cirrosis hepática, gastritis, gastroenteritis, candidiasis oral, edema de lengua.

Sistema endócrino: *raro:* bocio, hipotiroidismo.

Sistema hemático y linfático: *raro:* adenopatía linfática, leucopenia, petequias, anemia, trombocitopenia, linfocitosis, pancitopenia.

Alteraciones metabólicas y nutricionales: *frecuente:* sed; *infrecuente:* deshidratación, pérdida de peso; *raro:* gota, aumento de la GOT, cicatrización anormal, aumento de la fosfatas ácida, aumento de la GPT, diabetes mellitus, hiponatremia.

Sistema musculoesquelético: *frecuente:* miastenia, artralgia; *infrecuente:* artritis, tenosinovitis; *raro:* fractura patológica, fractura osteoporótica, dolor óseo, miositis, ruptura de tendón, artrosis, bursitis.

Sistema Nervioso: *frecuente:* hipoestesia, apatía, depresión, hipokalemia, vértigo, espasmo muscular, agitación, ansiedad, amnesia, hiperkinesia, parestesia; *infrecuente:* ataxia, delirio, alucinaciones, despersonalización, diskinesia, síndrome extrapiramidal, aumento de la libido, coordinación anormal, disartria, reacción maniaca, neurosis, distonía, hostilidad, aumentos de los reflejos, labilidad emocional, euforia, reacción paranoide; *raro:* afasia, nistagmo, acatisia, estupor, demencia, diplopia, dependencia a drogas, parálisis, convulsiones tipo gran mal, hipotonía, mioclono, depresión psicótica, síndrome por retirada. Síndrome serotoninérgico.

Sistema Respiratorio: *frecuente:* aumento de tos, sinusitis; *infrecuente:* epistaxis, bronquitis, asma, neumonía; *raro:* asfixia, laringitis, neumotórax, hipo.

Piel y faneras: *frecuente:* prurito, rash; *infrecuente:* acné, dermatitis exfoliativa, piel seca, herpes simple, alopecia; *raro:* urticaria, herpes zóster, hipertrofia de la piel, seborrea, úlcera de piel.

Sentidos especiales: *infrecuente:* dolor de ojos, anormalidades de la acomodación, conjuntivitis, sordera, queratoconjuntivitis, aumento del lagrimeo, glaucoma (incluyendo glaucoma de ángulo cerrado), hiperacusia, dolor de oído; *raro:* blefaritis, sordera transitoria parcial, otitis media, pérdida del gusto, parosmia.

Sistema urogenital: *frecuente:* infecciones del tracto urinario; *infrecuente:* cálculos renales, cistitis, disuria, incontinencia urinaria, retención urinaria, vaginitis, hematuria, dolor de mamas, amenorrea, dismenorrea, leucorrea, impotencia; *raro:* poliuria, uretritis, metrorragia, menorragia, eyaculación anormal, congestión mamaria, aumento del tamaño de las mamas, urgencia miccional.

Otros eventos adversos observados en estudios post-mercado:



CAROLINA SPIZZIRRI
APODERADA
CRAVERI S.A.I.C.



FARM. CAROLINA SPIZZIRRI
DIRECTORA TÉCNICA
Mat. 12.041
CRAVERI S.A.I.C.

Los eventos adversos descritos en estudios post-mercado, que fueron temporalmente (pero no necesariamente) relacionados con el uso de MIRTAZAPINA incluyeron 4 casos de arritmia ventricular tipo torsada de punta. En 3 de los 4 casos, había otras drogas concomitantes que podrían haber estado relacionadas con la arritmia. Todos los pacientes se recuperaron. También se reportaron algunos casos de reacciones severas de la piel tales como Síndrome de Steven-Johnson, dermatitis bullosa, eritema multiforme y necrólisis epidérmica tóxica.

