

## PROYECTO DE PROSPECTO

### **Noxibel 15 - 30 - 45** **Mirtazapina 15 - 30 - 45 mg** **Comprimidos Recubiertos**

Industria Argentina  
EXPENDIO BAJO RECETA ARCHIVADA Psi. IV



#### **FÓRMULA**

**Noxibel 15:** cada Comprimido Recubierto contiene: Mirtazapina 15 mg. Excipientes: Anhídrido Silícico Coloidal, Almidón de Maíz Pregelatinizado, Celulosa Microcristalina, Hipromelosa, Estearato de Magnesio, Lactosa, Opadry II YS 30-18056 White (\*1), Opadry II YS 19-19054 Clear (\*2).

**Noxibel 30:** cada Comprimido Recubierto contiene: Mirtazapina 30 mg. Excipientes: Anhídrido Silícico Coloidal, Almidón de Maíz Pregelatinizado, Celulosa Microcristalina, Hipromelosa, Estearato de Magnesio, Lactosa, Opadry II YS 30-18056 White (\*1), Opadry II YS 19-19054 Clear (\*2).

#### **Este medicamento es Libre de Gluten.**

**Noxibel 45:** cada Comprimido Recubierto contiene: Mirtazapina 45 mg. Excipientes: Anhídrido Silícico Coloidal, Almidón de Maíz Pregelatinizado, Celulosa Microcristalina, Hipromelosa, Estearato de Magnesio, Lactosa, Opadry II YS 30-18056 White (\*1), Opadry II YS 19-19054 Clear (\*2).

(\*1) Opadry II YS-30-18056 White está compuesto por Lactosa, Hipromelosa, Dióxido de Titanio, Triacetina.

(\*2) Opadry II YS-19-19054 Clear está compuesto por Hipromelosa, Maltodextrina, Triacetina.

#### **ACCIÓN TERAPÉUTICA**

**Otros antidepresivos.** Código ATC: N06AX11

#### **INDICACIONES**

Tratamiento de episodios de depresión mayor en adultos.

#### **CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES**

##### **Acción farmacológica**

Mirtazapina es un antagonista central alfa 2 presináptico, que aumenta la neurotransmisión noradrenérgica y serotoninérgica a nivel central. La intensificación de la neurotransmisión serotoninérgica está mediada específicamente por los receptores 5HT1, ya que la Mirtazapina

bloquea los receptores 5HT2 y 5HT3. Se cree que ambos enantiómeros de Mirtazapina contribuyen a la actividad antidepresiva, el enantiómero S(+) bloqueando los receptores alfa 2 y 5HT2 y el enantiómero R(-) bloqueando los receptores 5HT3.

La actividad antihistamínica H1 de Mirtazapina se asocia a sus propiedades sedantes. Su actividad anticolinérgica es prácticamente nula y a dosis terapéuticas, sólo tiene efectos limitados (por ejemplo, hipotensión ortostática) sobre el sistema cardiovascular.

### **Farmacocinética**

#### ***Absorción***

Después de la administración oral de Mirtazapina, el principio activo Mirtazapina se absorbe bien y rápidamente (con una biodisponibilidad del 50 %), alcanzando la concentración plasmática máxima (C<sub>máx.</sub>) después de aproximadamente 2 horas. La ingesta de alimentos no influye en la farmacocinética de la Mirtazapina.

#### ***Distribución***

La unión de la Mirtazapina a las proteínas plasmáticas es aproximadamente del 85 %.

#### ***Biotransformación***

Las vías principales de biotransformación son la desmetilación y la oxidación, seguidas de conjugación. Los datos in vitro de los microsomas hepáticos humanos indican que las enzimas CYP2D6 y CYP1A2 del citocromo P450 están implicadas en la formación del metabolito 8-hidroxi de la Mirtazapina, mientras que se considera que la CYP3A4 es responsable de la formación de los metabolitos N-desmetil y N-óxido. El metabolito desmetil es farmacológicamente activo y parece que tiene el mismo perfil farmacocinético que el compuesto de origen.

