

DISPOSICIÓN Nº 319 4

BUENOS AIRES,

2 9 MAY 2013

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-018468-12-7 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones LABORATORIOS CASASCO 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 el Departamento de



- 1 -



DISPOSICIÓN N. 3194

Registro.

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 la Dirección de

Evaluación de Medicamentos, 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 transcriptos en los

proyectos de la Disposición Autorizante y del Certificado correspondiente, han

sido convalidados por las áreas técnicas precedentemente citadas.

Que la Dirección 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.

Oue se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto

1490/92 y del Decreto 425/10.

Por ello;

A

- 2 -



DISPOSICIÓN Nº 3194

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

ARTICULO 1º- Autorízase la inscripción en el Registro Nacional de Especialidades

Medicinales (REM) de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y

DISPONE:

Tecnología Médica de la especialidad medicinal de nombre comercial FARMAPINA

y nombre/s genérico/s MIRTAZAPINA, la que será elaborada en la República

Argentina, de acuerdo a lo solicitado, en el tipo de Trámite Nº 1.2.1., por

LABORATORIOS CASASCO 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 Nº...", con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

ARTICULO 5º- Con carácter previo a la comercialización del producto cuya



0

"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"



DISPOSICIÓN Nº 3194

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

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- Registrese. Inscribase 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 al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE Nº:1-0047-0000-018468-12-7

DISPOSICIÓN Nº: 3 1

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



ANEXO I

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

DISPOSICIÓN ANMAT Nº: 3 1 9 4

Nombre comercial: FARMAPINA.

Nombre/s genérico/s: MIRTAZAPINA.

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: AV. BOYACA Nº 237/41, CIUDAD AUTONOMA DE

BUENOS AIRES.

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

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Nombre Comercial: FARMAPINA.

Clasificación ATC: NO6AX11.

Indicación/es autorizada/s: INDICADO PARA EL 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: LACA ALUMINICA AMARILLO DE QUINOLINA 0.12 mg, ESTEARATO DE MAGNESIO 4.5 mg, LACTOSA 72.75 mg, TALCO 1.942 mg, CELULOSA POLIETILENGLICOL 6000 1.12 MICROCRISTALINA 150 mg, mg, HIDROXIPROPILCELULOSA 2.25 mg, DIOXIDO DE SILICIO COLOIDAL 4.5 mg, 30 **BIOXIDO** DE **TITANIO** POVIDONA Κ 0.4 2.018 mg, mg, HIDROXIPROPILMETILCELULOSA E-15 2.4 mg, ALMIDON DE MAIZ 36 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético.

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: BLISTER DE AL/PVC-PVDC CRISTAL CON BARRERA U.V.

Presentación: ENVASES CONTENIENDO 10, 15, 30, 60, 500 Y 1000 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, SIENDO LOS DOS ÚLTIMOS PARA USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CONTENIENDO 10, 15, 30, 60, 500 Y 1000 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, SIENDO LOS DOS ÚLTIMOS PARA USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Período de vida Útil: 36 meses.

Forma de conservación: TEMPERATURA AMBIENTE HASTA 30°C.

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

DISPOSICIÓN Nº: 3 1

3194

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



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

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

30 000 mg

DECRETO Nº 150/92 y su modificatoria DECRETO 177/93

RESOLUCION CONJUNTA 470/92 y 268/92

ARTICULO 3° - INCISO c) PROYECTO DE ROTULO

PROYECTO DE ROTULO

FARMAPINA

MIRTAZAPINA, 30 mg

Comprimidos recubiertos

Fecha de vencimiento:

Venta Bajo Receta Archivada (Lista IV)

Industria Argentina

Contenido: 10 comprimidos recubiertos.

MIDTATADINA

Fórmula:

Cada comprimido recubierto x 30 mg. contiene:

MIKTAZAPINA	30,000 mg
Excipientes	•
Almidón de maiz	36,000 mg
Celulosa microcristalina	150,000 mg
Lactosa	72,750 mg
Hidroxipropilcelulosa	2,250 mg
Dióxido de silicio coloidal	4,500 mg
Estearato de magnesio	4,500 mg
Bióxido de titanio	2,018 mg
Talco .	1,942 mg
Amarillo quinolina laca alumínica	0,120 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa E15	2,400 mg
Polietilenglicol 6000	1,120 mg
Povidona K30	0,400 mg

Posología: ver prospecto interno.

