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

DISPOSICIÓN N° 1387

BUENOS AIRES, 07 MAR 2012

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-005434-11-6 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Medica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma ORGANON ARGENTINA S.A.Q.I.C. solicita la aprobación de nuevos proyectos de rótulos y prospectos para el producto REMERON SOLTAB / MIRTAZAPINA, forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS BUCODISPERSABLES, 15 mg; 30 mg; 45 mg, autorizado por el Certificado N° 44.950.

Que los proyectos presentados se adecuan a la normativa aplicable Ley 16.463, Decreto N° 150/92 y Disposiciones Nº.:5904/96 y 2349/97.

Que a fojas 157 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto Nº 1.490/92 y del Decreto N° 425/10.

DISPOSICIÓN Nº 1387

"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

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

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase los proyectos de rótulos de fojas 114 a 122, desglosando de fojas 114 a 116, y los proyectos de prospectos de fojas 123 a 155, desglosando de fojas 123 a 133, para la Especialidad Medicinal denominada REMERON SOLTAB / MIRTAZAPINA, forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS BUCODISPERSABLES, 15 mg; 30 mg; 45 mg, propiedad de la firma ORGANON ARGENTINA S.A.Q.I.C., anulando los anteriores.

ARTICULO 2º. - Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado Nº 44.950 cuando el mismo se presente acompañado de la copia autenticada de la presente Disposición.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los rótulos, gírese al Departamento de Registro a los fines de adjuntar al legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

Expediente Nº 1-0047-0000-005434-11-6

DISPOSICIÓN Nº 1387

nc

Dr. OTTO A. ORSINGHER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

Restricted
R Confidential
limited access

1387

A.N.M.A.T. FOLIO 114 MESA DE ENTRADAS

PROYECTO DE RÓTULO

REMERON® SolTab

MIRTAZAPINA 15 mg

30 Comprimidos bucodispersables *

INDUSTRIA ESTADOUNIDENSE

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

PSICOTRÓPICO LISTA IV

FORMULA:
Cada comprimido bucodispersable contiene:
Mirtazapina 15,00 mg, Esferas de azúcar-almidón, Hidroxipropilmetilcelulosa, Povidona, Estearato de magnesio, Eudragit E100 (*),Aspartamo, Manitol, Crospovidona, Bicarbonato de sodio, Ácido Cítrico, Celulosa microcristalina, Aroma de naranja natural y artificial ...c.s.
(*) Copolímero de metacrilato de metilo, metacrilato de butilo y metacrilato de dimetilaminoetilo.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN: Ver prospecto interno

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y DE ALMACENAMIENTO:
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"

Lote N°:..... Vencimiento:.....

Atención: «Fenilcetonúricos contiene fenilalanina»
Remeron SolTab contiene aspartamo.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N° 44.950
Director Técnico: Dr. Angel Mauro Sacramone, Farmacéutico.

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

Elaborado en 1000 Valley View Road- Eden Prairie, MN 55344, EE.UU.
Acondicionamiento secundario en NV Organon Kloosterstraat 6- 5340-BH-Oss, Países Bajos.
Acondicionamiento secundario alternativo en PHARBILIm Wirriegen 25-45725 Waltrop-Alemania

Importado y comercializado por Organon Argentina S.A.Q.I.y C.
Ezpeleta 1277 (1640) Martínez, Pcia de Bs As.

*NOTA: Mismo texto para 6, 18, 48 y 96 (Uso Hospitalario) comprimidos bucodispersables.

® Marca Registrada

Restricted
R Confidential
Limited access

1387

A.N.M.A.T.
FOLIO
115
MESA DE ENTRADAS

PROYECTO DE RÓTULO

REMERON® SolTab

MIRTAZAPINA 30 mg

30 Comprimidos bucodispersables *

INDUSTRIA ESTADOUNIDENSE

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

PSICOTRÓPICO LISTA IV

FORMULA:
Cada comprimido bucodispersable contiene:
Mirtazapina 30,00 mg, Esferas de azúcar-almidón, Hidroxipropilmetilcelulosa, Povidona, Estearato de magnesio, Eudragit E100 (*),Aspartamo, Manitol, Crospovidona, Bicarbonato de sodio, Ácido Cítrico, Celulosa microcristalina, Aroma de naranja natural y artificial...c.s.
(*) Copolímero de metacrilato de metilo, metacrilato de butilo y metacrilato de dimetilaminoetilo.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN: Ver prospecto interno

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y DE ALMACENAMIENTO:
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"

Lote N°:..... Vencimiento:.....