1667

Abuso y dependencia de drogas:

No se realizaron estudios en humanos ni en animales para determinar el potencial de abuso, tolerancia o dependencia física con MIRTAZAPINA. Aunque los estudios clínicos no mostraron ninguna tendencia en relación a la búsqueda de medicación por parte de los pacientes, esta observación no ha sido sistemática y por lo tanto no pudo predecirse cómo podría esta droga ser mal utilizada o abusada una vez comercializada. En consecuencia al momento de prescribir la medicación es importante haber investigado la historia clínica del paciente para determinar la potencialidad de abuso de sustancias y los pacientes deben ser seguidos convenientemente para detectar signos de mal uso o abuso de la MIRTAZAPINA (desarrollo de tolerancia, aumentos de la dosis, comportamiento de búsqueda de la medicación, etc).

SOBREDOSIFICACIÓN

Experiencia en Humanos:

Existe experiencia muy limitada en relación a sobredosis con el uso de MIRTAZAPINA. En estudios pre-mercado se reportaron 8 casos de sobredosis con MIRTAZAPINA, ya sea sola o en combinación con otros agentes. El único reporte de una muerte por sobredosis con uso de MIRTAZAPINA ocurrió en un paciente que al mismo tiempo ingirió amitriptilina y clorprotixeno. Analizando los niveles plasmáticos de droga en este paciente se observó que la dosis de MIRTAZAPINA había sido de entre 30 a 45 mg en tanto que los niveles plasmáticos de las otras drogas demostraron niveles tóxicos. El resto de los casos reportados evolucionaron favorablemente. Los signos y síntomas reportados en los casos de sobredosis fueron: desorientación, somnolencia, alteración de la memoria y taquicardia. No se reportaron alteraciones del electrocardiograma, coma o convulsiones con la ingesta de sobredosis de MIRTAZAPINA sola.

Manejo de la sobredosis:

El tratamiento de la sobredosis debe considerar las medidas generales de sostén que se utilizan para el caso de sobredosis con otras drogas empleadas para el tratamiento del trastorno depresivo mayor: asegurar la permeabilidad de la vía aérea, oxigenación y ventilación. Se debe monitorear el ritmo cardíaco y los signos vitales. No se recomienda la inducción del vómito, pero se puede realizar lavado gástrico siempre y cuando se asegure la permeabilidad de la vía aérea, sobre todo en pacientes que ingirieron recientemente el producto o en aquellos francamente sintomáticos. Se puede administrar carbón activado.


El uso de métodos tales como la diálisis, hemoperfusión o el recambio hemático no han demostrado efectividad en el tratamiento de la sobredosis con MIRTAZAPINA.

No se conoce un antídoto específico.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología mencionados mas abajo. (Ver Información para el paciente).



CAROLINA SPIZZIRRI
APODERADA
CRAVERI S.A.I.C.



FARM. CAROLINA SPIZZIRRI
DIRECTORA TÉCNICA
Mat. 12.041
CRAVERI S.A.I.C.



1667

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

- Este medicamento debe ser tomado bajo estricto control y supervisión profesional.
- Tome el medicamento una vez al día, preferiblemente por la noche antes de acostarse.
- Comunique a su médico o farmacéutico la aparición de síntomas como fiebre, dolor de garganta, estomatitis u otros signos de infección.
- Se puede necesitar entre 2-4 semanas para alcanzar una respuesta terapéutica.
- Aunque mejore la sintomatología, no suspenda el tratamiento sin consultar con su médico.
- No tome bebidas alcohólicas durante el tratamiento.
- Consulte con su médico si va a tomar otra medicación, incluyendo fármacos que no precisan receta.
- No conduzca automóviles ni maneje maquinaria peligrosa, hasta que exista una certeza razonable de que el tratamiento farmacológico no le afecta de forma adversa.
- En caso de sobredosis accidental o si usted sospecha que se ha tomado una dosis mayor de la prescrita, de inmediato se debe contactar a su médico o recurrir al hospital o centro toxicológico más cercano:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/ 4962-2247/ 0800-444-8694
Hospital Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777 / 0800-333-0160.
Hospital de Niños Pedro de Elizalde: (011) 4300-2115.
Hospital Fernández: (011) 4808-2655 / 4801-7767.