Forma de conservación:

- Conservar en lugar fresco y seco a temperatura ambiente < 30°C. Proteger

de la luz.

LABORATURING BABASER S.A.L.S.

INES ADRIANA GARCIA

LABORATORIOS CASASCO S.A. L.C

X. RICARDO FELIPE COSTANZO FARMACEUTICO CO-DIRECTOR TÉCNICO

8



DECRETO Nº 150/92 y su modificatoria DECRETO 177/93

RESOLUCION CONJUNTA 470/92 y 268/92

ARTICULO 3º - INCISO e) PROYECTO DE ROTULO

PROYECTO DE ROTULO

FARMAPINA

MIRTAZAPINA, 30 mg

Comprimidos recubiertos

Fecha de vencimiento:

Venta Bajo Receta Archivada (Lista IV)

Industria Argentina

Contenido: 500 comprimidos recubiertos.

Fórmula:

Cada comprimido recubierto x 30 mg. contiene:

MIRTAZAPINA	30,000 mg
Excipientes	
Almidón de maiz	36,000 mg
Celulosa microcristalina	150,000 mg
Lactosa Hidroxipropilcelulosa Dióxido de silicio coloida Marco Estearato de marciesio Bióxido de titadio	72,750 mg
Hidroxipropilcelulosa	2,250 mg
Dióxido de silicio coloida Maria	4,500 mg
Estearato de machesio	4,500 mg
Bióxido de titadio	2,018 mg
Talco	1,942 mg
Amarillo quinolina laca alumínica	0,120 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa E15	2,400 mg
Polietilenglicol 6000	1,120 mg
Povidona K30	0,400 mg

Posología: ver prospecto interno.

Forma de conservación:

- Conservar en lugar fresco y seco a temperatura ambiente < 30°C. Proteger de la luz.

LANGERTURIES CAPARED S.A.C.

INES ADRIANA GARCIA

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.

Dr. RICARDO FELIPE COSTANZO FARMACÉUTICO CO-DIRECTOR TECNICO

Š



- Mantener alejado del alcance de los niños.

Dirección Técnica: Dr. Luis M. Radici - Farmacéutico.

MEDICAMENTO AUTORIZADO POR EL MINISTERIO DE SALUD.

Certificado Nº

Lote No

Laboratorios CASASCO S.A.I.C.

Boyacá 237 Buenos Aires

Nota: el mismo rótulo llevará el envase con 1.000 comprimidos recubiertos.

ENDOTRATORIOS CASASES DALIS.

INES ADRIKHA GARCIA

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C

Dr. RICARDO FELIPE COSTANZO FARMACEUTICO CO-DIRECTOR TÉCNICO

ç



30 000 ma

DECRETO Nº 150/92 y su modificatoria DECRETO 177/93

RESOLUCION CONJUNTA 470/92 y 268/92

ARTICULO 3° - INCISO d) PROYECTO DE PROSPECTO

PROYECTO DE PROSPECTO

FARMAPINA

MIRTAZAPINA, 30 mg

Comprimidos recubiertos

Venta Bajo Receta Archiva (Lista IV)

Industria Argentina

Fórmula:

Cada comprimido recubierto x 30 mg. contiene:

MIDTATADINIA

MIKTAZAPINA	30,000 mg
Excipientes	
Almidón de maíz	36,000 mg
Celulosa microcristalina	150,000 mg
Lactosa	72,750 mg
Hidroxipropilcelulosa	2,250 mg
Dióxido de silicio coloidal	4,500 mg
Estearato de magnesio	4,500 mg
Bióxido de titanio	2,018 mg
Talco	1,942 mg
Amarillo quinolina laca alumínica	0,120 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa E15	2,400 mg
Polietilenglicol 6000	1,120 mg
Povidona K30	0,400 mg

Acción Terapéutica: antidepresivo.

Cód. ATC: N06AX11

Indicaciones: indicado para el tratamiento del Trastorno Depresivo (DSM IV).

Acción Farmacológica

Si bien el mecanismo íntimo de acción de la mirtazapina es desconocido, la evidencia existente sugiere que la mirtazapina refuerza la actividad serotoninergica y

noradrenérgica

ABORATORIOS CASASCO S.A.I.C

Dr. RICARDO FELIPE COSTANZO FARMACEUTICO CO-DIECTOR TECHNOO central.

