

**Remeron® 30 mg COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

(Mirtazapina)

**Remeron® Soltab 15 mg TABLETAS DISPERSABLES**

(Mirtazapina)

**Remeron® Soltab 30 mg TABLETAS DISPERSABLES**

(Mirtazapina)

**1. NOMBRE DEL PRODUCTO**

**Comprimidos recubiertos**

Remeron® 30 mg comprimidos recubiertos

**Tabletas dispersables**

Remeron® Soltab 15 mg tabletas dispersables

Remeron® Soltab 30 mg tabletas dispersables

**2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA**

**Comprimidos recubiertos**

Cada comprimido recubierto de Remeron de 30 mg contiene 30 mg de mirtazapina.

Excipientes:

Cada comprimido recubierto de Remeron de 30 mg contiene no más de 228 mg de lactosa (como monohidrato).

Para consultar la lista completa de excipientes, ver la sección 6.1.

**Tabletas dispersables**

Cada tableta dispersable de Remeron Soltab de 15 mg contiene 15 mg de mirtazapina.

Cada tableta dispersable de Remeron Soltab de 30 mg contiene 30 mg de mirtazapina.

Excipientes:

Cada tableta dispersable de Remeron Soltab de 15 mg contiene 4,65 mg de aspartame y aproximadamente 28 mg de sacarosa.

Cada tableta dispersable de Remeron Soltab de 30 mg contiene 9,30 mg de aspartame y aproximadamente 56 mg de sacarosa.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver la sección 6.1

**3. FORMA FARMACÉUTICA**

**Comprimidos recubiertos**

Comprimido recubierto de 30 mg:

Oval, biconvexo, de color marrón rojizo, ranurado y marcado con 'Organon' en un lado y un código en el otro lado (TZ5) en ambos lados de la ranura.

El comprimido puede ser dividido en mitades iguales.

**Tabletas dispersables**

Tableta dispersable de 15 mg:

Redondo, blanco, con borde estándar biselado, codificado con "TZ1" en un lado.

Tableta dispersable de 30 mg:

Redondo, blanco, con borde estándar biselado, codificado con "TZ2" en un lado.

## 4. PARTICULARIDADES CLÍNICAS

### 4.1 Indicaciones terapéuticas

Tratamiento de episodios de la depresión mayor.

### 4.2 Posología y método de administración

#### **Comprimidos recubiertos y tabletas dispersables**

##### Adultos

La dosis diaria efectiva se encuentra usualmente entre 15 y 45 mg; la dosis de inicio es de 15 o 30 mg. En general, la mirtazapina comienza a ejercer su efecto después de 1-2 semanas de tratamiento. El tratamiento con una dosis adecuada debe resultar en una respuesta positiva dentro de 2-4 semanas. Con una respuesta insuficiente, la dosis puede ser aumentada hasta la máxima dosis. Si no hay respuesta dentro de 2-4 semanas adicionales, entonces el tratamiento debe ser culminado.

##### Ancianos

La dosis recomendada es igual a la de los adultos. En pacientes ancianos, se debe realizar un aumento en la dosis bajo supervisión estricta para obtener una respuesta satisfactoria y segura.

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

Remeron no debe ser utilizado en niños y adolescentes menores de 18 años (ver sección 4.4) ya que la eficacia no ha sido demostrada en dos estudios clínicos de corto plazo (ver sección 5.1) y por problemas de seguridad (ver sección 4.4, 4.8 y 5.1).

##### Trastorno renal

La eliminación de la mirtazapina puede disminuir en pacientes con trastorno renal moderado a grave (eliminación de creatinina <40 ml/min). Esto debe ser tomado en cuenta al momento de prescribir Remeron a esta categoría de pacientes (ver sección 4.4).

##### Trastorno hepático

La eliminación de la mirtazapina puede disminuir en pacientes con trastorno hepático. Esto debe ser tomado en cuenta al momento de prescribir Remeron a esta categoría de pacientes, particularmente con trastorno hepático, ya que los pacientes con trastorno hepático grave no han sido investigados (ver sección 4.4).

La mirtazapina tiene una vida media de eliminación de 20-40 horas y, por lo tanto, Remeron es adecuado para una administración de una vez al día. Debe ser tomado como dosis única, en la noche antes de acostarse.