Atención: «Fenilcetonúricos contiene fenilalanina»
Remeron SolTab contiene aspartamo.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N° 44.950
Director Técnico: Dr. Angel Mauro Sacramone, Farmacéutico.

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

Elaborado en 1000 Valley View Road- Eden Prairie, MN 55344, EE.UU.
Acondicionamiento secundario en NV Organon Kloosterstraat 6- 5340-BH-Oss, Países Bajos.
Acondicionamiento secundario alternativo en PHARBILIm Wirriegen 25-45725 Waltrop-Alemania

Importado y comercializado por Organon Argentina S.A.Q.I.y C.
Ezpeleta 1277 (1640) Martínez, Pcia de Bs As.

® Marca Registrada

*NOTA: Mismo texto para 6, 18, 48 y 96 (Uso hospitalario) comprimidos bucodispersables.

NB

Restricted
Confidential
Limited access

M.S.A.S.
FOLIO 116
MESA DE ENTRADAS

PROYECTO DE RÓTULO

REMERON® SolTab

MIRTAZAPINA 45 mg

30 Comprimidos bucodispersables *

INDUSTRIA ESTADOUNIDENSE

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

PSICOTRÓPICO LISTA IV

FORMULA:
Cada comprimido bucodispersable contiene:
Mirtazapina 45,00 mg, Esferas de azúcar-almidón, Hidroxipropilmetilcelulosa, Povidona, Estearato de magnesio, Eudragit E100 (*),Aspartamo, Manitol, Crospovidona, Bicarbonato de sodio, Ácido Cítrico, Celulosa microcristalina, Aroma de naranja natural y artificial...c.s.
(*) Copolímero de metacrilato de metilo, metacrilato de butilo y metacrilato de dimetilaminoetilo.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN: Ver prospecto interno

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y DE ALMACENAMIENTO:
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"

Lote N°:..... Vencimiento:.....

Atención: «Fenilcetonúricos contiene fenilalanina»
Remeron SolTab contiene aspartamo.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N° 44.950
Director Técnico: Dr. Angel Mauro Sacramone, Farmacéutico.

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

Elaborado en 1000 Valley View Road- Eden Prairie, MN 55344, EE.UU.
Acondicionamiento secundario en NV Organon Kloosterstraat 6- 5340-BH-Oss, Países Bajos.
Acondicionamiento secundario alternativo en PHARBILIm Wirriegen 25-45725 Waltrop-Alemania

Importado y comercializado por Organon Argentina S.A.Q.I.y C.
Ezpeleta 1277 (1640) Martínez, Pcia de Bs As.

® Marca Registrada

*NOTA: Mismo texto para 6, 18, 48 y 96 (Uso hospitalario) comprimidos bucodispersables.

MB

Restricted
R Confidential
limited access

MESA DE ENTRADA

PROYECTO DE PROSPECTO

REMERON® SolTab

MIRTAZAPINA

Comprimidos bucodispersables

15 mg, 30 mg y 45 mg

INDUSTRIA ESTADOUNIDENSE VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

Vía Oral
PSICOTRÓPICO LISTA IV

Composición
REMERON SolTab 15 mg.
Cada comprimido bucodispersable contiene:
Mirtazapina 15,00 mg 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 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 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
Agente antidepresivo tetracíclico. Código ATC: N06AX11.

Indicaciones
Remeron está indicado para el tratamiento del episodio depresivo mayor. (DSM IV).

Propiedades farmacológicas
Remeron (mirtazapina) es un antidepresivo, que puede administrarse como tratamiento en episodios de depresión mayor. La presencia de síntomas tales como anhedonía, inhibición psicomotora, alteraciones del

124
MESA DE ENTRADAS

sueño (despertar temprano) y pérdida de peso aumentan la posibilidad de una respuesta positiva. Otros síntomas son: pérdida del interés, pensamientos suicidas y cambios del humor (mejor por la noche que por la mañana).
Remeron empieza a presentar eficacia en general después de 1–2 semanas de tratamiento.