De esto se desprende que mirtazapina actúa como un antagonista en la presinapsis central alfa-2-adrenérgica inhibitoria de autorreceptores y heterorreceptores; una acción sugerida por el incremento observado en la actividad central noradrenérgica y serotoninérgica.

Mirtazapina es un potente antagonista de receptores 5-HT2 y 5-HT3, sin afinidad significativa por los receptores 5-HT1A y 5-HT1B.

Mirtazapina es un potente antagonista de receptores histamínicos (H1) lo que puede explicar su acción sedante.

Mirtazapina es un moderado antagonista alfa-1 adrenérgico, lo cual explica la incidencia ocasional de hipotensión ortostática con su uso. Asimismo, es un antagonista moderado de receptores muscarínicos, lo que explica la incidencia relativamente baja de efectos colaterales anticolinérgicos.

Farmacocinética: mirtazapina se absorbe rápida y completamente por vía oral; su vida media es de 20 a 40 horas con Cmax de 2 hs. La T ½ de eliminación en mujeres significativamente más prolongada que en los hombres (media de 37 horas vs 26 horas). El estado estable de los niveles plasmáticos se alcanza dentro de los 5 días.

La presencia de alimentos en el estómago tiene un mínimo efecto sobre la absorción y no requiere ajuste de dosis. Después de su administración oral mirtazapina se metaboliza extensamente; las mayores vías de metabolización son la demetilación (intervención del citocromo 3^a) y la hidroxilación (intervención de los citocromos 2D6 y 1A2) seguida por conjugación.

Su biodisponibilidad es de alrededor del 50%. Su eliminación se realiza sobre todo por orina (75%) y en menor proporción por heces (15%). La ligadura a proteínas plasmáticas es de alrededor del 85%.

Posología y Modo de administración: la dosis se ajustará según criterio médico. Como posología inicial se aconseja:

Adultos mayores de 18 años. Tratamiento inicial

Comenzar con una dosis de 15 mg/día, en una sola toma preferiblemente por la noche antes de acostarse. Si el paciente no responde a esa dosis, 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

LABORATORIOS CASASCO S.A.LC



deben hacerse antes de 1 a 2 semanas de tratamiento, para poder evaluar correctamente la respuesta terapéutica a la dosis suministrada.

Ancianos y pacientes con insuficiencia renal o hepática

La depuración de mirtazapina disminuye en pacientes ancianos y en aquellos con moderada o severa insuficiencia renal o hepática. Los niveles plasmáticos de mirtazapina pueden aumentar en estos pacientes, por lo cual se sugiere monitorear con cautela la administración de la droga en estos casos.

Mantenimiento/Tratamiento prolongado

Se acepta que el tratamiento farmacológico para episodios agudos de depresión debería mantenerse por 6 meses o más. 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 tratamiento con mirtazapina. Además, se deberá esperar 14 días luego de abandonar un tratamiento con mirtazapina para comenzar un tratamiento con un IMAO.

La seguridad y eficacia en pacientes menores de 18 años no ha sido establecida, por lo que la mirtazapina no debe administrarse a menores de 18 años.

Contraindicaciones: pacientes con conocida hipersensibilidad a la mirtazapina o a algunos de los componentes de la formulación. Uso simultáneo con inhibidores de la monoaminooxidasa (IMAO). La mirtazapina no debe ser utilizada dentro de los 14 días de iniciado o discontinuado el tratamiento con IMAO.

Advertencias

Suicidabilidad y drogas antidepresivas

Los antidepresivos aumentaron el riesgo, comparado con placebo, de conductas y pensemientos suicidas (suicidalidad) en niños, adolescentes y

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.

Dr. RICARDO FELIPE COSTANZO FARMACÉUTICO CO-CIRECTOR TÉCNICO MAT. PRIDE MAT. adultos jóvenes en estudios de corta duración de trastorno depresivo mayor y otros desórdenes psiquiátricos. Cualquiera que considere el uso de mirtazapina u otro antidepresivo en un niño, adolescente o adulto joven debe balancear este riesgo con la necesidad clínica. Los estudios de corta duración no mostraron un aumento en el riesgo de suicidalidad con antidepresivos vs placebo en adultos mayores de 24 años. Hubo una reducción en el riesgo con antidepresivos vs placebo en adultos de 65 años ó más. La depresión y otros trastornos psiquiátricos están asociados per-se con aumentos en el riesgo de suicidio. Los pacientes de todas edades que comienzan un tratamiento antidepresivo deben ser monitoreados apropiadamente y observados cuidadosamente para detectar agravamiento clínico, suicidalidad o cambios inusuales en el comportamiento.

