



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

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

DISPOSICIÓN Nº

5744

BUENOS AIRES, **01 OCT 2012**

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-019245-11-0 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma ASTRAZENECA S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para la Especialidad Medicinal denominada BILANZ / MIRTAZAPINA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 30 mg, aprobada por Certificado Nº 54.510.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición Nº: 5904/96.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT Nº 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT Nº 6077/97.

MB



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

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

DISPOSICIÓN N° 5744

Que a fojas 139 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros.: 1.490/92 y 425/10.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos presentado para la Especialidad Medicinal denominada BILANZ / MIRTAZAPINA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 30 mg, aprobada por Certificado N° 54.510 y Disposición N° 2668/08, propiedad de la firma ASTRAZENECA S.A., cuyos textos constan de fojas 106 a 138.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 2668/08 los prospectos autorizados por las fojas 106 a 116, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán en el Anexo I de la presente.

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente disposición y el que deberá agregarse al Certificado N° 54.510 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.



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

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

DISPOSICIÓN N° **5744**

ARTICULO 4º. - Regístrese; por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los prospectos y Anexos, gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-019245-11-0

DISPOSICIÓN N°

js

5744


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



MB



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

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

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N°.....**5744**..... a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 54.510 y de acuerdo a lo solicitado por la firma ASTRAZENECA S.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: BILANZ / MIRTAZAPINA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 30 mg.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 2668/08.-

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-001570-03-0.-

S,

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos.	Anexo de Disposición N° 2668/08.-	Prospectos de fs. 106 a 138, corresponde desglosar de fs. 106 a 116.-

El presente sólo tiene valor probatorio anexo al certificado de Autorización antes mencionado.

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM

①

②



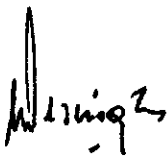
"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

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

a la firma ASTRAZENECA S.A., Titular del Certificado de Autorización N°
54.510 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días..... **01 OCT 2012**....., del
mes de.....

Expediente N° 1-0047-0000-019245-11-0

DISPOSICIÓN N°


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

js

fw

5744



**PROYECTO DE PROSPECTO****BILANZ®**
MIRTAZAPINA 30 mg
Comprimidos recubiertos

Industria Argentina

Venta Bajo Receta Archivada- Psicotrópico Lista IV

"Este medicamento debe ser utilizado bajo prescripción y vigilancia médicas y no puede repetirse sin nueva receta"

COMPOSICION

Cada comprimido recubierto contiene:

Mirtazapina 30,00 mg. Excipientes: Lactosa 228,00 mg; Hidroxipropilcelulosa 6,00 mg; Dióxido de silicio coloidal 4,50 mg; Simeticona emulsionada 0,15 mg; Almidón de maíz 30,00 mg; Estearato de magnesio 1,50 mg; Amarillo de quinoleína laca alumínica 0,06 mg; Opadry® Y-30-18037 2,20 mg; Opadry® Clear YS-1-7006 5,12 mg

ACCIÓN TERAPEUTICA

Código ATC: N06AX11

Antidepresivo.

INDICACIONES

Tratamiento de episodios de depresión mayor (DSM IV).

CARACTERÍSTICAS FARMACOLOGICAS**Propiedades Farmacodinámicas**

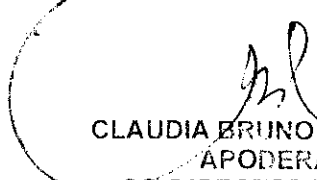
La mirtazapina es un antagonista α_2 presináptico de actividad central, el cual aumenta la neurotransmisión central noradrenérgica y serotoninérgica. El incremento de la neurotransmisión serotoninérgica está mediado específicamente por receptores 5-HT₁, debido a que los receptores 5-HT₂ y 5-HT₃ son bloqueados por la mirtazapina. Ambos enantiómeros de mirtazapina se supone que contribuyen a la actividad antidepresiva, el enantiómero S (+) mediante el bloqueo de receptores α_2 y 5-HT₂ y el enantiómero R (-) mediante el bloqueo de receptores 5-HT₃.

La actividad antagonista de histamina H₁ de mirtazapina se asocia con sus propiedades sedantes. Ésta prácticamente no tiene actividad anticolinérgica y, a dosis terapéuticas, prácticamente no tiene ningún efecto sobre el sistema cardiovascular.