#### ***Eliminación***

Mirtazapina se metaboliza en su mayor parte y se elimina por la orina y las heces en pocos días. La vida media de eliminación es 20-40 horas; se han registrado ocasionalmente vidas media más largas, de hasta 65 horas, así como vidas media más cortas en varones jóvenes. Esta vida media de eliminación es suficiente para justificar una administración única al día. El estado estacionario se alcanza en 3-4 días, sin que se produzca acumulación posteriormente.

#### ***Linealidad / no linealidad***

La Mirtazapina presenta una farmacocinética lineal en el intervalo de dosis recomendado.

#### ***Farmacocinética en poblaciones especiales***

El clearance de Mirtazapina puede disminuir a causa de insuficiencia hepática o renal.

#### **Datos preclínicos de seguridad**

Los datos de los estudios preclínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad, potencial carcinogénico, toxicidad para la reproducción y el desarrollo.

En estudios de toxicidad para la reproducción en ratas y conejos no se han observado efectos teratogénicos. A una exposición sistémica dos veces superior en comparación con la exposición terapéutica máxima en humanos, hay un incremento de pérdidas post-implantación, descenso en el peso de las crías y una reducción en la supervivencia de las crías durante los tres primeros días de lactancia.

Mirtazapina no se consideró genotóxica en una serie de ensayos de mutación génica y cromosómica y de alteración del ADN. Los tumores de las glándulas tiroideas encontrados en un estudio de carcinogénesis en ratas y las neoplasias hepatocelulares encontradas en un estudio de carcinogenicidad en ratones se consideran específicos de la especie, siendo respuestas no genotóxicas asociadas a un tratamiento a largo plazo con dosis altas de inductores de enzimas hepáticas.

## **POSOLOGÍA / DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN**

La dosis se adaptará según criterio médico al cuadro clínico del paciente. Como posología habitual de orientación se aconseja:

### **Adultos**

La dosis eficaz diaria que se utiliza generalmente es de entre 15 y 45 mg de Mirtazapina; la dosis de inicio es de 15 o 30 mg. En ambos casos en una dosis única nocturna o repartida en dos dosis.

En general, Mirtazapina empieza a actuar después de 1-2 semanas de tratamiento. El tratamiento con una dosis adecuada debe proporcionar una respuesta positiva en 2-4 semanas. Si la respuesta es insuficiente, la dosis puede aumentarse hasta la dosis máxima, pero si no se produce respuesta en 2-4 semanas más, debe suspenderse el tratamiento.

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

A los pacientes con depresión se les debe tratar durante un periodo suficiente de al menos 6 meses para asegurarse de que no tienen síntomas.

Se recomienda abandonar el tratamiento con Mirtazapina gradualmente para evitar un síndrome de abstinencia.

### **Pacientes de edad avanzada**

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

### **Insuficiencia renal**

El clearance de Mirtazapina puede disminuir en pacientes con insuficiencia renal de moderada a grave (*clearance* de creatinina < 40 ml/min). Esto debe tenerse en cuenta cuando se prescribe Mirtazapina a estos pacientes.

### **Insuficiencia hepática**

El clearance de Mirtazapina puede disminuir en pacientes con insuficiencia hepática. Esto debe tenerse en cuenta cuando se prescribe Mirtazapina a estos pacientes, particularmente con insuficiencia hepática grave, ya que no se ha investigado en este grupo de pacientes.

### **Población pediátrica**

Mirtazapina no se debe utilizar en niños y adolescentes menores de 18 años ya que no se demostró la eficacia en dos ensayos clínicos a corto plazo, así como también por motivos de seguridad.

### **Modo de administración**

Mirtazapina tiene una vida media de eliminación prolongada, por lo que puede administrarse una vez al día. Debe tomarse preferiblemente una dosis única por la noche antes de acostarse. Mirtazapina también puede administrarse repartida en dos dosis (una por la mañana y otra por la noche; la dosis mayor debe tomarse por la noche). Los comprimidos deben tomarse por vía oral, con suficiente líquido, y tragarse sin masticar.

## **CONTRAINDICACIONES**

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

Uso concomitante de Mirtazapina con inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO).

## **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**

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:

- 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;
- que se tengan en cuenta los resultados de los últimos ensayos clínicos controlados;
- que se considere que el beneficio clínico debe justificar el riesgo potencial.