Las familias y los acompañantes terapéuticos deben ser advertidos sobre la necesidad de una observación atenta y comunicación con el prescriptor. El uso de mirtazapina no está aprobado en pacientes pediátricos.

Agranulocitosis: existen informes sobre 2 pacientes tratados con mirtazapina que desarrollaron agranulocitosis (recuento de neutrófilos < 500/mm³ con signos asociados: fiebre, infección, etc) durante el tratamiento y 1 paciente con neutropenia severa, que se revirtió al discontinuar el tratamiento.

Inhibidores de la MAO: si bien no existen datos de interacción de fármacos IMAO con mirtazapina, se recomienda no utilizar en combinación con IMAO o dentro de los 14 días de iniciado o discontinuado el tratamiento con este tipo de fármacos, debido a las observaciones de interacciones serias entre otros antidepresivos con fármacos IMAO.

Tratamiento personalizado: han sido reportados en pacientes adultos tratados con antidepresivos inhibidores de la recaptación de serotonina (IRS) o con otros antidepresivos con mecanismo de acción compartido tanto para el Trastorno Depresivo Mayor como para otras indicaciones (psigniátricas y no psiquiátricas), los siguientes síntomas: ansiedad, agitación, ataques de pánico, insomnio, irritabilidad,

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.

Dr. RICARDO FELIPE COSTANZO FARMACEUTICO CO-DIRECTOR TÉCNICO MAT. PROF. 11.037 hostilidad (agresividad), impulsividad, acatisia, hipomanía y manía. Aunque la causalidad frente a la aparición de éstos síntomas y el agravamiento de la depresión y/o 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 sujcida 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.

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.

Precauciones

Generales

Somnolencia: en los primeros días de tratamiento puede aparecer somnolencia; sin embargo se recomienda no reducir la dosis a fin de asegurar un óptimo efecto antidepresivo. Debe alertarse a los pacientes acerca de la ejecución de tareas que

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.Ç

Or. RICARDO FELIPE COSTANZO
FARMACEUTICO
CO. DIRECTOR TECNICO
MAT. 1990 11.037



requieran un grado de alerta importante, ya que el tratamiento con mirtazapina puede afectar el desempeño psicomotor.

Los pacientes en tratamiento con antidepresivos deben evitar realizar actividades potencialmente peligrosas, tales como conducir vehículos o manejar maquinarias.

Mareos: el 7% de los pacientes tratados con mirtazapina presentó mareos. Se desconoce si de desarrolla tolerancia.

Incremento del apetito/Aumento de peso: existen estudios que reportan un aumento en el apetito con el consecuente incremento de peso.

Hiponatremia: muy raramente se ha observado la aparición de hiponatremia con el uso de mirtazapina, por lo cual debe tenerse especial cuidado en pacientes con riesgo de presentar tal cuadro, como pacientes añosos o tratados con medicación diurética. Colesterol/Triglicéridos: en el 15% de los pacientes se observó un aumento $\geq 20\%$ de los niveles superiores de colesterol en ayunas, mientras que los triglicéridos aumentaron a ≥ 500 mg en el 6% de los pacientes tratados con mirtazapina.

Elevación de transaminasas: aunque los datos que se conocen hasta la fecha no demuestran un aumento de transaminasas asociado al tratamiento con mirtazapina, debe ser usada con precaución en pacientes con función hepática dañada.

Activación de Mania/hipomania: a pesar de que la incidencia en los estudios clínicos fue muy baja, la mirtazapina debe administrarse con mucho cuidado en pacientes con antecedentes maníacos.

Acatisia/inquietud psicomotora: el uso de antidepresivos ha sido asociado con el desarrollo de acatisia, caracterizada por una sensación displacentera de desasosiego y la necesidad de moverse, con incapacidad para mantenerse quieto ya sea de pie o sentado. Es más probable que ocurra en las primeras semanas de tratamiento. En aquellos pacientes con este cuadro el aumento de dosis puede ser perjudicial.

Convulsiones: si bien en los estudios clínicos efectuados se ha comunicado un solo episodio de convulsiones entre los pacientes tratados con mirtazapina, no se han efectuado estudios controlados en pacientes con historia de convulsiones, por lo cual la medicación debe administrarse con cautela en estos pacientes.