Población pediátrica

Dos estudios aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo en niños con edades comprendidas entre 7 y 18 años con trastorno depresivo mayor (n=259) empleando una dosis flexible durante las primeras 4 semanas (15-45 mg de mirtazapina), seguida de una dosis fija (15, 30 o 45 mg de mirtazapina) durante otras 4 semanas no logró demostrar diferencias significativas entre mirtazapina y el placebo en el criterio de valoración primario y todos los secundarios. Se observó aumento de peso significativo (7%) en el 48,8% de los sujetos tratados con mirtazapina en comparación con 5,7% en el grupo placebo. También se observaron con frecuencia urticaria (11,8% frente a 6,8%) e hipertrigliceridemia (2,9% frente a 0%).

B



CLAUDIA BRUNO MAGNASCO
APODERADA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
M.N. N° 12261
AstraZeneca S.A.

**Propiedades farmacocinética**

Después de la administración oral el principio activo mirtazapina se absorbe bien y rápidamente (biodisponibilidad \approx 50%), alcanzando los niveles plasmáticos máximos después de aproximadamente dos horas. La unión de la mirtazapina a las proteínas plasmáticas es de aproximadamente 85%. La vida media de eliminación es de 20-40 horas; ocasionalmente se han registrado vidas medias más prolongadas, de hasta 65 horas, y se observaron vidas medias más cortas en hombres jóvenes. La vida media de eliminación es suficiente para justificar la administración una vez al día. Estado estacionario se alcanza después de 3-4 días, después de lo cual no hay mayor acumulación. La mirtazapina muestra una farmacocinética lineal dentro del rango de dosis recomendado. La ingesta de alimentos no tiene influencia sobre la farmacocinética de la mirtazapina.

La mirtazapina se metaboliza y se elimina en gran medida por la orina y las heces en unos días. Las principales vías de biotransformación son la desmetilación y la oxidación, seguida de conjugación. Los datos in vitro de los microsomas hepáticos humanos indican que las enzimas CYP2D6 y CYP1A2 del citocromo P450 están involucradas en la formación del metabolito 8-hidroxi de mirtazapina, mientras que CYP3A4 se considera como responsable de la formación de los metabolitos N-desmetil y N-óxido. El metabolito desmetil es farmacológicamente activo y parece tener el mismo perfil farmacocinético que el compuesto original.

El aclaramiento de la mirtazapina puede disminuir como resultado de la insuficiencia renal o hepática.

Datos pre-clínicos de seguridad

Los datos preclínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de seguridad farmacológica, toxicidad de dosis repetidas, carcinogenicidad o genotoxicidad.

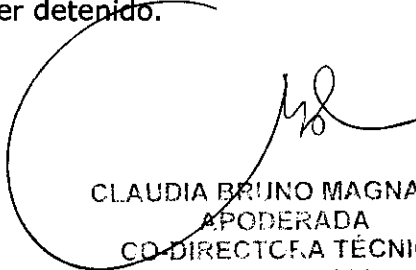
En estudios de toxicidad reproductiva en ratas y conejos no se observaron efectos teratogénicos. A una exposición sistémica de al menos el doble en comparación con la exposición terapéutica máxima en seres humanos, se produjo un aumento en la pérdida post-implantación, disminución en el peso de las crías y la reducción en la supervivencia de las crías durante los tres primeros días de lactancia en ratas.

La mirtazapina no fue genotóxica en una serie de pruebas de mutación génica y daño en cromosomas y ADN. Los tumores de la glándula tiroides encontrados en un estudio de carcinogenicidad en ratas y las neoplasias hepatocelulares encontradas en un estudio de carcinogenicidad en ratones se consideran respuestas no genotóxicas específicas de la especie asociadas con el tratamiento a largo plazo con altas dosis de inductores de enzimas hepáticas.

POSOLOGIA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**Adultos**

La dosis diaria efectiva es por lo general entre 15 y 45 mg, la dosis inicial es de 15 o 30 mg.

La mirtazapina empieza a ejercer su efecto, en general, después de 1-2 semanas de tratamiento. El tratamiento con una dosis adecuada deberá proporcionar una respuesta positiva dentro de las 2-4 semanas. Con una respuesta insuficiente, la dosis puede aumentarse hasta la dosis máxima. Si no hay respuesta en 2-4 semanas adicionales, entonces el tratamiento debe ser detenido.

Ancianos

CLAUDIA BRUNO MAGNASCO
APODERADA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
M.N. N° 12261
AstraZeneca S.A.



La dosis recomendada es la misma que para los adultos. En pacientes ancianos el aumento de dosis debe realizarse bajo estrecha supervisión para obtener una respuesta satisfactoria y segura.