Optativamente otros centros de intoxicaciones.

PRESENTACIÓN

Envases conteniendo 10, 15 y 30 comprimidos recubiertos.
Envases hospitalarios conteniendo 100 y 500 comprimidos recubiertos.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

Temperatura ambiente entre 15 y 30 °C, en su envase original.

ESTE MEDICAMENTO DEBER SER UTILIZADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN UNA NUEVA RECETA MÉDICA.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud - ANMAT

Certificado N°
CRAVERI S.A.I.C.
Arengreen 830 · (C1405CYH) Ciudad Autónoma de Buenos Aires
Tel.: 5453-4555 · Fax: 5453-4505
Director Técnico: Andrea Carolina Spizzirri. Farmacéutica.
www.craveri.com.ar · info@craveri.com.ar

Última fecha de revisión:


CAROLINA SPIZZIRRI
APODERADA
CRAVERI S.A.I.C.


FARM. CAROLINA SPIZZIRRI
DIRECTORA TÉCNICA
Mat. 12.051
CRAVERI S.A.I.C.



PROSPECTO CON INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

1367

MIRTAZAPINA CRAVERI

MIRTAZAPINA 30 mg

Comprimidos recubiertos

Venta bajo receta archivada – Psicotrópico lista IV

Industria Argentina

ESTE MEDICAMENTO DEBER SER UTILIZADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN UNA NUEVA RECETA.

Por favor lea atentamente este recuadro porque contiene información importante para usted

- Este producto sólo se puede obtener mediante venta bajo receta. Por lo tanto usted debe consultar con su médico antes de comprarlo o utilizarlo.
- No pierda esta información porque podría necesitar volver a leerla.
- Ante cualquier duda debe consultar con su médico y/o farmacéutico.
- Consulte con su médico si no obtiene alivio de los síntomas luego de 3 semanas de usar el producto.
- Consulte con su médico si considera que el medicamento le está generando algún tipo de malestar o daño..
- RESPETE LA INDICACIÓN MÉDICA EN RELACIÓN A LA CANTIDAD DE MEDICACIÓN A UTILIZAR EN FORMA DIARIA Y NUNCA INTERRUMPA EL TRATAMIENTO SIN CONSULTAR CON SU MÉDICO.
- Si tiene dudas sobre el producto y su médico no pudo resolverlas por favor llame a CRAVERI SAIC: 0800-666-1026 o llame a ANMAT responde: 0800-333-1234. Alternativamente puede completar la ficha de consulta de la página de ANMAT:<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp>

Índice de la Información contenida en este prospecto:

1. ¿Qué es y qué contiene **MIRTAZAPINA Craveri**?
2. ¿Para qué se usa **MIRTAZAPINA Craveri**?
3. ¿Cuándo no debería tomar **MIRTAZAPINA Craveri**?
4. ¿Cómo tengo que tomar **MIRTAZAPINA Craveri**?
5. ¿Cuándo debería dejar de tomar **MIRTAZAPINA Craveri**?
6. ¿Cuáles son las posibles reacciones secundarias o cosas no deseadas que podrían pasarme con el uso de **MIRTAZAPINA Craveri**?

CAROLINA SPIZZIRRI
AFILIADA
CRAVERI S.A.I.C.

FARM. CAROLINA SPIZZIRRI
DIRECTORA TÉCNICA
Mat. 12.041
CRAVERI S.A.I.C.



1667

7. ¿Cómo debo guardar o almacenar **MIRTAZAPINA Craveri**?
8. ¿Qué debo hacer en caso de intoxicación o en caso de haber tomado una cantidad mayor a la indicada por el médico?

• **¿Qué es y qué contiene MIRTAZAPINA Craveri?**

MIRTAZAPINA Craveri es un medicamento con acción antidepresiva que se comercializa en forma de comprimidos recubiertos. Contiene 30 mg de mirtazapina, Polivinilpirrolidona; Lactosa monohidrato; Celulosa microcristalina; Croscarmelosa sódica; Dióxido de silicio coloidal; Estearato de magnesio; Opadray II 85F28751.