Uso en pacientes con enfermedades concomitantes: debido a los escasos datos existentes a la fecha, debe prescribirse mirtazapina con precaución a pacientes con

LABORATORIOS CASASCO S.A.I



condiciones y/o enfermedades que afecten el metabolismo o la respuesta hemodinámica.

No se ha evaluado la mirtazapina sistemáticamente en pacientes con historia reciente de infarto u otra enfermedad cardíaca significativa.

A causa de la hipotensión ortostática reportada en ciertos casos, debe utilizarse con precaución en pacientes con enfermedad cardio o cerebrovascular conocida (historial de infarto de miocardio, angina, o accidente cerebrovascular) que pudiera exacerbarse por hipotensión y/o en condiciones que puedan predisponer a la hipotensión (hipovolemia, deshidratación y tratamiento con antihipertensivos).

Intolerancia a la lactosa: dado que el producto contiene lactosa, se ha observado muy raramente (0,04% de los efectos adversos observados) casos de intolerancia a la lactosa en pacientes que reciben esta medicación.

Interacciones medicamentosas:

Fármacos que afectan el metabolismo hepático: el metabolismo y la farmacocinética de mirtazapina puede afectarse por inducción o inhibición de enzimas metabolizadoras de fármacos.

Fármacos metabolizados y/o que inhiben a las enzimas del citocromo P450: no se ha estudiado formalmente el uso concomitante de mirtazapina con otros fármacos metabolizados por enzimas del citocromo P450, por lo cual no hay datos definitivos acerca de los riesgos de coadministración con tales fármacos.

Drogas que inducen el complejo citocromo P450

- Fenitoina: en un estudio efectuado la fenitoína (200 mg/día) incrementó al doble el clearance de mirtazapina (30 mg/día) con la consiguiente disminución de la concentración plasmática de ésta en un 45%. La mirtazapina no afectó significativamente la farmacocinética de la fenitoína.
- Carbamazepina: en un estudio efectuado la carbamazepina (800 mg/día) incrementó al doble el clearance de mirtazapina (30 mg/día) con la consiguiente disminución de la concentración plasmática de ésta en un 60%.

Cuando la fenitoína, carbamazepina u otro inductor del metabolito hepático (como rifampicina) se asocian a la mirtazapina, la dosis de ésta puede tener que ser aumentada, disminuyendo la dosis al suspender aquellas drogas.

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.

Dr. RICARDO FELIPE COSTANZO
FARMACEUTICO
CO-DIRECTOR TECNICO
MAT. PROF. 11,037

Drogas que inhiben el complejo citocromo P450

- Cimetidina: en un estudio efectuado la asociación de cimetidina con mirtazapina aumentó más del 50% el Área Bajo la Curva de ésta, sin afectarse la
 farmacocinética de la cimetidina. La dosis de mirtazapina puede tener que ser
 reducida cuando se coadministra cimetidina, y ser aumentada cuando se suspende el
 tratamiento con cimetidina.
- Ketoconazol: en un estudio efectuado la asociación de ketoconazol con mirtazapina aumentó más del 50% el Área Bajo la Curva de ésta, sin afectarse la farmacocinética de la ketoconazol. La dosis de mirtazapina puede tener que ser reducida cuando se coadministra ketoconazol, y ser aumentada cuando se suspende el tratamiento con ketoconazol.

Del mismo modo debe procederse con precaución cuando la mirtazapina se asocia con otros inhibidores potentes del CYP, como eritromicina, nefazodona, antimicóticos azólicos e inhibidores de las HIV proteasas.

La mirtazapina no interactúa con la farmacocinética de la paroxetina, otro inhibidor del complejo CYP.

Alcohol: aunque la coadministración de alcohol tiene un efecto mínimo sobre los niveles plasmáticos de la mirtazapina, se produce un efecto aditivo en cuanto al deterioro de las habilidades motoras y cognitivas.

Debe aconsejarse a los pacientes para evitar la ingesta de alcohol durante el tratamiento.

Linezolide: se han observado raros casos de síndrome serotoninérgico en pacientes tratados con drogas psicotrópicas con actividad serotoninérgica que reciben linezolide, por lo cual deben monitorearse cuidadosamente los pacientes tratados con mirtazapina y linezolide.

Diazepam: aunque la coadministración de diazepam tiene un efecto mínimo sobre los niveles plasmáticos de mirtazapina, se produce un efecto aditivo en cuanto al deterioro de las habilidades motoras y cognitivas.