Niños y adolescentes menores de 18 años

La mirtazapina no debe utilizarse en niños y adolescentes menores de 18 años, dado que no se demostró eficacia en dos ensayos clínicos a corto plazo (ver Propiedades Farmacodinámicas) y por razones de seguridad (ver Advertencias y Precauciones, Reacciones Adversas y Reacciones Adversas).

Insuficiencia renal

El aclaramiento de la mirtazapina puede estar disminuido en pacientes con insuficiencia renal moderada a grave (clearance de creatinina <40 ml/min). Esto debe tenerse en cuenta al prescribir **BILANZ**[®] a esta categoría de pacientes (ver Advertencias y Precauciones).

Insuficiencia hepática

El aclaramiento de la mirtazapina puede disminuir en pacientes con insuficiencia hepática. Esto debe tenerse en cuenta al prescribir **BILANZ**[®] a esta categoría de pacientes, en particular con insuficiencia hepática grave, dado que no han sido investigados pacientes con insuficiencia hepática grave (ver Advertencias y Precauciones).

La mirtazapina tiene una vida media de eliminación de 20-40 horas y por lo tanto, **BILANZ**[®] es adecuado para la administración una vez al día. Se debe tomar preferiblemente como una dosis única nocturna antes de acostarse. **BILANZ**[®] También se puede administrar en dos dosis divididas (una por la mañana y otra por la noche, la dosis más alta debe tomarse por la noche).

Los comprimidos deben tomarse por vía oral.

Los pacientes con depresión deben tratarse durante un periodo suficiente de al menos 6 meses para asegurar que están libres de síntomas.

Se recomienda suspender el tratamiento con mirtazapina gradualmente para evitar síntomas de retirada (ver Advertencias y Precauciones).

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes.

Uso concomitante de mirtazapina con inhibidores de la monoamino oxidasa (MAO) (ver Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción).

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

El uso de antidepresivos con indicación aprobada por ensayos clínicos controlados en ~~adultos~~ con depresión mayor y otras condiciones psiquiátricas deberá establecerse en un marco terapéutico adecuado a cada paciente en particular. Esto incluye:

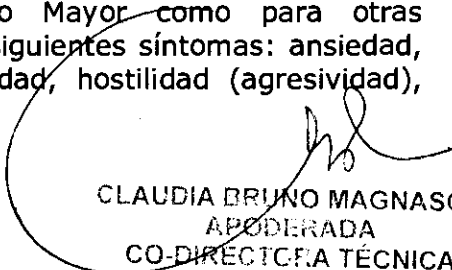
a) que la indicación sea hecha por especialistas que pueden monitorear rigurosamente la emergencia de cualquier signo de agravamiento o aumento de la ideación suicida, como así también cambios conductuales con síntomas del tipo de agitación:

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),

MB


CLAUDIA BRUNO MAGNASCO
APODERADA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
M.N. N° 12261
AstraZeneca S.A.



impulsividad, acatísia, hipomanía y manía. Aunque la causalidad ante la aparición de estos síntomas y el empeoramiento de la depresión y/o aparición de impulsos suicidas no ha sido establecida, existe la inquietud de que dichos síntomas pueden ser precursores de ideación suicida emergente.

Los familiares y quienes cuidan a los pacientes deberían ser alertados acerca de la necesidad de seguimiento de los pacientes en relación tanto de los síntomas descritos como de la aparición de ideación suicida y reportarlo inmediatamente a los profesionales tratantes.

Dicho seguimiento debe incluir la observación diaria de los pacientes por sus familiares o quienes estén a cargo de sus cuidados.

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

Uso en niños y adolescentes menores de 18 años de edad

BILANZ® no debe utilizarse en el tratamiento de los niños y adolescentes menores de 18 años. Se observaron con más frecuencia comportamientos relacionados con suicidio (intentos de suicidio y pensamientos suicidas) y hostilidad (predominantemente agresión, comportamiento de confrontación e irritación) en ensayos clínicos con niños y adolescentes tratados con antidepresivos en comparación con aquellos tratados con placebo. Si, en base a las necesidades clínicas, no obstante se tomara la decisión de tratar, el paciente debe ser cuidadosamente monitorizado para detectar la aparición de síntomas de suicidio. Además, se carece de datos de seguridad a largo plazo en niños y adolescentes en relación con el crecimiento, maduración y desarrollo cognitivo y conductual.

Suicidio/pensamientos suicidas o empeoramiento clínico

La depresión se asocia con un mayor riesgo de pensamientos suicidas, autolesiones y suicidio (eventos relacionados con suicidio). Este riesgo persiste hasta que se produce una remisión significativa. Dado que la mejoría puede no producirse durante las primeras semanas o más de tratamiento, los pacientes deben ser estrechamente monitorizados hasta que dicha mejoría ocurra. Es experiencia clínica general que el riesgo de suicidio puede aumentar en las primeras etapas de recuperación.