La Mirtazapina pertenece a un grupo de medicamentos que se usan para tratar la depresión, trastornos de ansiedad y otras enfermedades psiquiátricas.

MIRTAZAPINA Craveri se comercializa en envases conteniendo 10, 15, 30, 100 y 500 comprimidos recubiertos (siendo los dos últimos envases hospitalarios).

• **¿Para qué se usa MIRTAZAPINA Craveri?**

MIRTAZAPINA Craveri es un medicamento en forma de comprimidos recubiertos que se usa para el tratamiento del trastorno depresivo.

Si su médico ha considerado que usted debe tomar este medicamento es importante que le haya explicado los posibles riesgos de usarlo y que lo haya alertado en relación a la necesidad de consultar inmediatamente ante la aparición de ciertos signos y síntomas.


• **¿Cuándo no debería tomar MIRTAZAPINA Craveri?**

No tome MIRTAZAPINA Craveri:

- Si usted es alérgico a la Mirtazapina o a cualquiera de las otras sustancias que contiene el comprimido,
- Si tiene menos de 18 años de edad. No se conocen exactamente los efectos positivos o negativos que el medicamento podría tener en niños y adolescentes.
- Si está tomando o ha tomado recientemente (en las dos últimas semanas) medicamentos llamados inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO).

Tenga especial cuidado con MIRTAZAPINA Craveri:

- Si tiene o ha tenido alguna vez uno de los siguientes trastornos:
 - Convulsiones (epilepsia). Si aparecen convulsiones o sus convulsiones son más frecuentes, deje de tomar Mirtazapina y contacte con su médico inmediatamente;
 - Enfermedades del hígado, incluyendo ictericia. Si aparece ictericia, deje de tomar Mirtazapina y contacte con su médico inmediatamente;
 - Enfermedades de los riñones;
 - Enfermedad del corazón o presión arterial baja;


CAROLINA SPIZZIRRI
APODERADA
CRAVERI S.A.I.C.


FARM. CAROLINA SPIZZIRRI
DIRECTORA TÉCNICA
Mol 12.041
CRAVERI S.A.I.C.

- Esquizofrenia. Si los síntomas psicóticos, como los pensamientos paranoicos, son más frecuentes o graves contacte con su médico inmediatamente;
 - Depresión bipolar (se alternan períodos de animación/hiperactividad y períodos de depresión). Si empieza a sentirse animado o sobreexcitado, deje de tomar Mirtazapina y contacte con su médico inmediatamente;
 - Diabetes (podría necesitar ajustar su dosis de insulina u otros medicamentos antidiabéticos);
 - Enfermedades de los ojos, como aumento de la presión en el ojo (glaucoma);
 - Dificultades para orinar, que podría deberse a un aumento del tamaño de la próstata;
 - Si aparecen signos de infección como fiebre alta inexplicable, dolor de garganta y llagas en la boca. Deje de tomar Mirtazapina y contacte con su médico inmediatamente para realizar un análisis de sangre. En raras ocasiones, estos síntomas pueden ser signos de alteraciones en la producción de células sanguíneas en la médula ósea. Aunque raros, estos síntomas pueden aparecer a las 4-6 semanas de tratamiento;
- Si es una persona mayor, porque podría ser más sensible a los efectos adversos de los medicamentos antidepresivos;
- Si está usando otros medicamentos, incluso aquellos de venta libre (sin receta). Informe a su médico o farmacéutico si está tomando (o va a tomar) alguno de los medicamentos de la siguiente lista:

1- **Inhibidores de la monoamino oxidasa** (ó inhibidores de la MAO). No tome Mirtazapina durante las dos primeras semanas después de haber dejado de tomar los inhibidores de la MAO. Si deja de tomar Mirtazapina, tampoco tome inhibidores de la MAO durante las siguientes dos semanas a la suspensión de la Mirtazapina. Ejemplos de inhibidores de la MAO son **moclobemida, tranilcipromina** (ambos son antidepresivos) y selegilina (para la enfermedad de Parkinson).