Debe aconsejarse a los pacientes para evitar el uso de diazepam durante el tratamiento.

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.

Dr. RICARDO FELIPE COSTANEO
FARMACEUTICO
CO-DIRECTOR TÉCNICO



Warfarina: en un estudio efectuado la mirtazapina provocó un pequeño aumento en el RIN de pacientes tratados con warfarina, por lo cual debe monitorearse el RIN de los pacientes anticoagulados con warfarina que reciben mirtazapina.

La mirtazapina no parece afectar la farmacocinética de amitriptilina, litio o risperidona.

Azul de metileno: se han observado raros casos de síndrome serotoninérgico en pacientes tratados con drogas psicotrópicas con actividad serotoninérgica que reciben azul de metileno, por lo cual deben monitorearse cuidadosamente los pacientes tratados con mirtazapina y azul de metileno.

Carcinogénesis, Mutagénesis y efectos sobre la Fertilidad:

Carcinogénesis: los estudios en ratas que se trataron con altas dosis (hasta 20 veces) la dosis máxima recomendada para humanos) mostraron un aumento de la incidencia de adenoma y carcinoma hepatocelular y de adenoma y cistoadenoma folicular y carcinoma tiroideo.

Aunque estos efectos estarían mediados posiblemente por mecanismos no genotóxicos, se desconoce la importancia real en humanos.

Mutagénesis: mirtazapina no es mutagénico ni clastogénico y no induce daño general del ADN, según se determinó mediante pruebas de genotoxicidad.

Efectos sobre la fertilidad:

Existen estudios de fertilidad en ratas que han demostrado que altas dosis de mirtazapina no afectaron la concepción pero sí interrumpieron el ciclo estral y produjeron pérdidas pre -implantación.

Embarazo:

Efecto teratogénico: no existen estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. mirtazapina podría utilizarse durante el embarazo si ello es claramente necesario. El médico deberá evaluar en cada caso la ecuación riesgo/beneficio. Lactancia:

La mirtazapina no deberá utilizarse durante la lactancia. Si el médico considera necesario su utilización suspenderá la lactancia.

Uso pediátrico:

Aún no se han establecido la seguridad y efectividad de mirtazapina en niños

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.

DI. RICARDO FELIPE COSTANZO



Infección renal: la depuración de mirtazapina decrece en pacientes con insuficiencia renal moderada a severa, por lo cual se debe administrar con cuidado en estos pacientes, (relación de filtración glomerular = 11-39 ml/min/1.73 m²) a severa (< 10 ml/min/1.73 m²).

Uso geriátrico:

Como este fármaco se excreta particularmente por riñón y, además, su depuración plasmática puede disminuir en pacientes con daño de la función renal, se debe administrar con precaución en pacientes de edad avanzada (mayores a 65 años) eligiendo cuidadosamente la dosis debido al riesgo de sobredosificación manifestada por sobresedación, confusión.

Reacciones adversas:

Asociadas con la discontinuación del tratamiento:

Los efectos más comunes asociados con la discontinuación del tratamiento y que se consideran relacionados con la droga son somnolencia y naúseas.

• Porcentaje de incidencia mayor del 10%:

Sistema digestivo: boca seca, incremento del apetito, constipación.

Trastornos metabólicos y nutricionales: aumento de peso.

Sistema nervioso: somnolencia.

• Porcentaje de incidencia 1 al 10%:

Cuerpo entero: astenia, síndrome gripal, dolor de espalda, malestar, dolor abdominal, síndrome abdominal agudo.

Trastornos metabólicos y nutricionales: edema periférico, edema, sed . Sistema digestivo: vómito, anorexia.

Sistema musculoesquelético: mialgia, miastenia, artralgia.

Sistema cardiovascular: hipertensión, vasodilatación.

Sistema nervioso: mareos, sueños anormales, pensamientos anormales, temblor, confusión, apatía, depresión, hipokinesia, vértigo, agitación, espasmos musculares, ansiedad, amnesia, hiperkinesia, parestesia.

Sistema respiratorio: disnea, aumento de la tos, sinusitis.

Sistema urogenital: modificación de la frecuencia urinaria, infecciones del tracto urinario.

ABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.

DY. RICARDO TELIPE COSTANZO
FARMACEUTICO
CO-DIRECTOR TECNICO
MAT PROF. 14007

Piel y faneras: prurito, erupción cutánea.