Los pacientes con antecedentes de sucesos relacionados con suicidio o aquellos que presenten un grado significativo de ideación suicida antes del comienzo del tratamiento, se sabe que tienen un mayor riesgo de pensamientos suicidas o intentos de suicidio, y deben recibir un control cuidadoso durante el tratamiento. Un meta-análisis de ensayos clínicos controlados con placebo de antidepresivos en pacientes adultos con trastornos psiquiátricos mostró un aumento del riesgo de comportamiento suicida con antidepresivos en comparación con placebo en pacientes menores de 25 años de edad.

La supervisión estrecha de los pacientes y, en particular de aquellos en alto riesgo debe acompañar la terapia con antidepresivos, especialmente al inicio del tratamiento y tras cambios de dosis. Los pacientes (y cuidadores de los pacientes) deben ser alertados sobre la necesidad de controlar cualquier empeoramiento clínico, comportamiento o pensamientos suicidas y cambios inusuales en el comportamiento y buscar consejo médico inmediatamente si se presentan estos síntomas.

Con respecto a la posibilidad de suicidio, en particular, al inicio del tratamiento, se debe dar al paciente sólo un número limitado de comprimidos.

Depresión de la médula ósea

MS


CLAUDIA BRUNO MAGNASCO
APODERADA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
M.N. N° 12261
AstraZeneca S.A.



La depresión de la médula ósea, que por lo general se presenta como granulocitopenia o agranulocitosis, se ha informado durante el tratamiento con mirtazapina. Se ha informado agranulocitosis reversible como de aparición rara en los estudios clínicos con mirtazapina. En el período post-comercialización se han reportado casos muy raros de agranulocitosis con mirtazapina, en su mayoría reversibles, pero en algunos casos mortales. Los casos mortales en su mayoría correspondieron a pacientes con una edad superior a 65. El médico debe estar alerta para detectar síntomas como fiebre, dolor de garganta, estomatitis u otros signos de infección; cuando aparece alguno de estos síntomas, debe interrumpirse el tratamiento y realizarse un hemograma.

Ictericia

El tratamiento debe suspenderse si se presenta ictericia.

Condiciones que necesitan supervisión

Es necesario una dosificación cuidadosa así como control estrecho y regular en pacientes con:

- Epilepsia y síndrome cerebral orgánico: Aunque la experiencia clínica indica que los ataques epilépticos son raros durante el tratamiento con mirtazapina, al igual que con otros antidepresivos, mirtazapina debe introducirse con precaución en pacientes que tienen antecedente de convulsiones. El tratamiento debe interrumpirse en cualquier paciente que desarrolle convulsiones o cuando se produzca un aumento en la frecuencia de las mismas.

- Insuficiencia hepática: Después de una dosis única de 15 mg por vía oral de mirtazapina, el aclaramiento de mirtazapina disminuyó en aproximadamente un 35% pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada, en comparación con sujetos con función hepática normal. La concentración plasmática promedio de mirtazapina fue aproximadamente un 55% mayor.

- Insuficiencia renal: Después de una dosis única de 15 mg por vía oral de mirtazapina, en pacientes con insuficiencia renal moderada (clearance de creatinina <40 ml/min) y grave (clearance de creatinina de 10 ml/min) el aclaramiento de mirtazapina disminuyó en un 30% y 50%, respectivamente, en comparación con sujetos normales. La concentración plasmática promedio de mirtazapina aumentó aproximadamente un 55% y 115%, respectivamente. No se encontraron diferencias significativas en los pacientes con insuficiencia renal leve (clearance de creatinina <80 ml / min) en comparación con el grupo control.

- enfermedades cardíacas como alteraciones de la conducción, angina de pecho e infarto de miocardio reciente, donde se deben tomar las precauciones normales y los medicamentos concomitantes deben administrarse cuidadosamente.

- presión arterial baja.

- Diabetes mellitus: en pacientes con diabetes, los antidepresivos pueden alterar el control glucémico. Puede ser necesario ajustar la dosificación de Insulina y/o hipoglucemiantes orales y se recomienda vigilancia estrecha.