2- **Antidepresivos** como los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRSs), **Venlafaxina, L-triptófano o triptanos** (utilizados para la migraña), **Tramadol** (para el dolor), **Linezolid** (un antibiótico), **Lilfo** (utilizado para tratar algunos trastornos psiquiátricos) o **preparados a base de Hierba de San Juan - Hypericum perforatum** (planta medicinal para el tratamiento de la depresión). En casos muy raros, la **Mirtazapina sola o junto con alguno de estos medicamentos, puede dar lugar a la aparición del llamado síndrome serotoninérgico**. Algunos de los síntomas de este síndrome son: fiebre inexplicable, sudoración, palpitaciones, diarrea, contracciones musculares (incontrolables), espasmos, reflejos exagerados,

agitación, cambios de humor y pérdida de conciencia. Si presenta una combinación de estos síntomas, consulte a su médico inmediatamente.

9637

3- **Nefazodona.** Puede aumentar la cantidad de Mirtazapina en sangre. Informe a su médico si está tomando este medicamento. Podría ser necesario disminuir la dosis de Mirtazapina, o aumentaría nuevamente al dejar de tomar nefazodona.

4- **Medicamentos para la ansiedad o el insomnio** como las benzodiazepinas (Ej: **alprazolam, diazepam**, etc). En combinación con estos medicamentos puede aumentar la somnolencia.

5- **Medicamentos para la esquizofrenia** como la **olanzapina**. En combinación con estos medicamentos puede aumentar la somnolencia.

6- **Medicamentos para las alergias** como la **cetirizina**. En combinación con estos medicamentos puede aumentar la somnolencia.

7- **Medicamentos para el dolor intenso** como la **morfina**. En combinación con estos medicamentos puede aumentar la somnolencia.

8- **Medicamentos para infecciones:** medicamentos para infecciones bacterianas (como la **eritromicina**), medicamentos para infecciones por hongos (como el **ketokonazol**) y los medicamentos para el VIH/SIDA (inhibidores de la proteasa del VIH) si se toman junto con Mirtazapina pueden aumentar la cantidad de Mirtazapina en sangre y con esto aparecer reacciones secundarias indeseadas. Informe a su médico si está tomando estos medicamentos. Podría ser necesario disminuir la dosis de Mirtazapina, o aumentarla nuevamente al dejar de tomar estos medicamentos.

9- **Medicamentos para la epilepsia** como la **carbamazepina** y la **fenitoína**;

10- **Medicamentos para la tuberculosis** como la **rifampicina**. Si se toman junto con Mirtazapina estos medicamentos pueden reducir la cantidad de Mirtazapina en sangre. Informe a su médico si está tomando estos medicamentos. Podría ser necesario aumentar la dosis de Mirtazapina, o disminuirla nuevamente al dejar de tomar estos medicamentos.

11- **Medicamentos para prevenir la coagulación de la sangre** como la **warfarina**. La Mirtazapina puede aumentar los efectos de la warfarina en la sangre. Informe a su médico si está tomando este medicamento. En caso de tomarlos a la vez, se recomienda que el médico le haga controles en sangre.

- Si usted toma bebidas alcohólicas. Puede sentirse muy somnoliento si bebe alcohol mientras esté en tratamiento con Mirtazapina. Se recomienda no beber nada de alcohol;
- Si usted está embarazada o planea estarlo;
- Si usted está dando de mamar. Consulte siempre a su médico o farmacéutico antes

de utilizar cualquier medicamento.

- Si usted debe conducir vehículos o hacer uso de máquinas. Durante el tratamiento con Mirtazapina puede que se sienta somnoliento o mareado. No conduzca ni maneje herramientas o máquinas hasta que sepa cómo le afecta el tratamiento con Mirtazapina.