Han sido reportados en pacientes adultos tratados con antidepresivos IRS (inhibidores de la recaptación de serotonina) o con otros antidepresivos con mecanismo de acción compartida tanto para el trastorno depresivo mayor como para otras indicaciones (psiquiátricas y no psiquiátricas) los siguientes síntomas: ansiedad, agitación, ataques de pánico, insomnio, irritabilidad, hostilidad (agresividad), impulsividad, acatisia, hipomanía y manía. Aunque la causalidad ante la aparición de estos síntomas y el empeoramiento de la depresión y/o la aparición de impulsos suicidas no ha sido establecida existe la inquietud de que dichos síntomas puedan ser precursores de ideación suicida emergente.

Los familiares y quienes cuidan a los pacientes deberían ser alertados acerca de la necesidad de seguimiento de los pacientes en relación tanto de los síntomas descriptos como de la aparición de ideación suicida y reportarlo inmediatamente a los profesionales tratantes. Dicho seguimiento debe incluir la observación diaria de los pacientes por sus familiares o quienes estén a cargo de sus cuidados.

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

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

#### **Población pediátrica**

Mirtazapina no debe utilizarse en el tratamiento de niños y adolescentes menores de 18 años. Se observaron comportamientos suicidas (intentos de suicidio e ideación suicida) y hostilidad (predominantemente agresión, comportamiento de confrontación e irritación) en los ensayos clínicos, con más frecuencia en niños y adolescentes tratados con antidepresivos frente a aquellos tratados con placebo. Si en base a las necesidades clínicas se toma la decisión de tratar, debe supervisarse cuidadosamente la aparición de síntomas de suicidio en el paciente. Además, no hay datos de seguridad a largo plazo en niños y adolescentes en cuanto al crecimiento, la madurez y el desarrollo cognitivo y conductual.

#### **Suicidio / ideación suicida o empeoramiento clínico**

La depresión está asociada a un incremento del riesgo de ideación suicida, autolesiones y suicidio (episodios suicidas). Este riesgo persiste hasta que se produce una remisión significativa. Como la mejoría puede no aparecer hasta pasadas las primeras semanas de tratamiento, los pacientes deben ser controlados regularmente hasta que se evidencie esta mejoría. Según la experiencia clínica general, el riesgo de suicidio puede aumentar en las primeras fases de la recuperación.

Los pacientes con antecedentes de episodios suicidas o aquellos que presentan un grado significativo de ideación suicida antes de comenzar con el tratamiento, tienen un mayor riesgo de tener ideación e intentos suicidas, y deben ser cuidadosamente controlados durante el tratamiento. Un meta-análisis de ensayos clínicos controlados con placebo de medicamentos antidepresivos en adultos con trastornos psiquiátricos mostró un riesgo incrementado de casos

de comportamiento suicida con antidepresivos frente a placebo en pacientes menores de 25 años.

El tratamiento con antidepresivos debe acompañarse de una supervisión cuidadosa de los pacientes, en particular aquellos de alto riesgo, especialmente al principio del tratamiento y cuando se modifica la dosis. Debe alertarse a los pacientes (y a sus cuidadores) sobre la necesidad de controlar la aparición de un empeoramiento clínico, pensamientos o comportamiento suicida y cambios inusuales en el comportamiento y que consulten con su médico inmediatamente si se presentan estos síntomas.

Respecto a la posibilidad de suicidio, en particular al inicio del tratamiento, debe proporcionarse al paciente solamente la menor cantidad de comprimidos de Mirtazapina, acorde con el tratamiento del paciente, con el fin de reducir el riesgo de sobredosis.

#### **Depresión de la médula ósea**

Durante el tratamiento con Mirtazapina, se han notificado casos de depresión de la médula ósea, que normalmente se presentan como granulocitopenia o agranulocitosis. Se han notificado casos de agranulocitosis reversible como acontecimiento adverso raro en ensayos clínicos con Mirtazapina. Después de la comercialización de Mirtazapina, se han notificado agranulocitosis en casos muy raros, la mayoría reversibles, pero en algunos casos con resultado de muerte. La mayoría de estos casos mortales están relacionados con pacientes mayores de 65 años. El médico debe vigilar la aparición de síntomas como fiebre, dolor de garganta, estomatitis u otros signos de infección; si se presentan tales síntomas debe suspenderse el tratamiento y realizarse un hemograma.