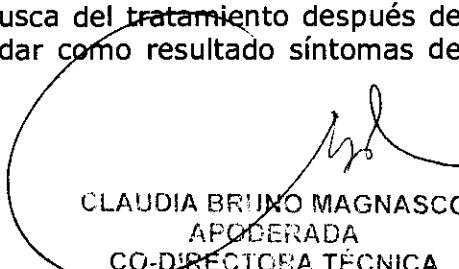
Al igual que con otros antidepresivos, se debe tener en cuenta:

- Puede ocurrir empeoramiento de los síntomas psicóticos cuando se administran antidepresivos a pacientes con esquizofrenia u otras alteraciones psicóticas; pueden intensificarse los pensamientos paranoides.

- Cuando se trata la fase depresiva del trastorno bipolar, ésta puede transformarse en la fase maníaca. Los pacientes con antecedente de manía/hipomanía deben controlarse estrechamente. La mirtazapina debe interrumpirse en cualquier paciente que esté entrando una fase maníaca.

- A pesar de que la mirtazapina no es adictiva, la experiencia post-comercialización muestra que la interrupción brusca del tratamiento después de la administración a largo plazo a veces puede dar como resultado síntomas de

MS


CLAUDIA BRUJNO MAGNASCO
APODERADA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
M.N. N° 12261
AstraZeneca S.A.



retirada. La mayoría de las reacciones de retirada son leves y autolimitadas. Entre los diversos síntomas de retirada informados, mareo, agitación, ansiedad, dolor de cabeza y náuseas son los más frecuentes. Aun cuando ellos hayan sido reportados como síntomas de retirada, debería tenerse en cuenta que estos síntomas pueden estar relacionados con la enfermedad subyacente. Tal como se aconseja en la Posología y Modo de Administración, se recomienda suspender gradualmente el tratamiento con mirtazapina.

- Se debe tener cuidado en pacientes con alteraciones de la micción como hipertrofia prostática y en pacientes con glaucoma agudo de ángulo estrecho y aumento de la presión intra-ocular (aunque hay pocas probabilidades de problemas con mirtazapina debido a su actividad anticolinérgica muy débil).

- Acatisia/inquietud psicomotora: El uso de antidepresivos se han asociado con el desarrollo de acatisia, caracterizada por una inquietud subjetivamente desagradable o preocupante, y la necesidad de movimiento, a menudo acompañado por una incapacidad para permanecer sentado o estar quieto. Es más probable que esto ocurra en las primeras semanas de tratamiento. En los pacientes que desarrollan estos síntomas, el aumento de la dosis puede ser perjudicial.

Hiponatremia

La hiponatremia, probablemente debida a una secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIADH), se ha comunicado muy raramente con el uso de mirtazapina. Se debe tener precaución en pacientes en riesgo, como ancianos o pacientes tratados concomitantemente con medicamentos conocidos por causar hiponatremia.

Síndrome serotoninérgico

Interacción con principios activos serotoninérgicos: puede ocurrir síndrome serotoninérgico cuando los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) se utilizan de forma concomitante con otros principios activos serotoninérgicos (ver Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción). Los síntomas del síndrome serotoninérgico pueden ser hipertermia, rigidez, mioclonía, inestabilidad autonómica con posibles fluctuaciones rápidas de los signos vitales, cambios del estado mental que incluyen confusión, irritabilidad y agitación extrema que progresa a delirio y coma. A partir de la experiencia post-comercialización parece que el síndrome serotoninérgico ocurre muy raramente en pacientes tratados con mirtazapina solo (ver Reacciones Adversas).

Pacientes ancianos

Los pacientes ancianos son más sensibles, especialmente con respecto a los efectos adversos de los antidepresivos. Durante la investigación clínica con mirtazapina, las reacciones adversas no se han reportado con mayor frecuencia en pacientes de edad avanzada que en otros grupos de edad.


INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCION

Interacciones farmacodinámicas

- La mirtazapina no debe administrarse concomitantemente con inhibidores de la MAO o dentro de las dos semanas tras la interrupción del tratamiento con inhibidores de la MAO. En el sentido contrario deben pasar alrededor de dos semanas antes de que los pacientes tratados con mirtazapina deben ser tratados con inhibidores de la MAO (ver Contraindicaciones).

Además, al igual que con los ISRS, la administración concomitante con otras sustancias activas serotoninérgicas (L-triptófano, triptanos, tramadol, linezolid, ISRS, venlafaxina, litio y preparados de Hierba de San Juan - Hypericum

M3


CLAUDIA BRUNO MAGNASCO
APODERADA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
M.N. N° 12261
AstraZeneca S.A.

5744

perforatum -) puede conducir a una incidencia de efectos asociados a serotonina (síndrome serotoninérgico: ver Advertencias y Precauciones). Se recomienda precaución y es necesario control clínico más estrecho cuando estas sustancias activas se combinan con mirtazapina.