#### **Comprimidos recubiertos**

Los comprimidos deben ser ingeridos oralmente, con líquido y tragados sin masticar.

#### **Tabletas dispersables**

La tableta dispersable se desintegrará rápidamente y puede ser tragada sin agua.

#### **Comprimidos recubiertos y tabletas dispersables**

Los pacientes con depresión deben ser tratados durante un período suficiente de mínimo 6 meses para asegurar que se encuentren libres de los síntomas.

Se recomienda discontinuar el tratamiento con la mirtazapina gradualmente para evitar síntomas de abstinencia (ver sección 4.4).

### 4.3 **Contraindicaciones**

Alergia a la sustancia activa o a cualquiera de los excipientes.

Uso concomitante de la mirtazapina con los inhibidores de la monoamina-oxidasa (MAO) (ver sección 4.5).

Pacientes con patologías hematológicas. Pacientes con insuficiencia hepática o renal. Embarazo.

### 4.4 **Advertencias especiales y precauciones de uso**

#### Uso en niños y adolescentes menores de 18 años de edad

Remeron no debe ser utilizado en el tratamiento de niños y adolescentes menores de 18 años. En estudios clínicos se observaron con mayor frecuencia comportamientos relacionados con el suicidio (intento de suicidio y pensamientos suicidas) y hostilidad (predominantemente agresión, conducta de oposición e irritabilidad) entre niños y adolescentes tratados con antidepresivos comparados con aquellos tratados con placebo. Además, los datos de seguridad a largo plazo en niños y adolescentes en relación con el crecimiento, la maduración, el desarrollo cognitivo y conductual son insuficientes.

#### Suicidio/pensamientos suicidas y empeoramiento clínico

La depresión se encuentra asociada con un incremento de pensamientos suicidas, auto lesión, episodios maníacos, reacciones paranoides y suicidio (eventos relacionados con el suicidio). Este riesgo persiste hasta que ocurre una significativa remisión. Debido a que podría no ocurrir mejora durante las primeras pocas semanas o más de tratamiento, los pacientes deben ser monitoreados estrechamente hasta que tal mejora ocurra. Según la experiencia clínica general se conoce que el riesgo de suicidio podría aumentar en las fases tempranas de la recuperación.

Se conoce que los pacientes con una historia de eventos relacionados con el suicidio o aquellos que exhiben un grado importante de ideas de suicidio antes del comienzo del tratamiento, se encuentran en un riesgo mayor de pensamientos suicidas o de intentos suicidas y deben recibir monitoreo cuidadoso durante el tratamiento. Un metanálisis de estudios clínicos comparativos con placebo de antidepresivos en pacientes adultos con trastornos psiquiátricos mostró un aumento de comportamiento suicida con antidepresivos comparado con el placebo en pacientes menores de 25 años de edad.

La terapia con antidepresivos debe estar acompañada de la estrecha supervisión de los pacientes y en particular aquellos con un alto riesgo, especialmente al inicio del tratamiento y luego de los cambios en la dosis. Los pacientes (y los cuidadores de los pacientes) deben ser alertados acerca de la necesidad de monitorear cualquier empeoramiento clínico, comportamiento o pensamientos suicidas y cambios inusuales en el comportamiento y buscar orientación médica inmediatamente si se presentan estos síntomas.

Con respecto a la posibilidad de suicidio, especialmente al comienzo del tratamiento, solamente la mínima cantidad de Remeron debe ser administrada al paciente, con la finalidad de reducir el riesgo de sobredosis.

#### Depresión de la médula ósea

Durante el tratamiento con Remeron se deben realizar hemogramas periódicamente.

La depresión de la médula ósea, usualmente presente como granulocitopenia o agranulocitosis, se ha reportado durante el tratamiento con Remeron. La agranulocitosis reversible ha sido reportada como una ocurrencia poco frecuente en estudios clínicos con Remeron. En el período de post – comercialización con Remeron, se han reportado casos muy poco frecuentes de agranulocitosis, mayormente reversible, pero en algunos casos mortales. Los casos mortales estuvieron relacionados mayormente con pacientes con una edad por encima de 65 años. El médico debe estar alerta para determinar síntomas como fiebre, dolor de garganta, estomatitis u otros signos de infección; cuando tales síntomas ocurren, el tratamiento debe ser detenido y se deben realizar hemogramas.