RECUERDE:

1- NO OLVIDE CONTAR A SU MÉDICO CUÁLES MEDICAMENTOS ESTÁ TOMANDO Y NO USE OTRAS MEDICINAS, AÚN LAS DE VENTA LIBRE, SIN CONSULTAR ANTES RESPECTO DE LA SEGURIDAD DE TOMARLAS JUNTO CON MIRTAZAPINA CRAVERI.

2- NO MANEJE VEHÍCULOS NI MÁQUINAS NI TOME ALCOHOL MIENTRAS ESTÉ USANDO MIRTAZAPINA CRAVERI.

- **¿Cómo debo tomar MIRTAZAPINA Craveri?**

Usted debe tomar **MIRTAZAPINA Craveri** de acuerdo a la recomendación de su médico. La dosis habitual es un (1) comprimido por día durante varias semanas o meses de acuerdo con la recomendación del médico especialista. El comprimido se debe tomar entero (no masticar, romper ni disolver) con un vaso de agua en cualquier momento del día (generalmente por la mañana o noche). Trate de tomar la medicación siempre a la misma hora para evitar olvidos. Los alimentos no alteran la absorción de la Mirtazapina, por lo tanto se puede tomar el medicamento con las comidas.

Si usted se olvidó de tomar un comprimido un día no debe tomar dos comprimidos el día siguiente para tratar de compensar la dosis olvidada.

El uso de este medicamento siempre debe realizarse bajo una estricta supervisión médica. Normalmente necesitará tomar Mirtazapina hasta que los síntomas de depresión hayan desaparecido durante 4-6 meses.

RECUERDE:

1- TOME SÓLO UN COMPRIMIDO POR DÍA

2- NO PARTA NI INTENTE DISOLVER EL COMPRIMIDO

3- TOME EL COMPRIMIDO SIEMPRE A LA MISMA HORA

- **¿Cuándo debo dejar de tomar MIRTAZAPINA Craveri?**

Usted debe dejar de tomar **MIRTAZAPINA Craveri** si no nota mejoría luego de al menos 3 semanas de iniciado el tratamiento pero siempre consulte a su médico porque **NO se puede suspender el medicamento en forma abrupta** (si deja de tomar



1067

Mirtazapina de forma brusca, puede sentirse enfermo, mareado, agitado o ansioso y tener dolores de cabeza).

También debe dejar de tomar el medicamento tan pronto como note que está sufriendo efectos adversos de importancia pero siempre consulte a su médico porque **NO se puede suspender el medicamento en forma abrupta.**

Es importante que, con el objetivo de evitar efectos secundarios importantes por la suspensión de MIRTAZAPINA Craveri se realice un plan de disminución lenta de la toma del medicamento en varios días hasta que sea posible la suspensión total.

RECUERDE:

NUNCA SUSPENDA EL TRATAMIENTO SIN CONSULTAR ANTES CON SU MÉDICO.

• **¿Cuáles son las posibles reacciones secundarias o cosas no deseadas que podrían pasarme con el uso de MIRTAZAPINA Craveri?**

Todos los medicamentos con indicación psiquiátrica tienen muchos efectos secundarios. Algunos de ellos desaparecen luego de un tiempo de iniciado el tratamiento y otros no. Los que no desaparecen con el uso pueden ser muy molestos y es posible que en algún caso hagan que la medicación deba ser suspendida.

Las reacciones secundarias o cosas no deseadas más frecuentes que le pueden pasar luego de la ingesta de **MIRTAZAPINA Craveri** son: aumento del apetito y aumento de peso, somnolencia, dolor de cabeza, boca seca, mareo, temblores, náuseas, diarrea, vómitos, urticaria o erupciones en la piel (exantema), dolores en las articulaciones (artralgia) o músculos (mialgia), dolor de espalda, mareo o desmayo al levantarse rápidamente (hipotensión ortostática), hinchazón (normalmente en tobillos o pies) debido a retención de líquidos (edema), cansancio, sueños vívidos, confusión, ansiedad, dificultades para dormir.