- La mirtazapina puede aumentar los efectos sedativos de las benzodiazepinas y otros sedantes (sobre todo la mayoría de los antipsicóticos, agonistas antihistamínicos H1, opioides). Se debe tener precaución cuando se prescriben estos medicamentos junto con mirtazapina.

- La mirtazapina puede aumentar el efecto depresor sobre el SNC del alcohol. Por lo tanto, los pacientes deben ser advertidos de evitar bebidas alcohólicas mientras toman este medicamento.

- La mirtazapina, a dosis de 30 mg al día causó un aumento pequeño pero estadísticamente significativo en la razón internacional normalizada (RIN) de pacientes tratados con warfarina. Dado que no puede excluirse un efecto más pronunciado a una dosis más alta de mirtazapina, es aconsejable controlar el RIN en caso de tratamiento concomitante de warfarina con mirtazapina.

Interacciones farmacocinéticas

- Carbamazepina y fenitoína, inductores de CYP3A4, aumentaron el aclaramiento de la mirtazapina aproximadamente al doble, lo que da como resultado una disminución de la concentración plasmática promedio de mirtazapina de 60% y 45%, respectivamente. Cuando la carbamazepina u otro inductor del metabolismo hepático (tal como rifampicina) se agrega la terapia con mirtazapina, la dosis de mirtazapina puede tener que aumentarse. Si el tratamiento con tales medicamentos se suspende, puede ser necesario reducir la dosis de mirtazapina.

- La administración concomitante del inhibidor potente del CYP3A4 ketoconazol, aumentó los niveles plasmáticos máximos y la AUC de mirtazapina aproximadamente en un 40% y 50% respectivamente.

- Cuando la cimetidina (inhibidor débil de CYP1A2, CYP2D6 y CYP3A4) se administra con mirtazapina, la concentración plasmática media de mirtazapina puede aumentar más del 50%. Se debe tener precaución y puede tener que reducirse la dosis cuando se co-administra mirtazapina con inhibidores potentes de CYP3A4, inhibidores de la proteasa del VIH, antifúngicos azólicos, eritromicina, cimetidina o nefazodona.

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

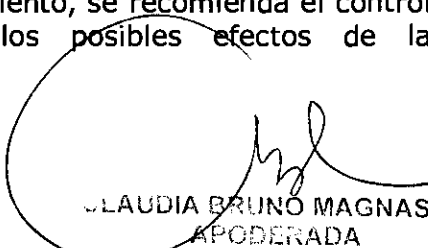
Embarazo y Lactancia

Los datos limitados sobre el uso de mirtazapina en mujeres embarazadas no indican un riesgo mayor de malformaciones congénitas. Los estudios en animales no han mostrado ningún efecto teratogénico de relevancia clínica, sin embargo se ha observado toxicidad del desarrollo (ver Datos pre-clínicos de seguridad).

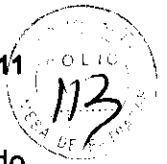
Los datos epidemiológicos han sugerido que el uso de ISRS en el embarazo, especialmente en los últimos meses, puede aumentar el riesgo de hipertensión pulmonar persistente en el recién nacido (HPPRN). Aunque ningún estudio ha investigado la asociación de HPPRN con el tratamiento con mirtazapina, el riesgo potencial no puede descartarse teniendo en cuenta el mecanismo de acción relacionado (aumento de las concentraciones de serotonina).

Se debe tener precaución cuando se prescribe a mujeres embarazadas. Si **BILANZ**[®] se utiliza hasta, o poco antes del nacimiento, se recomienda el control postnatal del recién nacido para justificar los posibles efectos de la discontinuación.

MB



CLAUDIA BRUNO MAGNASCO
APODERADA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
M.N. N° 12261
AstraZeneca S.A.



Los estudios en animales y datos limitados en humanos han demostrado excreción de mirtazapina en leche materna en cantidades muy pequeñas. La decisión sobre si continuar/interrumpir la lactancia o continuar/interrumpir el tratamiento con **BILANZ**[®] debe hacerse teniendo en cuenta el beneficio de la lactancia materna para el niño y el beneficio de la terapia **BILANZ**[®] para la mujer.

Efectos sobre la capacidad de conducir y usar maquinas

BILANZ[®] tiene una influencia menor o moderada sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. **BILANZ**[®] puede alterar la concentración y el estado de alerta (sobre todo en la fase inicial del tratamiento). Los pacientes deben evitar la realización de tareas potencialmente peligrosas que requieran de alerta y buena concentración, tales como conducir un vehículo motorizado o manejar maquinaria, en cualquier momento cuando se vean afectados.