#### Ictericia

El tratamiento debe discontinuarse en caso de ocurrir ictericia.

#### Enfermedades que necesitan supervisión

Es necesario ajustar cuidadosamente la dosificación, al igual que el monitoreo regular y riguroso en pacientes con:

- Epilepsia y síndrome psiquiátrico de causa orgánica: Aunque la experiencia clínica indica que las crisis epilépticas son poco frecuentes durante el tratamiento con la mirtazapina, al igual que con otros antidepresivos, Remeron debe ser comenzado con precaución en pacientes que tienen una historia de crisis epilépticas. El tratamiento debe ser discontinuado en cualquier paciente que desarrolle estas crisis o en caso de existencia de un aumento en la frecuencia de las crisis.
- Trastorno hepático: luego de una dosis oral única de 15 mg de mirtazapina, la eliminación de la mirtazapina disminuyó en aproximadamente 35% en pacientes con trastorno hepático de leve a moderado, comparado con los sujetos con función hepática normal. El promedio de la concentración en el plasma de la mirtazapina aumentó en aproximadamente 55%.
- Trastorno renal: luego de una dosis oral simple de 15 mg de mirtazapina en pacientes con trastorno renal moderado ( $10 \text{ ml/min} \leq$  eliminación de creatinina  $< 40 \text{ ml/min}$ ) y trastorno renal grave (eliminación de creatinina  $< 10 \text{ ml/min}$ ), la eliminación de mirtazapina disminuyó aproximadamente 30% y 50%, respectivamente, comparado con sujetos normales. El promedio de la concentración en el plasma de la mirtazapina aumentó aproximadamente 55% y 115%, respectivamente. No se observaron diferencias importantes en pacientes con trastorno renal suave ( $40 \text{ ml/min} \leq$  eliminación de creatinina  $< 80 \text{ ml/min}$ ) según lo comparado con el grupo de referencia.
- Enfermedades cardíacas como trastornos de la conducción, angina de pecho e infarto de miocardio reciente, donde se deben tomar precauciones normales y las medicinas concomitantes deben ser administradas cuidadosamente.
- Hipotensión arterial.
- Diabetes mellitus: En pacientes con diabetes, los antidepresivos podrían alterar el control glicémico. La dosificación de insulina y/o la dosificación oral hipoglicémica podrían necesitar ser ajustadas y se recomienda el seguimiento minucioso.

Al igual que con otros antidepresivos, se debe tomar en cuenta lo siguiente:

- El empeoramiento de los síntomas psicóticos podría ocurrir cuando los antidepresivos son administrados a pacientes con esquizofrenia u otros trastornos psicóticos; los pensamientos paranoides podrían intensificarse.
- Cuando es tratada la fase depresiva del trastorno bipolar, se puede transformar en fase maníaca. Se les debe realizar estricto seguimiento a los pacientes con una historia de manía/hipomanía. La mirtazapina debe discontinuarse en cualquier paciente que ingrese a una fase maníaca.
- Aunque Remeron no es adictivo, la experiencia de post - comercialización demuestra que la culminación abrupta del tratamiento después de la administración a largo plazo puede resultar algunas veces en síntomas de abstinencia. La mayoría de las reacciones de abstinencia son leves y autolimitantes. Entre los diversos síntomas de abstinencia reportados, el mareo, agitación, ansiedad, dolor de cabeza y náusea fueron los reportados con mayor frecuencia. Aunque estos han sido reportados como síntomas de abstinencia, debe tenerse en cuenta que estos síntomas pueden estar relacionados con la enfermedad preexistente. Según lo aconsejado en la sección 4.2, se recomienda discontinuar el tratamiento con mirtazapina gradualmente.
- Se debe tener cuidado en los pacientes con trastornos en la micción, como por ejemplo hipertrofia de la próstata y en pacientes con glaucoma agudo de ángulo estrecho y aumento en la presión intraocular (aunque existen pocas posibilidades de problemas con Remeron debido a su muy débil actividad anticolinérgica).
- Acatisia/inquietud psicomotora: El uso de antidepresivos ha sido asociado con el desarrollo de acatisia, caracterizada por una inquietud subjetivamente desagradable o preocupante y necesidad de moverse acompañada a menudo de una incapacidad de sentarse o permanecer de pie. Esto podría ocurrir dentro de las primeras semanas de tratamiento. En los pacientes que desarrollan estos síntomas, el aumento de la dosis podría ser perjudicial.
- El efecto de REMERON (mirtazapina) sobre el intervalo QTc se evaluó en un ensayo clínico aleatorizado, controlado con placebo y moxifloxacin, en el que participaron 54 voluntarios sanos usando análisis de respuesta a la exposición. Este ensayo reveló que las dosis de 45 mg (terapéutica) y de 75 mg (supraterapéutica) de mirtazapina no afectaron el intervalo QTc en un grado clínicamente importante. Durante el uso postcomercialización de mirtazapina se han reportado casos de prolongación del intervalo QT, torsión de punta, taquicardia ventricular y muerte súbita. La mayoría de los reportes ocurrieron en asociación con la sobredosis o en pacientes con otros factores de riesgo de prolongación del intervalo QT, incluyendo el uso concomitante de medicamentos que prolongan el intervalo QTc (ver sección 4.5 y sección 4.9). Se debe tener precaución cuando Remeron es prescrito en pacientes con enfermedad cardiovascular