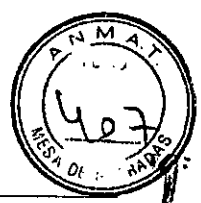
En forma rara podría ocurrir: sensación extraña en la piel por ejemplo quemazón, pinchazos, cosquilleo u hormigueo (parestesia), movimientos involuntarios de agitación de las piernas durante el sueño, desmayos (síncope), sensación de adormecimiento de la boca (hipoestesia oral), presión arterial baja, pesadillas, agitación, alucinaciones, incapacidad para mantenerse quieto.

Deje de tomar MIRTAZAPINA e informe a su médico inmediatamente si tiene alguno de los siguientes síntomas:

- Sentimiento de euforia exagerada (manía);
- Depresión o tristeza con ideas de suicidio;
- Cambios de humor, irritabilidad y dificultades para dormir;
- Coloración amarilla de los ojos o la piel; puede sugerir alteraciones en el funcionamiento del hígado (ictericia);

CAROLINA SPIZZIRRI
APODERADA
CRAVERI S.A.I.C.

FARM. CAROLINA SPIZZIRRI
DIRECTORA TÉCNICA
Mat. 12.041
CRAVERI S.A.I.C.



1667

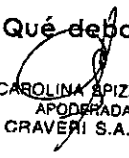
- Signos de infección tales como fiebre alta inexplicable y repentina, dolor de garganta y llagas en la boca. En casos raros la Mirtazapina puede provocar alteraciones en la producción de células sanguíneas (depresión de la médula ósea). Algunas personas se vuelven menos resistentes a las infecciones porque la Mirtazapina puede provocar una disminución temporal de los glóbulos blancos de la sangre (granulocitopenia). En casos raros la Mirtazapina también puede provocar una disminución de los glóbulos rojos y blancos y de las plaquetas (anemia aplásica), una disminución de las plaquetas (trombocitopenia) o un aumento en el número de glóbulos blancos en sangre (eosinofilia);
- Ataque epiléptico (convulsiones);
- Agitación, confusión, diarrea, aumento de la temperatura y la presión arterial, sudoración excesiva y aceleración del pulso. Estos son síntomas del síndrome serotoninérgico. En raras ocasiones este síndrome puede presentarse cuando esté tomando ciertos medicamentos al mismo tiempo que Mirtazapina. Puede ser que su médico decida interrumpir el tratamiento;
- Sensación de inquietud y de no ser capaz de sentarse ni de estar de pie por mucho tiempo.


RECUERDE:

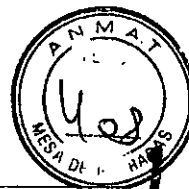
CONSULTE INMEDIATAMENTE CON SU MÉDICO SI NOTA CAMBIOS EN SU COMPORTAMIENTO, SI SUS FAMILIARES O AMIGOS NOTAN CAMBIOS EN SU FORMA DE ACTUAR, SI TIENE SENTIMIENTOS DE PROFUNDA TRISTEZA, SI SE SIENTE IRRITABLE Y NO PUEDE DORMIR, SI ESTÁ MUY ANSIOSO O SI NOTA QUE CUALQUIER MOLESTIA O COSA NUEVA NO DESAPARECE CON EL CORRER DE LOS DÍAS.

TAMBIÉN CONSULTE A SU MÉDICO SI APARECIERA CUALQUIER OTRA COSA O MOLESTIA NO MENCIONADA ANTERIORMENTE DURANTE EL USO DE ESTE MEDICAMENTO.

- **¿Cómo debo guardar o almacenar MIRTAZAPINA Craveri?**
El medicamento no requiere de condiciones especiales de guardado o almacenado pero se recomienda un lugar fresco (entre 15 y 30 grados) y seco, en su envase original. Lejos del alcance de los niños.
Recuerde que este medicamento no puede ser usado luego de la fecha de vencimiento. La fecha de vencimiento del envase hace referencia al último día del mes de vencimiento y sólo hasta ése día se puede consumir el medicamento.
- **¿Qué debo hacer en caso de Intoxicación o en caso de haber tomado una**


CAROLINA SPIZZIRRI
APODERADA
GRAVERI S.A.I.C.