Propiedades Farmacodinámicas
Mirtazapina es un antagonista central alfa2 presináptico, que aumenta la neurotransmisión noradrenérgica y serotoninérgica a nivel central. La intensificación de la neurotransmisión serotoninérgica está mediada específicamente por los receptores 5-HT1, ya que la mirtazapina bloquea los receptores 5-HT2 y 5-HT3. Se cree que ambos enantiómeros de mirtazapina contribuyen a la actividad antidepresiva, el enantiómero S(+) bloqueando los receptores alfa2 y 5-HT2 y el enantiómero R(-) bloqueando los receptores 5-HT3. La actividad antagonista de los receptores histaminérgicos H1 de la mirtazapina es responsable de sus propiedades sedantes. Normalmente mirtazapina se tolera bien. Carece prácticamente de actividad anticolinérgica y, a dosis terapéuticas, prácticamente no tiene efectos sobre el sistema cardiovascular.

Propiedades farmacocinéticas
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 unión de la mirtazapina a las proteínas plasmáticas es aproximadamente del 85%. 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 estacionario se alcanza en 3–4 días, sin que se produzca acumulación posteriormente. La mirtazapina presenta una farmacocinética lineal en el intervalo de dosis recomendado. La ingesta de alimentos no influye en la farmacocinética de la mirtazapina.
Mirtazapina se metaboliza extensamente y se elimina por la orina y por las heces en pocos días. 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. El aclaramiento de mirtazapina puede disminuir a causa de insuficiencia hepática o renal.

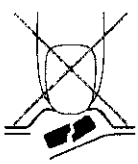
Datos preclínicos sobre seguridad
Los datos pre-clínicos basados en estudios convencionales de seguridad farmacológica, toxicidad a dosis repetidas, carcinogenicidad o genotoxicidad no revelaron riesgos especiales para humanos. En estudios de toxicidad reproductiva en ratas y conejos, no fueron observados efectos teratogénicos. En una exposición sistémica dos veces mayor a la comparada con la máxima exposición terapéutica humana, se produzco un incremento de perdidas 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 indujo efectos de importancia clínica en estudios de seguridad a largo plazo en ratas y perros, ni en estudios de toxicidad sobre la reproducción en ratas y conejos. 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.

Dosis y administración
Los comprimidos deberán ser ingeridos por vía oral. El comprimido se desintegrará rápidamente y puede ingerirse sin agua.
Adultos:
La dosis diaria efectiva usualmente es de 15 a 45 mg; el tratamiento se inicia con15 ó 30 mg (la dosis más alta deberá tomarse por la noche).
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.

1387
A.N.M.A.T. FOLIO 125 MESA DE ENTRADA

Niños y adolescentes menores de 18 años:
En estudios controlados con placebo no se ha establecido la seguridad y la eficacia de Remeron en el tratamiento de niños y adolescentes menores de 18 años con episodio de depresión mayor. La seguridad y la eficacia en esta población no pueden ser extrapoladas de los datos obtenidos en adultos. Por lo tanto, Remeron no se recomienda en niños y adolescentes menores de18 años (Ver sección Advertencias y precauciones especiales de uso)

Insuficiencia Renal:
El clearence de Mirtazapine puede disminuir en pacientes con insuficiencia renal moderada a severa (Clearence 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 clearence 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)
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). El tratamiento deberá continuar preferentemente hasta que el paciente haya estado libre de síntomas por completo durante 4–6 meses. Posteriormente, el tratamiento puede ser discontinuado en forma gradual. En general, Remeron comienza a ejercer su efecto después de 1–2 semanas de tratamiento.
Es recomendable suspender el tratamiento con mirtazapina gradualmente para evitar los síntomas de discontinuación.
El tratamiento con una dosis adecuada deberá producir una respuesta dentro de las 2–4 semanas. Con una respuesta insuficiente, la dosis puede ser aumentada hasta la dosis máxima. Si no se observa respuesta en otras 2–4 semanas, entonces se deberá interrumpir el tratamiento.



Con el fin de evitar aplastar el comprimido, no presione a través de la lámina del blister (Figura A).

Fig. A.

Cada blister contiene seis alvéolos con comprimidos, separados entre sí por perforaciones. Desprenda cada alvéolo a lo largo de las líneas punteadas (Figura 1).

Fig. 1.

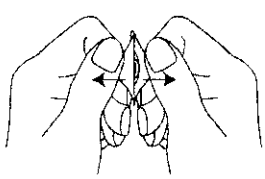
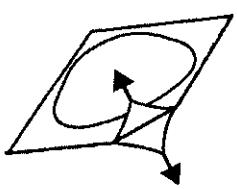
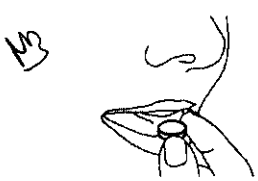


Fig. 2.