conocida o historia familiar de prolongación del intervalo QT y en uso concomitante con otros medicamentos destinados a prolongar el intervalo QTc.

#### Hiponatremia

Con muy poca frecuencia se ha reportado la hiponatremia con el uso de la mirtazapina. Se debe tener precaución en pacientes con riesgo, como por ejemplo pacientes ancianos o pacientes tratados de forma concomitante con medicamentos conocidos por causar hiponatremia.

#### Síndrome serotoninérgico

Interacción con sustancias activas serotoninérgicas: el síndrome serotoninérgico podría ocurrir cuando los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) son utilizados concomitantemente con otras sustancias activas serotoninérgicas (ver sección 4.5). Los síntomas del síndrome serotoninérgico podrían ser la hipertermia, rigidez, mioclonía, inestabilidad autónoma con posibles fluctuaciones rápidas de los signos vitales, cambios en el estado mental que incluyen confusión, irritabilidad y agitación extrema con progreso hacia el delirio y coma. Se aconseja tener precaución y se requiere un seguimiento clínico estricto cuando estas sustancias son combinadas con la mirtazapina. El tratamiento con Remeron debe ser descontinuado si tales eventos ocurren y el tratamiento sintomático complementario debe ser iniciado. De acuerdo con la experiencia de post – comercialización, parece que el síndrome serotoninérgico ocurre con muy poca frecuencia en pacientes tratados con únicamente Remeron (ver sección 4.8).

#### Pacientes ancianos

Los pacientes ancianos a menudo son más sensibles, especialmente en relación con los efectos adversos de los antidepresivos. Durante la investigación clínica con Remeron, los efectos adversos no han sido reportados con mayor frecuencia en pacientes ancianos en comparación con otros grupos de edades.

#### **Comprimidos recubiertos**

##### Lactosa

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con raros problemas de intolerancia a la lactosa o galactosa, alactasia de los lapones o malabsorción de la glucosa-galactosa, no deben tomar este medicamento.

#### **Tabletas dispersables**

##### Sacarosa

Remeron Soltab contiene esferas de azúcar que contienen sacarosa. Los pacientes con raros problemas hereditarios de intolerancia a la fructosa, malabsorción de la glucosa-galactosa o deficiencia de sacarasa-isomaltasa, no deben tomar este medicamento.

##### Aspartame

Remeron Soltab contiene aspartame, una fuente de fenilalanina. Cada comprimido con 15 mg y 30 mg de mirtazapina corresponde a 2,6 mg y 5,2 mg de fenilalanina, respectivamente. Esto podría ser perjudicial para los pacientes con fenilcetonuria.