Incidencia de efectos adversos (≥ 1%) en estudios cortos (6 semanas) controlados:

Efectos adversos	Mirtazapina (N = 453)	Placebo (N = 361)
Generales		
Astenia	8%	5%
Sindrome gripal	5%	3%
Dolor lumbar	2%	1%
Sistema digestivo	1	
Boca seca	25%	15%
Aumento del apetito	17%	2%
Constipación	13%	7%
Trastornos metabólicos y nutricionales		
Aumento de peso	12%	2%
Edema periférico	2%	1%
Edema	1%	0%
Sistema musculoesquelético		
Mialgia	2%	1%
Sistema nervioso		
Somnolencia	54%	18%
Mareos	7%	3%
Sueños anormales	4%	1%
Pensamiento anormal	3%	1%
Temblores	2%	1%
Confusión	2%	0%
Sistema respiratorio		
Disnea	1%	0%
Sistema urogenital		
Micción frecuente	2%	1%

• Porcentaje de incidencia menor al 1%:

Cuerpo entero: úlcera, reacciones de fotosensibilidad, celulitis. Sistema cardiovascular: angina de pecho, infarto de miocardio, bradicardia, síncope, arritmia atrial, bigeminismo, embolia pulmonar, isquemia cerebral, falla cardíaca izquierda, extrasístoles ventriculares, migraña, cardiomegalia, flebitis.

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.Ç.

Dr. RICARDO FELIPE COSTANZO
FARMACEÚTICO
CO-DIRECTOR TECNICO
MAT. PPOF. 11-331

Sistema digestivo: colecistitis, estomatitis ulcerativa o aftosa, obstrucción intestinal, pancreatitis, cirrosis hepática, gastritis, gastroenteritis, eructos, glositis, agrandamiento de glándulas salivales, gingivorragia, muguet, edema de lengua.

Sistema endócrino: hipotiroidismo, bocio.

Sistema linfático y sangre: leucopenia, petequias, anemia, trombocitopenia, pancitopenia, linfocitosis.

Trastornos metabólicos y nutricionales: aumento de SGOT, gota, aumento de SGPT, diabetes mellitus, hiponatremia.

Sistema musculoesquelético: artritis, tenosinovitis, fractura patológica, fractura osteoporótica, miositis, ruptura de tendón, bursitis.

Sistema nervioso: ataxia, delirios, delusiones, despersonalización, síndrome extrapiramidal, alucinaciones, reacción maníaca, reacción paranoide, afasia, estupor, demencia, diplopía, droga dependencia, parálisis, convulsiones de gran mal, depresión psicótica, síndrome de abstinencia, disquinesia, aumento de libido, disartria, alucinaciones, euforia, nistagmus, droga dependencia, mioclonos, síndrome serotoninérgico.

Sistema respiratorio: epistaxis, asma, neumonía, asfixia, neumotórax, sinusitis, hipo.

Piel y faneras: dermatitis exfoliativa, herpes zoster, úlcera cutánea, alopecia, acné, seborrea.

Sentidos especiales: conjuntivitis, queratoconjuntivitis, trastorno de la secreción de lágrimas, glaucoma, otitis media, dolor ocular, trastornos de acomodación, sordera, blefaritis, parosmia, pérdida del gusto.

Sistema urogenital: cálculos renales, hematuria, amenorrea, metrorragia, engrosamiento y/o agrandamiento mamario, incontinencia o retención urinaria, vaginitis, dolor mamario, impotencia, poliuria, micción imperiosa, trastornos de eyaculación.

Abuso y dependencia de drogas:

Dependencia Psíquica y Psicológica: no existen estudios sobre abuso, tolerancia o dependencia física por lo que debe evaluarse cuidadosamente a los pacientes que reciban tratamiento para detectar signos de abuso como el desarrollo de tolerancia, el incremento de la dosis, etc.

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.E.

Dr. RICARDO FELIPE COSTANZO
FARMACENTICO
CO DIRECTOR TECNICO
MAT. PROF. 11,037



Sobredosificación:

No se ha establecido la seguridad clínica de mirtazapina por intoxicación. Los estudios de toxicidad demuestran que no se producen efectos cardiotóxicos de importancia clínica por intoxicación con mirtazapina. En los ensayos clínicos con mirtazapina -aparte de la sedación excesiva no se observaron efectos de importancia clínica por sobredosis.