FARM. CAROLINA SPIZZIRRI
DIRECTORA TÉCNICA
(Mex. 12.041)
GRAVERI S.A.I.C.



1667

cantidad mayor a la indicada por el médico?

En caso de sobredosis accidental o si usted sospecha que ha tomado una dosis mayor de la prescripta, debe contactar de inmediato a su médico o concurrir a cualquiera de los centros especializados que se nombran a continuación:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/ 4962-2247/ 0800-444-8694.

Hospital Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777/0800-333-0160.

Hospital de Niños Pedro de Elizalde: (011) 4300-2115.

Hospital Fernández: (011) 4808-2655 / 4801-7767.

Opcionalmente, otros centros de intoxicaciones.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Este medicamento ha sido prescripto sólo para su problema médico actual. No lo recomiende a otras personas.

Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción médica y no puede repetirse sin una nueva receta.

No utilizar el medicamento luego de la fecha de vencimiento.

Ante cualquier duda consulte con su médico y/o farmacéutico.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud - ANMAT.

Certificado N°

Director Técnico: Andrea Carolina Spizzirri, Farmacéutica.

CRAVERI S.A.I.C.

Arengreen 830 (C1405CYH) Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Tel: 5453-4555 - Fax: 5453-4505/06

www.craveri.com.ar - info@craveri.com.ar


CAROLINA SPIZZIRRI
APODERADA
CRAVERI S.A.I.C.


FARM. CAROLINA SPIZZIRRI
DIRECTORA TÉCNICA
Mbt. 12041
CRAVERI S.A.I.C.



Ministerio de Salud
*Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos*
A.N.M.A.T.

ANEXO III

CERTIFICADO

Expediente Nº: 1-0047-0000-007179-12-0

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que, mediante la Disposición Nº 1667, y de acuerdo a lo solicitado en el tipo de Trámite Nº 1.2.1., por CRAVERI S.A.I.C, se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

Nombre comercial: MIRTAZAPINA CRAVERI.

Nombre/s genérico/s: MIRTAZAPINA.

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: CRAVERI S.A.I.C., TEODORO VILARDEBO
2839/45/55/65, CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS AIRES.

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se detallan a continuación:

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Nombre Comercial: MIRTAZAPINA CRAVERI.



Ministerio de Salud
*Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.*

Clasificación ATC: N06AX11.

Indicación/es autorizada/s: Tratamiento del Trastorno Depresivo (DSM IV)

Concentración/es: 30 mg de MIRTAZAPINA.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: MIRTAZAPINA 30 mg.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 3 mg; CROSCARMELOSA SODICA 9 mg,
CELULOSA MICROCRISTALINA 143 mg, DIOXIDO DE SILICIO COLOIDAL 6 mg,
LACTOSA MONOHIDRATO 100 mg, POLIVINILPIRROLIDONA K 30 9 mg, OPADRY
II 85 F 28751 6 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético.

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: BLISTER AL / PVC AMBAR + ACLAR.

Presentación: ENVASES CONTENIENDO 10, 15, 30, 100 Y 500 COMPRIMIDOS
RECUBIERTOS, SIENDO LAS DOS ULTIMAS PRESENTACIONES PARA USO
HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CONTENIENDO 10, 15, 30, 100 Y 500
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, SIENDO LAS DOS ULTIMAS PRESENTACIONES
PARA USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Período de vida Útil: 24 meses.

Forma de conservación: TEMPERATURA AMBIENTE HASTA 30°C.



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

Condición de expendio: VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA (LISTA IV).

Se extiende a CRAVERI S.A.I.C el Certificado N° **57619**, en la Ciudad de Buenos Aires, a los _____ días del mes de **20 FEB 2015** de _____, siendo su vigencia por cinco (5) años a partir de la fecha impresa en el mismo.

DISPOSICIÓN (ANMAT) N°:

1667

ING. ROGELIO LOPEZ
Administrador Nacional
A.N.M.A.T.