## **4.5 Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción**

### *Interacciones farmacodinámicas*

- La mirtazapina no debe ser administrada de forma concomitante con los inhibidores MAO o dentro de las dos semanas después de la discontinuación de la terapia del inhibidor MAO. De la forma contraria, deben transcurrir aproximadamente dos a tres semanas antes que los pacientes tratados con mirtazapina deban ser tratados con otro antidepresivo, especialmente con los inhibidores MAO (ver sección 4.3). Además, al igual que con los ISRS, la coadministración con otras sustancias serotoninérgicas activas (L-triptófano, triptanos, tramadol, linezolid, azul de metileno, ISRS, venlafaxina, litio y St. John's Wort o hierba de san Juan (*Hypericum perforatum*) puede conllevar a una incidencia de efectos asociados con la serotonina (síndrome de serotoninérgico: ver sección 4.4). La mirtazapina puede aumentar las propiedades sedativas de las benzodiazepinas y otros sedantes (de forma notable la mayoría de los

antipsicóticos, antihistamínicos H1, opiáceos). Se debe tener precaución cuando estos medicamentos son prescritos junto con la mirtazapina.

- Otros antidepresivos y drogas neurolépticas, antiparkinsonianos.
- La mirtazapina puede aumentar el efecto depresor del SNC del alcohol. Por lo tanto, los pacientes deben ser aconsejados para evitar el uso de bebidas alcohólicas mientras toman mirtazapina.
- La mirtazapina con una posología de 30 mg una vez al día causó un pequeño pero estadísticamente importante aumento en el cociente internacional normalizado (CIN) en sujetos tratados con warfarina. Debido a que a una dosis más alta de mirtazapina no se puede excluir un efecto más pronunciado, se aconseja hacer seguimiento al CIN en caso de tratamiento concomitante de la warfarina con la mirtazapina.
- El riesgo de la prolongación del intervalo QT y/o arritmias ventriculares (por ejemplo torción de punta) puede aumentar con el uso concomitante de medicamentos que prolongan el intervalo QTc (por ejemplo, algunos antipsicóticos y antibióticos) y en caso de sobredosis de mirtazapina.

#### *Interacciones farmacocinéticas*

- La carbamacepina y fenitoína, inductores del CYP3A4, aumentaron la eliminación de la mirtazapina aproximadamente dos veces, resultando en una disminución en el promedio de la concentración de mirtazapina en el plasma de 60% y 45%, respectivamente. Cuando la carbamacepina o cualquier otro inductor del metabolismo hepático (como por ejemplo la rifampicina) son agregados a la terapia de mirtazapina, la dosis de mirtazapina podría ser aumentada. Si se descontinúa el tratamiento con tales medicamentos, podría ser necesario disminuir la dosis de mirtazapina.
- Fármacos metabolizados o inhibidos por las enzimas del citocromo P450.
- La coadministración del potente inhibidor del CYP3A4 ketoconazol aumentó los niveles máximos en el plasma y AUC de la mirtazapina en aproximadamente 40% y 50%, respectivamente.
- Cuando la cimetidina (inhibidor débil del CYP1A2, CYP2D6 y CYP3A4) es administrada con la mirtazapina, el promedio de la concentración en el plasma de la mirtazapina podría aumentar más del 50%. Se debe tener precaución y la dosis podría ser disminuida al coadministrar la mirtazapina con inhibidores potentes del CYP3A4, inhibidores de la proteasa del VIH, antimicóticos azoles, eritromicina, cimetidina o nefazodona.
- Los estudios de interacción no indicaron ningún efecto farmacocinético relevante sobre el tratamiento concurrente de la mirtazapina con la paroxetina, amitriptilina, risperidona o litio.

#### **4.6 Embarazo y lactancia**

No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia. En caso de ser imprescindible su uso por no existir otra alternativa terapéutica suspéndase definitivamente la lactancia materna.

#### **4.7 Efectos en la habilidad para manejar y utilizar maquinaria pesada**

Remeron tiene una influencia leve o moderada sobre la capacidad de manejar y uso de máquinas. Puede desmejorar la concentración y vigilia (particularmente en la fase inicial del tratamiento). Los pacientes deben evitar el desempeño de tareas potencialmente peligrosas que requieran vigilia y buena concentración, como por ejemplo manejar un vehículo de motor u operar maquinarias, en cualquier momento que se encuentren afectados.

#### **4.8 Efectos adversos**

Los pacientes con depresión muestran un número de síntomas que se encuentran asociados con la enfermedad en sí. Por lo tanto, algunas veces es difícil determinar cuáles síntomas son un resultado de la enfermedad en sí misma y cuáles son un resultado del tratamiento con Remeron.