Casos de sobredosis deberán tratarse mediante lavado gástrico, conjuntamente con una terapia sintomática apropiada y de apoyo de las funciones vitales. En asociación con sobredosis de mirtazapina se han reportado desorientación, mareos, alteración de la memoria y taquicardia.

No han habido reportes de alteraciones electrocardiográficas, coma o convulsiones posteriores a una sobredosis de mirtazapina sola.

Tratamiento de la sobredosificación:

Consiste en las medidas generales empleadas para el tratamiento de la sobredosificación con antidepresivos. No existen antídotos específicos para mirtazapina. Si el paciente está inconsciente, establecer y mantener una vía aérea para asegurar una ventilación y oxigenación adecuadas. Pueden emplearse la evacuación gástrica por inducción de la emesis o lavado gástrico o ambos, así como el carbón activado.

Se recomienda el control de signos vitales y cardíacos, junto con las medidas sintomáticas y de soporte generales.

En el tratamiento de sobredosificación se deberá considerar la posibilidad de ingestión de múltiples fármacos.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

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

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

Optativamente otros Centros de Intoxicaciones.

Presentación: envases con 10, 15, 30, 60, 500 y 1.000 comprimidos recubiertos, siendo los dos últimos para Uso Hospitalario Exclusivo.

Fecha de última revisión: ../../..

LABORATORIOS CASASCO BA

Dr. RICARDO FELIPE COSTANZO FARMACEUTICO CO-DIRECTOR TECHNOO



Forma de conservación:

- Conservar en lugar fresco y seco a temperatura ambiente < 30°C. Proteger de la luz.
 - Mantener alejado del alcance de los niños.

Dirección Técnica: Dr. Luis M. Radici - Farmacéutico.

MEDICAMENTO AUTORIZADO POR EL MINISTERIO DE SALUD.

Certificado Nº

Laboratorios CASASCO S.A.J.C.

Boyacá 237 Buenos Aires

LÁBORATORIOS CASASCO S.A.I.C.

Or. RICARDO FELIPE COSTANZO
FARMACEOTICO
CO-DIRECTOR TÉCNICO
MAT. SPOR. 11 132



ANEXO III

CERTIFICADO

Expediente Nº: 1-0047-0000-018468-12-7

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que, mediante la Disposición Nº 3 1 9 4, y de acuerdo a lo solicitado en el tipo de Trámite Nº 1.2.1., por LABORATORIOS CASASCO 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: FARMAPINA.

Nombre/s genérico/s: MIRTAZAPINA.

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: AV. BOYACA Nº 237/41, CIUDAD AUTONOMA DE

BUENOS AIRES.

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

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Nombre Comercial: FARMAPINA.



Clasificación ATC: NO6AX11.

Indicación/es autorizada/s: INDICADO PARA EL 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: LACA ALUMINICA AMARILLO DE QUINOLINA 0.12 mg, ESTEARATO DE MAGNESIO 4.5 mg, LACTOSA 72.75 mg, TALCO 1.942 mg, CELULOSA MICROCRISTALINA 150 POLIETILENGLICOL 6000 1.12 mg, mg, HIDROXIPROPILCELULOSA 2.25 mg, DIOXIDO DE SILICIO COLOIDAL 4.5 mg, POVIDONA 30 BIOXIDO DE TITANIO 2.018 Κ 0.4 mq, mg, HIDROXIPROPILMETILCELULOSA E-15 2.4 mg, ALMIDON DE MAIZ 36 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético.

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: BLISTER DE AL/PVC-PVDC CRISTAL CON BARRERA U.V.

Presentación: ENVASES CONTENIENDO 10, 15, 30, 60, 500 Y 1000 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, SIENDO LOS DOS ÚLTIMOS PARA USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CONTENIENDO 10, 15, 30, 60, 500 Y 1000 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, SIENDO LOS DOS ÚLTIMOS PARA USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Período de vida Útil: 36 meses.

Forma de conservación: TEMPERATURA AMBIENTE HASTA 30°C.



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

Se						CASASCO						
<u>5</u>	714	9 , en	ı la C	Ciudad	de Bu	ienos Aire	s, a los	5		días de	l mes	de
						do su vige						
la fe	echa imp	resa en	el m	ismo.					ì			
DIC	postotó	NI	4 A T \	vo. 5	7 4	A ^ 2		h	hi	ugh		