Desprenda cuidadosamente la lámina de cobertura, comenzando en el ángulo indicado por la flecha (Figuras 2 y 3).

Fig. 3.



126
DE ENTRADAS

Retire el comprimido con las manos secas y colóquelo sobre la lengua (Figura 4). El comprimido se desintegrará rápidamente y puede ingerirse sin agua.

Fig. 4.

Contraindicaciones
Hipersensibilidad a la mirtazapina, o a sus excipientes.
Uso concomitante de mirtazapina con inhibidores de la monoaminooxidasa (IMAO). (Ver Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción – Interacción Farmacodinámica)

Advertencias y precauciones especiales de uso

Uso en niños y adolescentes menores de 18 años de edad:
No se recomienda Remeron 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 oposicional e ira) con mayor frecuencia en niños y adolescentes tratados con antidepresivos en comparación con los tratados con placebo. Si no obstante, sobre la base de una necesidad clínica, se toma una decisión de tratar, el paciente 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.

Suicidio / Pensamientos suicidas o Empeoramiento clínico:
La depresión se asocia a un incrementado riesgo de pensamientos suicidas, autolesiones y suicido (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 estar monitoreados cuidadosamente hasta que el mejoramiento ocurra. Es una experiencia clínica general, que el riesgo de suicidio puede verse incrementado en las etapas tempranas de la recuperación.
Los pacientes con una historia de eventos relacionados al suicidio o aquellos exhibiendo un grado significativo de ideación suicida previo al comienzo del tratamiento se sabe que están en un riesgo mayor de pensamientos suicidas o intentos de suicidio, y deben recibir un cuidadoso monitoreo durante el tratamiento.
Un meta-análisis de ensayo clínico controlado por placebo de antidepresivos en pacientes adultos con desordenes psiquiátricos mostraron un riesgo incrementado de comportamiento suicida con antidepresivos comprado con pacientes con placebo menores de 25 años.

Todos los pacientes que están siendo tratados con antidepresivos por alguna indicación, deben ser monitoreados apropiadamente y monitoreados de cerca por empeoramiento clínico, tendencias suicidas, y cambios inusuales en el comportamiento, especialmente durante los primeros meses del transcurso de la terapia con la droga o cuando se produce un cambio en la dosis, tanto en un incremento o disminución.

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 ISRS 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

Restricted
Confidential
limited access

MESA DE ENTRADAS

causalidad ante la aparición de éstos síntomas y el empeoramiento de la depresión y/o a 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 cerca 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 a 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.

Depresión de médula ósea:
Durante el tratamiento con Remeron puede ocurrir depresión de la médula ósea, la cual usualmente se presenta como granulocitopenia o agranulocitosis. La depresión de médula ósea muy comúnmente aparece después de 4–6 semanas de tratamiento y por lo general es reversible al finalizarlo. Sin embargo, en casos muy raros la agranulocitosis puede ser fatal. Rara vez se ha informado agranulocitosis reversible en los estudios clínicos realizados con Remeron. En el período post-marketing muy rara vez se han informado casos de agranulocitosis con Remeron, 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.

Agranulocitosis:
En ensayos clínicos de premarketing, 2 (1 con Síndrome de Sjögren) de 2796 pacientes tratados con REMERON (mirtazapina) comprimidos, desarrollaron agranulocitosis (Recuento absoluto de neutrófilos <500/mm^3 asociado a signos y síntomas, por ejemplo fiebre, infecciones, etc.) y un tercer paciente desarrolló neutropenia severa (Recuento absoluto de neutrófilos <500mm^3 sin síntomas asociados). Para estos tres pacientes, el comienzo de la neutropenia severa se detectó en los días 61, 9 y 14 del tratamiento, respectivamente. Los tres pacientes se recuperaron al discontinuar REMERON.
Estos tres casos rindieron una incidencia cruda de neutropenia severa (asociada o no a infección) de aproximadamente 1.1 por cada mil pacientes expuestos, con un amplio intervalo de confianza de 95%, Es decir, 2.2 casos por cada 10000 a 3.1 casos por 1000.
El paciente debe discontinuar el tratamiento con REMERON y ser cuidadosamente monitoreado si desarrolla dolor de garganta, fiebre, estomatitis, o algún otro síntoma de infección, solo o acompañado de un bajo recuento de leucocitos.