Las reacciones adversas reportadas con mayor frecuencia, que ocurren en más de 5% de los pacientes tratados con Remeron en estudios aleatorizados controlados con placebo (ver a continuación) son la somnolencia, sedación, sequedad de boca (xerostomía), aumento de peso, aumento del apetito, mareo y fatiga.

Todos los estudios aleatorizados controlados con placebo en pacientes (incluyendo indicaciones diferentes al trastorno depresivo mayor), han sido evaluados para determinar las reacciones adversas de Remeron. El metanálisis consideró 20 estudios, con una duración planeada de tratamiento de hasta 12 semanas, con 1501 pacientes (134 años-persona) que recibían dosis de mirtazapina de hasta 60 mg y 850 pacientes (79 años-persona) que recibían placebo. Las fases de extensión de estos estudios han sido excluidas para mantener la comparabilidad con el tratamiento de placebo. La Tabla 1 muestra la incidencia categorizada de las reacciones adversas, que ocurrieron en los estudios clínicos con una frecuencia mayor importante estadísticamente durante el tratamiento con Remeron que con el placebo, además de reacciones adversas de reportes espontáneos. Las frecuencias de las reacciones adversas del reporte espontáneo se encuentran basadas en la tasa de reportes de estos eventos en los estudios clínicos. La frecuencia de las reacciones adversas de los reportes espontáneos para los cuales no se observaron con la mirtazapina casos en los estudios de pacientes aleatorizados controlados con placebo, ha sido clasificada como 'desconocida'.

**Tabla 1: Reacciones adversas de Remeron.**

Clase 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 desconocida
Trastornos de la sangre y del sistema linfático					Depresión de la médula ósea (granulocitopenia, agranulocitosis, anemia aplásica y trombocitopenia) Eosinofilia Pancitopenia
Desórdenes metabólicos y nutricionales	Aumento del apetito <sup>1</sup> Ganancia de peso <sup>1</sup>				Hiponatremia
Desórdenes psiquiátricos		Sueños anormales Confusión Ansiedad <sup>2,5</sup> Insomnio <sup>3,5</sup>	Pesadillas <sup>2</sup> Manía Agitación <sup>2</sup> Alucinaciones Inquietud psicomotora (incl. acatisia, hiperquinesia)	Agresividad	Ideación suicida <sup>6</sup> Conducta suicida <sup>6</sup>
Trastornos del sistema nervioso	Somnolencia <sup>1,4</sup> Sedación <sup>1,4</sup> Cefalea <sup>2</sup>	Letargo <sup>1</sup> Mareos Temblor	Parestesia <sup>2</sup> Piernas inquietas Síncope	Mioclono	Convulsiones (crisis) Síndrome serotoninérgico Parestesia oral Disartria Visión borrosa
Desórdenes vasculares		Hipotensión ortostática	Hipotensión <sup>2</sup>		
Trastornos gastrointestinales	Sequedad bucal	Náuseas <sup>3</sup> Diarrea <sup>2</sup> Vómitos <sup>2</sup> Constipación <sup>1</sup>	Hipoestesia oral	Pancreatitis	Edema bucal Incremento de la salivación
Desórdenes hepatobiliares				Aumento en la actividad de las transaminasas séricas	
Desórdenes de la piel y del tejido subcutáneo		Exantema <sup>2</sup>			Síndrome Stevens Johnson Dermatitis bullosa Eritema multiforme Necrólisis tóxica epidermal
Desórdenes musculoesqueléticos y del tejido conectivo		Artralgia Mialgia Dolor de espalda <sup>1</sup>			Rabdomiolisis <sup>7</sup>



Clase 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 desconocida
Trastornos renales y urinarios					Retención urinaria
Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración		Edema periférico <sup>1</sup> Fatiga			Edema general o localizado
Investigaciones					Aumento de la creatina quinasa