REACCIONES ADVERSAS

Los pacientes con depresión exhiben una serie de síntomas que se asocian con la enfermedad misma. Por lo tanto, a veces es difícil diferenciar cuáles síntomas son el resultado de la propia enfermedad y cuáles son el resultado del tratamiento con **BILANZ**[®].

Las reacciones adversas reportadas más frecuentes, que ocurren en más del 5% de los pacientes tratados con mirtazapina en ensayos aleatorizados controlados con placebo (ver a continuación) son somnolencia, sedación, boca seca, aumento de peso, aumento del apetito, mareos y fatiga.

Todos los ensayos aleatorizados controlados con placebo en pacientes (incluyendo indicaciones distintas del trastorno depresivo mayor), se han evaluado para reacciones adversas de mirtazapina. El meta-análisis consideró 20 ensayos, con una duración de tratamiento planificada de hasta 12 semanas, con 1501 pacientes (134 años-persona) que recibieron dosis de mirtazapina de hasta 60 mg y 850 pacientes (79 años-persona) que recibieron placebo. Las fases de extensión de estos ensayos han sido excluidas para mantener la comparación con el tratamiento con placebo.

La Tabla 1 muestra la incidencia por categorías de las reacciones adversas que se produjeron en los ensayos clínicos de forma estadísticamente significativa con más frecuencia durante el tratamiento con mirtazapina que con placebo, añadido a reacciones adversas de notificación espontánea. La frecuencia de las reacciones adversas de notificación espontánea se basa en la tasa de notificación de estos eventos en los ensayos clínicos. La frecuencia de reacciones adversas de notificación espontánea para las cuales no se observaron casos en los ensayos aleatorios de pacientes controlados con placebo con mirtazapina ha sido clasificada como "desconocida".

Tabla 1. Reacciones adversas

Sistema de Clase de Órganos	Muy frecuente (≥1/10)	Frecuente (≥1/100 a <1/10)	Poco frecuente (≥1/1000 a <1/100)	Rara (≥1/1000 0 a <1/1000)	Frecuencia desconocida
Trastornos hematológicos y del sistema linfático					<ul style="list-style-type: none"> • Depresión de médula ósea (granulocitopenia, agranulocitosis, anemia aplásica, trombocitopenia) • Eosinofilia

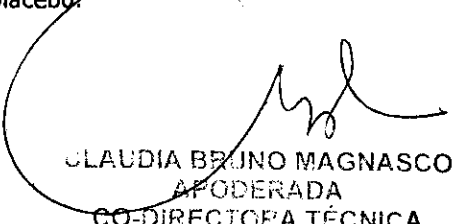
113

[Handwritten signature]
 CLAUDIA BRUNO MAGNASCO
 APODERADA
 CO-DIRECTORA TÉCNICA
 M.N. N° 12261
 AstraZeneca S.A.

Trastornos endocrinos					<ul style="list-style-type: none"> • Secreción inadecuada de hormona antidiurética
Trastornos metabólicos y nutricionales	<ul style="list-style-type: none"> • Aumento de Peso¹ • Aumento del apetito¹ 				<ul style="list-style-type: none"> • Hiponatremia
Trastornos psiquiátricos		<ul style="list-style-type: none"> • Sueños anormales • Confusión • Ansiedad^{2, 5} • Insomnio^{3, 5} 	<ul style="list-style-type: none"> • Pesadillas² • Manía • Agitación² • Alucinaciones • Inquietud psicomotora (incluyendo acatisia, hiperquinesia) 		<ul style="list-style-type: none"> • Ideación suicida⁶ • Comportamiento suicida⁶
Trastornos del sistema nervioso	<ul style="list-style-type: none"> • Somnolencia^{1, 4} • Sedación^{1,4} • Dolor de cabeza² 	<ul style="list-style-type: none"> • Letargia¹ • Mareos • Temblor 	<ul style="list-style-type: none"> • Parestesia² • Piernas cansadas • Síncope 	<ul style="list-style-type: none"> • Mioclonía 	<ul style="list-style-type: none"> • Convulsiones (insultos) • Síndrome serotoninérgico • Parestesia oral
Trastornos vasculares		<ul style="list-style-type: none"> • Hipotensión ortostática 	<ul style="list-style-type: none"> • Hipotensión² 		
Trastornos gastro-intestinales	<ul style="list-style-type: none"> • Sequedad de boca 	<ul style="list-style-type: none"> • Náusea³ • Diarrea² • Vómitos² 	<ul style="list-style-type: none"> • Hipoestesia oral 		<ul style="list-style-type: none"> • Edema de boca
Trastornos hepato-biliares				<ul style="list-style-type: none"> • Elevaciones en las actividades de las transaminasas séricas 	
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo		<ul style="list-style-type: none"> • Exantema² 			<ul style="list-style-type: none"> • Síndrome de Stevens-Johnson • Dermatitis bullosa • Eritema multiforme • Necrólisis epidérmica tóxica
Trastornos músculo-esqueléticos y del tejido conectivo		<ul style="list-style-type: none"> • Artralgia • Mialgia • Dolor de espalda¹ 			
Trastornos generales y del sitio de administración		<ul style="list-style-type: none"> • Edema periférico¹ • Fatiga 			