Ictericia:
En el caso de ictericia, el tratamiento deberá ser discontinuado.

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 crisis en pacientes tratados con mirtazapina. Como con otros antidepresivos, Remeron debe ser administrado cautelosamente 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 15mg de mirtazapina, en pacientes con falla renal moderada (10ml/min < learence de creatinina < 40ml/min) y severa (clearence de creatinina < 10ml/min) el clearence 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 (40ml/min > clearence de creatinina > 80ml/min) comparado con el grupo control.

A.N.M.A.T. FOLIO 128 MESA DE ENTRADAS

- Insuficiencia Hepática: Luego de una dosis oral única de 15mg de mirtazapina, el clearence de mirtazapina disminuyo aproximadamente un 35% en pacientes con falla hepática leve a moderada, comparado con sujetos con función hepática conservada. La concentración plasmática promedio de mirtazapina disminuyo 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 cuidado en pacientes con:

- Trastornos miccionales como hipertrofia prostática (si bien no se esperan problemas porque Remeron 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 es baja debido a su actividad anticolinérgica muy débil).

Asimismo, 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 sicóticos; los pensamientos paranoides pueden intensificarse; cuando se trata la fase depresiva de la psicosis maníaco-depresiva, ésta puede transformarse en fase maníaca.
Los pacientes con antecedentes de manía/hipomanía deben ser monitoreados estrechamente. Mirtazapina debe ser discontinuado si algún paciente entra en una fase maniaca.
Con respecto a la posibilidad de suicidio, en particular al inicio del tratamiento, sólo se deberá proporcionar una cantidad limitada de comprimidos de Remeron SolTab al paciente.
Si bien Remeron 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 de abstinencia 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 descripto en Posología y forma de administración, Se recomienda discontinuar el tratamiento con mirtazapina en forma gradual.

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 aspartame, 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.

Acatasia / Inquietud psicomotora:
El uso de antidepresivos se ha sido asociado al desarrollo de acatisia, 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.

Hiponatremia:

A.N.M.A.T. FOLIO Nº 129 MESA DE ENTRADAS

Hiponatremia ha sido reportada muy raramente con el uso de mirtazapina. Se debe tener precaución en pacientes en riesgo, tales como pacientes añosos o pacientes concomitantemente tratados con medicación que cause hiponatremia.

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 frecuentes en ancianos que en otros grupos etáreos.

Síndrome Serotoninergico:
Interacción con sustancias sertoninergicas activas: síndrome serotoninergico puede ocurrir cuando IRSS inhibidores de la recaptación selectiva de serotonina son usados concomitantemente con otras sustancias serotoninergicas activas (Ver interacciones) Síntomas del síndrome serotoninergio 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.
De la experiencia posmarketing surge que el síndrome serotoninérgico ocurre muy rara vez en pacientes tratados con Remeron solo.

Embarazo y lactancia:
Las pacientes deben comunicar a su médico si están embarazadas o tienen intención de quedarse embarazadas durante el tratamiento con Remeron.
Estudios de reproducción en ratas y conejas preñadas con dosis de hasta 100mg/Kg y 40mg/Kg respectivamente, [20 y 17 veces la dosis humana máxima recomendada (DHMR) sobre un mg/m^2 base respectivamente] no han revelado evidencia de efectos teratogénicos. Sin embargo, en ratas, se produzco un incremento de las perdidas post- implantación en las madres tratadas con Mirtazapina. Hubo un aumento de la muerte de las crías durante los primeros tres días de lactancia y una disminución en el peso de las crías al nacer. La causa de estas muertes es desconocida. Los efectos ocurrieron a dosis que fueron 20 veces la DHMR, pero no a 3 veces la DHMR, sobre una base de mg/m^2. No hay estudios bien controlados adecuados en mujeres embarazadas. Dado que los estudios de reproducción en animales no siempre son predictivos de la respuesta humana, este medicamento debe utilizarse durante el embarazo solo si es claramente necesario.
Las pacientes deben comunicar a su médico si están amamantando a un bebé.
Si bien las pruebas en animales muestran que la mirtazapina sólo se excreta en muy pequeñas cantidades en la leche, no se recomienda el uso de Remeron en mujeres que amamantan debido a que no se dispone de datos de excreción en la leche materna en humanos.