- 1 En los estudios clínicos, estos eventos ocurrieron con una frecuencia significativamente mayor desde el punto de vista estadístico durante el tratamiento con Remeron que con placebo.
- 2 En los estudios clínicos, estos eventos ocurrieron con una frecuencia mayor durante el tratamiento con placebo que con Remeron, sin embargo, la frecuencia no fue significativamente mayor desde el punto de vista estadístico.
- 3 En los estudios clínicos, estos eventos ocurrieron con una frecuencia significativamente mayor desde el punto de vista estadístico durante el tratamiento con placebo que con Remeron.
- 4 N.B. por lo general, una reducción de la dosis no produce menos sedación pero puede poner en peligro la eficacia antidepressiva.
- 5 Durante el tratamiento con antidepressivos en general puede desarrollarse ansiedad e insomnio (que pueden ser síntomas de depresión) o estos pueden agravarse. Durante el tratamiento con mirtazapina se informó desarrollo o agravamiento de la ansiedad y del insomnio.
- 6 Se informaron casos de ideación suicida y conductas suicidas durante el tratamiento con mirtazapina o poco después de la discontinuación del tratamiento.
- 7 Los casos de rabdomiolisis se han reportado en asociación con el síndrome de la serotonina y la sobredosis de múltiples medicamentos. En este último, una asociación causal con mirtazapina no puede ser determinada.

En evaluaciones de laboratorio en estudios clínicos se observaron aumentos transitorios en las transaminasas y la gamma-glutamyl-transferasa (sin embargo, no se han reportado eventos adversos asociados con una frecuencia mayor importante estadísticamente con Remeron en comparación con el placebo).

#### 4.9 Sobredosis

La experiencia actual relacionada con la sobredosis de Remeron solo, indica que los síntomas son usualmente leves. Se ha reportado la depresión del sistema nervioso central con desorientación y sedación prolongada, junto con taquicardia e hiper o hipotensión leve. Sin embargo, existe una posibilidad de resultados más serios (incluyendo muertes) a dosis mucho más altas que la dosis terapéutica, especialmente con sobredosis mixtas. En estos casos se reportaron la prolongación del intervalo QT y torción de punta.

Los casos de sobredosis deben recibir terapia sintomática y de soporte apropiada para las funciones vitales. Se debe realizar el monitoreo ECG. También se debe considerar el carbón activado y el lavado gástrico.

## 5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Otros antidepresivos, código ATC: N06AX11

La mirtazapina es un  $\alpha$ 2-antagonista presináptico activo centralmente, el cual aumenta la neurotransmisión noradrenérgica y serotoninérgica. El aumento de la neurotransmisión serotoninérgica se encuentra mediada específicamente a través de los receptores 5-HT1, ya que los receptores 5-HT2 y 5-HT3 se encuentran bloqueados por la mirtazapina. Se presume que ambos enantiómeros de la mirtazapina contribuyen a la actividad antidepresiva, el enantiómero S(+) mediante el bloqueo del  $\alpha$ 2 y los receptores 5-HT2 y el enantiómero R(-) por medio del bloqueo de los receptores 5-HT3.

La actividad antagonista de la histamina H1 de la mirtazapina se encuentra asociada con sus propiedades sedativas. Prácticamente no tiene actividad anticolinérgica y en las dosis terapéuticas tiene solamente efectos limitados (por ejemplo, hipotensión ortostática) sobre el sistema cardiovascular.

### 5.2 Propiedades farmacocinéticas

Después de la administración oral de Remeron, la sustancia activa mirtazapina es rápidamente y bien absorbida (biodisponibilidad  $\approx$  50%), alcanzando niveles máximos en el plasma después de aproximadamente dos horas. El enlace de la mirtazapina a las proteínas del plasma es de aproximadamente 85%. La vida media de eliminación es de 20-40 horas; se han registrado ocasionalmente vida medias más largas de hasta 65 horas y se han observado vida medias más cortas en hombres jóvenes. La vida media de eliminación es suficiente para justificar la posología de una vez al día. El estado de estable es alcanzado después de 3-4 días, después de lo cual no hay más 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 es metabolizada extensivamente y eliminada a través de la orina y las heces dentro de pocos días. Las vías principales de biotransformación son la desmetilación y la oxidación, seguido de la conjugación. Los datos in vitro de los microsomas hepáticos humanos indican que las enzimas del citocromo P450, CYP2D6 y CYP1A2, se encuentran involucradas en la formación del metabolito 8-hidroxi de la mirtazapina, mientras que el CYP3A4 se considera como el responsable de la formación de los metabolitos N-desmetil y N-óxido. El metabolito desmetil se encuentra activo farmacológicamente y parece tener el mismo perfil farmacocinético que el compuesto original.