¹ En ensayos clínicos estos eventos ocurrieron en forma estadísticamente significativa con más frecuencia durante el tratamiento con mirtazapina que con el placebo.

W3


 CLAUDIA BRUNO MAGNASCO
 APODERADA
 CO-DIRECTORA TÉCNICA
 M.N. N° 12261
 AstraZeneca S.A.

² En ensayos clínicos estos eventos ocurrieron con mayor frecuencia durante el tratamiento con placebo que con mirtazapina, sin embargo no con mayor frecuencia estadísticamente significativa.

³ En ensayos clínicos estos eventos ocurrieron en forma estadísticamente significativa con más frecuencia durante el tratamiento con placebo que con mirtazapina.

⁴ La reducción de la dosis generalmente no produce menos somnolencia/sedación, pero puede comprometer la eficacia antidepressiva.

⁵ En el tratamiento con antidepressivos en general, la ansiedad y el insomnio (que pueden ser síntomas de depresión) pueden desarrollarse o agravarse Durante el tratamiento con mirtazapina, se ha informado el desarrollo o agravamiento de la ansiedad y el insomnio.

⁶ Se notificaron casos de ideación y comportamiento suicida durante el tratamiento con mirtazapina o inmediatamente después de la interrupción del tratamiento (ver Advertencias y Precauciones). En las pruebas de laboratorio en ensayos clínicos se han observado aumentos transitorios de transaminasas y gamma-glutamilttransferasa (sin embargo los eventos adversos asociados no se han reportado con mayor frecuencia estadística con mirtazapina que con el placebo).

Población pediátrica

Los siguientes eventos adversos se observaron frecuentemente en ensayos clínicos en niños: aumento de peso, urticaria e hipertrigliceridemia (ver Propiedades Farmacodinámicas).

SOBREDOSIS

La experiencia actual respecto a la sobredosis con mirtazapina solo indica que los síntomas suelen ser leves. Se han reportado depresión del sistema nervioso central con desorientación y sedación prolongada, junto con taquicardia e hipertensión o hipotensión leve. Sin embargo, existe una posibilidad de efectos más serios (incluso mortales) a dosificaciones mucho más altas que la dosis terapéutica, especialmente con sobredosis mixtas.

Los casos de sobredosis deben recibir terapia apropiada sintomática y de apoyo para las funciones vitales. Debe considerarse el uso de carbón activado o lavado gástrico.

Ante la eventualidad de una sobredosis concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología de:

Hospital R. Gutierrez: (011) 4962-6666 / 2247

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

MODO DE CONSERVACION

Conservar por debajo de 30°C, en su envase original. Proteger de la luz y de la humedad.

PRESENTACIONES

Envases conteniendo: 10, 20, 30, 40, 50, 60, 80 y 100 comprimidos recubiertos, siendo este último de Uso exclusivo hospitalario.

Mantener éste y todos los medicamentos fuera del alcance de los niños.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado Nº 54.510

Elaborado en: Av. Int. Tomkinson 2054, Beccar, Pdo. de San Isidro, Prov. Buenos Aires.


AstraZeneca S.A.

Argerich 536 – B1706EQL – Haedo, Buenos Aires.

Tel.: 0800-333-1247

Directora Técnica: Nélide De Benedetti – Farmacéutica.


M3


CLAUDIA BRUNO MAGNASCO
APODERADA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
M.N. Nº 12261
AstraZeneca S.A.

Fecha de revisión: Octubre 2011
Disposición ANMAT N°.....

Ref.: emc UK 10/2010: www.medicines.org.uk/emc/medicine/21573/SPC

ms


CLAUDIA BRUNO MAGNASCO
APODERADA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
M.N. N° 12261
AstraZeneca S.A.