Efectos 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.
Las reacciones adversas más comúnmente reportadas, ocurriendo en más del 5% de los pacientes tratados con Remeron 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.
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 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

A.N.M.A.T. FOLIO 130 MESA DE ENTRADA

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

Clasificación sistema-órgano	Muy comunes (≥1/10)	Comunes (>1/100 a <1/10)	Poco comunes (>1/1.000 a ≤1/100)	Raros (>1/10.000 a ≤1/1.000)	Frecuencia no conocida
Trastornos de la sangre y del sistema linfático					• Depresión de médula ósea (granulocitopenia, agranulocitosis, anemia aplásica y trombocitopenia) • Eosinofilia
Trastornos metabólicos y nutricionales	• Aumento del apetito[1] • Aumento de peso[1]				• Hiponatremia
Trastornos psiquiátricos		• Sueños anormales • Confusión • Ansiedad [2,5] • Insomnio [3,5]	• Pesadillas/sueños vívidos [2] • Manía • Agitación[2] •Alucinaciones • Inquietud psicomotora (incluyendo acatisia, hiperkinesia)		• Ideas suicidas [6] • Comportamiento suicida [5]
Trastornos del sistema nervioso	• Somnolencia [1,4] . • Sedación [1,4] • Cefalea [2]	•Letargia [1] • Mareos • Temblor	• Parestesia [2] • Piernas inquietas • Síncope	• Mioclonías	•Convulsiones Síndrome Serotoninergico • Parestesia Oral
Trastornos vasculares		• Hipotensión ortostática	• Hipotensión [2]		
Trastornos gastro-intestinales	• Boca seca	• Nauseas [3] • Diarrea [2] • Vómitos [2]	• Hipoestesia oral		• Edema bucal
Trastornos hepato-biliares				• Aumentos en la actividad de las transaminasas hepáticas	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		• Exantema [2]			Síndrome de Stevens-Johnson • Dermatitis Bullosa • Eritema multiforme • Necrolisis toxica epidermal
Trastorno del tejido conectivo y músculo-esquelético		• Artralgia •Mialgia •Dolor de espalda[1]			
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración		• Edema periférico [1] • Fatiga			

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

A.N.M.A.T. FOLIO 131 MESA DE ENTRADAS

2 En ensayos clínicos estos eventos ocurrieron más frecuentemente durante tratamiento con placebo respecto a Remeron, 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
4 Nótese bien: la reducción de dosis generalmente no conduce a menos somnolencia/sedación pero puede poner en peligro la eficacia antidepresiva
5 En el tratamiento con antidepresivos, 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).
Con el tratamiento con antidepresivos en general, se puede desarrollar ansiedad e insomnio (que pueden ser síntomas de depresión) o estos pueden agravarse. Con el tratamiento con Remeron, muy rara vez se ha informado desarrollo o agravamiento de la ansiedad y el insomnio.
En las pruebas de laboratorio de ensayos clínicos se han observado aumentos transitorios de las transaminasas y gamma-glutamil transferasa (aunque eventos adversos asociados no han sido reportados de forma estadísticamente significativa con mayor frecuencia con Remeron SolTab que con placebo).

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Interacciones farmacocinéticas
La mirtazapina es metabolizada extensamente por la CYP2D6 y la CYP3A4 y en menor grado por la CYP1A2. Un estudio de interacciones realizado en voluntarios sanos no demostró influencia de la paroxetina, un inhibidor de la CYP2D6, sobre la farmacocinética de la mirtazapina en estado constante. La coadministración del potente inhibidor de la CYP3A4 ketoconazol aumentó los niveles plasmáticos máximos y el AUC de la mirtazapina alrededor de un 40% y un 50% respectivamente. Se deberá tener cuidado al coadministrar mirtazapina con inhibidores potentes de la CYP3A4, inhibidores de la proteasa del HIV, antimicóticos azólicos, eritromicina o nefazodona.
La carbamazepina y la fenitoína, inductores de la CYP3A4, aumentaron casi al doble el clearance de mirtazapina, con una disminución resultante del 45 al 60% en las concentraciones plasmáticas de mirtazapina. 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. Cuando se coadministra cimetidina, (Inhibidor débil de CYP1A2, CYP2D6 y CYP3A4) con mirtazapina, la biodisponibilidad de la mirtazapina
puede aumentar más del 50%. Puede ser necesario disminuir la dosis de mirtazapina cuando se inicia tratamiento concomitante con cimetidina o aumentarla cuando se discontinúa el tratamiento con cimetidina. En los estudios de interacciones in vivo, la mirtazapina no incidió en la farmacocinética de risperidona o paroxetina (sustrato de la YP2D6), carbamazepina y fenitoína (sustratos de la CYP3A4), amitriptilina y cimetidina. No se han observado efectos clínicos relevantes ni cambios en la farmacocinética en el hombre con la administración concomitante de mirtazapina y litio.