La eliminación de la mirtazapina puede disminuir como resultado del trastorno renal o hepático.

### 5.3 Data de seguridad preclínica

Los datos preclínicos no revelaron riesgo especial para los humanos basado en los estudios convencionales de la farmacología de seguridad, toxicidad de dosis repetida, carcinogenicidad o genotoxicidad. En estudios de toxicidad reproductiva en ratas y conejos no se observaron efectos teratogénicos. En la doble exposición sistémica comparado con la exposición terapéutica máxima en humanos, hubo un aumento en la pérdida posterior a la implantación, disminución en los pesos de las crías y reducción de la supervivencia durante los primeros tres días de lactancia en las ratas.

La mirtazapina no fue genotóxica en una serie de pruebas de mutación de genes y lesión cromosómica y del ADN. Los tumores de la glándula tiroides encontrados en un estudio de carcinogenicidad en la rata y los neoplasmos hepatocelulares encontrados en un estudio de carcinogenicidad en ratones, son considerados como respuestas específicas de la especie y no genotóxicas asociadas con el tratamiento a largo plazo con altas dosis de inductores de las enzimas hepáticas.

## 6. PARTICULARIDADES FARMACÉUTICAS

### 6.1 Lista de excipientes

#### Comprimidos recubiertos

Núcleo del comprimido:

Almidón de maíz

Hiprolosa

Estearato de magnesio

Sílice, coloidal anhidra

Lactosa monohidratada

Recubrimiento del comprimido:

Hipromelosa

Macrogol 8000

Dióxido de titanio (E171)

Óxido de hierro amarillo (E172) (sólo comprimidos recubiertos 30 mg)

Óxido de hierro rojo (E172) (sólo comprimidos recubiertos de 30 mg)

**Tabletas dispersables**

Esferas de azúcar

Hipromelosa

Povidona K30

Estearato de magnesio

Copolímero básico de metacrilato de butilo

Aspartame (E951)

Ácido cítrico anhidro

Crospovidona (tipo A)

Manitol (E421)

Celulosa microcristalina

Sabor a naranja natural y artificial (No. SN027512)

Bicarbonato de sodio

**6.2 Incompatibilidades**

**Comprimidos recubiertos**

No aplica.

**Tabletas dispersables**

No aplica.

**6.3 Período de validez**

**Comprimidos recubiertos**

Remeron 30 mg Comprimidos Recubiertos: 2 años.

**Tabletas dispersables**

Remeron Soltab 15 mg Tabletas Dispersables y Remeron Soltab 30 mg Tabletas Dispersables: 3 años.

**6.4 Precauciones especiales de almacenamiento**

**Comprimidos recubiertos**

Consérvese a una temperatura no superior de 30 °C.

Almacenar en el empaque original con la finalidad de protegerlo de la luz y la humedad.

**Tabletas dispersables**

Consérvese a una temperatura no superior de 30 °C.

Almacenar en el empaque original con la finalidad de protegerlo de la luz y la humedad.

#### **6.4 Naturaleza y contenido del empaque**

##### **Comprimidos recubiertos**

Los comprimidos recubiertos de Remeron de 30 mg son empacados en blísteres elaborados de una película opaca de cloruro de polivinilo y papel de aluminio que contiene un recubrimiento de sellado térmico en el lado en contacto con los comprimidos recubiertos.

##### **Tabletas dispersables**

Blíster rígido perforado por unidad de dosis, con apertura despegable, a prueba de niños, formado de una lámina de papel de aluminio y películas de plástico selladas a una lámina de papel de aluminio de base de papel recubierta con una laca de sellado térmico.

Las películas de plástico contienen: PVC (cloruro de polivinilo), poliamida y poliéster.

#### **6.6 Precauciones especiales para manipulación y desecho**

##### **Comprimidos recubiertos y tabletas dispersables**

No existen requerimientos especiales.

#### **7. INFORMACIÓN LOCAL**

REMERON 30 mg Comprimidos Recubiertos E.F. 30.145/17

REMERON SOLTAB 15 mg Tabletas Dispersables E.F. 33.372/11

REMERON SOLTAB 30 mg Tabletas Dispersables E.F. 33.371/11



RIF. J-30623432-2