Interacciones farmacodinámicas
La mirtazapina no deberá ser administrada junto con inhibidores de la MAO ni dentro de las dos semanas de la finalización del tratamiento con inhibidores de la MAO. Alrededor de dos semanas deben pasar antes de que los pacientes tratados con mirtazapina puedan ser tratados con IMAO (ver Contraindicaciones)
La mirtazapina puede aumentar as propiedades sedantes de las benzodiazepinas y otros sedantes (En particular antipsicóticos, antihistamínicos H1, opioides)
Se deberá tener cuidado al prescribir estos productos medicinales junto 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.
• Como los IRSS (inhibidores de la recaptación selectiva de serotonina), la co-administración con otras sustancias activas serotorinergicas (L triptófano, triptanos, tramadol, linezolid, IRSs, venlafaxina, litio y preparaciones St John Wort -. Hypericum perforatum) pueden conducir a una incidencia de efectos asociados a al serotonina (Síndrome Serotoninergico (Ver Advertencias y precauciones especiales de uso)

Restricted
R Confidential
limited access

A.N.M.A.T. FOLIO 132 MESA DE ENTRADAS

Si se utilizan otros fármacos serotoninérgicos (por ej., ISRSs y venlafaxina) junto con mirtazapina, existe un riesgo de interacción que podría causar el desarrollo de un síndrome serotoninérgico. A partir de la experiencia post-marketing surge que el síndrome serotoninérgico ocurre muy rara vez en pacientes tratados con mirtazapina sola o combinada con ISRSs o venlafaxina. Si la combinación se considera terapéuticamente necesaria, los cambios de dosis deberán hacerse con cuidado y con un monitoreo suficientemente estricto para detectar signos del comienzo de una sobreestimulación serotoninérgica. 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.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas
Remeron tiene un efecto menor a moderado sobre la capacidad para conducir vehículos y operar maquinaria. Remeron puede deteriorar la concentración y el estado de alerta. (Particularmente en la fase inicial del tratamiento) Los pacientes tratados con antidepresivos deberán vitar realizar tareas potencialmente peligrosas que requieran alerta y buena concentración, como conducir un vehículo u operar maquinaria en cualquier momento que se vean afectados.

Abuso y dependencia
Los ensayos clínicos demuestran que no hay indicios de que la mirtazapina cause abuso, tolerancia o dependencia física.

Sobredosis
La experiencia actual con respecto a la sobredosis con Remeron 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 a posibilidad de resultados más serios (incluida la muerte) en dosis muy superiores a la dosis terapéutica, especialmente con sobredosis mixtas. Los casos de sobredosis deberán recibir tratamiento sintomático y de apoyo apropiado para las funciones vitales. También se deberá considerar el uso de carbón activado o lavado gástrico.

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) 4654-6648/7777
Optativamente otros centros de intoxicaciones.

Condiciones de conservación y almacenamiento
Remeron SolTab debe conservarse en su envase original, protegido de la luz y la humedad, a temperatura no superior de 30° C.

Presentación
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

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N° 44.950
Director Técnico: Dr. Angel Mauro Sacramone, Farmacéutico.

Restricted
R Confidential
limited access

FOLIO 133
MESA DE ENTRADAS

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

Elaborado en 1000 Valley View Road- Eden Prairie, MN 55344, EE.UU.
Acondicionamiento secundario en NV Organon Kloosterstraat 6- 5340-BH-Oss, Países Bajos.
Acondicionamiento secundario alternativo en PHARBILIm Wirriegen 25-45725 Waltrop-Alemania

Importado y comercializado por Organon Argentina S.A.Q.I.y C.
Laboratorios: Ezpeleta 1277 (1640) Martínez, Pcia de Bs As.

Última revisión ANMAT: .....
Versión: RA 106 CCDS 9 (REF 8.0)

® Marca Registrada