#### **Ictericia**

El tratamiento debe suspenderse si se presenta ictericia.

#### **Situaciones que requieren supervisión**

Es necesario establecer la pauta posológica cuidadosamente, así como realizar un seguimiento regular en pacientes con:

- epilepsia y síndrome orgánico cerebral: aunque la experiencia clínica indica que raramente se producen convulsiones epilépticas en pacientes tratados con Mirtazapina, al igual que con otros antidepresivos, debe introducirse Mirtazapina con precaución en pacientes con antecedentes de convulsiones. El tratamiento debe interrumpirse en todo paciente que desarrolle convulsiones o cuando haya un incremento de la frecuencia de las convulsiones.
- insuficiencia hepática: tras una dosis oral única de 15 mg de Mirtazapina, el *clearance* de Mirtazapina disminuyó aproximadamente un 35 % en pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada frente a sujetos con la función hepática normal. La concentración plasmática promedio de Mirtazapina aumentó aproximadamente un 55 %.
- insuficiencia renal: tras una dosis oral única de 15 mg de Mirtazapina, en pacientes con insuficiencia renal moderada (*clearance* de creatinina < 40 ml/min) y grave (*clearance* de creatinina  $\leq$  10 ml/min) el *clearance* de Mirtazapina disminuyó aproximadamente un 30 % y 50 % respectivamente, frente a sujetos normales. La concentración plasmática promedio de Mirtazapina aumentó un 55 % y un 115 % respectivamente. No se encontraron diferencias significativas en 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; en estas situaciones se deben tomar las precauciones habituales y administrar con precaución los medicamentos concomitantes.
- hipotensión.

- diabetes *mellitus*: los antidepresivos pueden alterar el control de la glucemia en pacientes diabéticos. Puede ser necesario ajustar las dosis de insulina y/o hipoglucemiante oral y se recomienda un riguroso control.

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

- puede darse un empeoramiento de los síntomas psicóticos cuando se administran antidepresivos a pacientes con esquizofrenia u otras alteraciones psicóticas; pueden intensificarse los pensamientos paranoicos.

- si se trata la fase depresiva del trastorno bipolar puede transformarse en fase maníaca.

Los pacientes con antecedentes de manía / hipomanía deben ser controlados cuidadosamente. Debe abandonarse el tratamiento con Mirtazapina en caso de que el paciente entrase en una fase maníaca.

- aunque Mirtazapina no produce adicción, la experiencia tras la comercialización muestra que la suspensión brusca del tratamiento después de la administración a largo plazo a veces puede causar síndrome de abstinencia. La mayoría de las reacciones del síndrome de abstinencia son leves y autolimitadas. Entre los diferentes síntomas del síndrome de abstinencia citados, los más frecuentes son mareos, agitación, ansiedad, cefalea y náuseas. Aunque estos síntomas han sido interpretados como manifestaciones de un síndrome de abstinencia, debería tenerse en cuenta que pueden estar relacionados con la enfermedad subyacente. Siempre que se decida suspender el tratamiento con Mirtazapina, la discontinuación del mismo debe ser de manera gradual.

- debe tenerse precaución al utilizar Mirtazapina en pacientes con alteraciones de la micción causadas por hipertrofia prostática y en pacientes con glaucoma agudo de ángulo estrecho y presión intraocular elevada (aunque haya pocas probabilidades de problemas con Mirtazapina ya que tiene una actividad anticolinérgica muy débil).

- se ha asociado el uso de antidepresivos con el desarrollo de acatisia, caracterizada por una inquietud subjetivamente desagradable o angustiante y la necesidad de moverse a menudo, frecuentemente acompañada de la incapacidad de sentarse o estarse quieto. Esto podría ocurrir con más frecuencia en las primeras semanas de tratamiento. En pacientes que desarrollan estos síntomas, el aumento de dosis podría ser perjudicial.

- tras la comercialización de Mirtazapina, se han notificado casos de QT prolongado, *torsades de pointes*, taquicardia ventricular y muerte repentina. La mayoría de las notificaciones se produjeron asociadas a sobredosis o en pacientes con otros factores de riesgo de QT prolongado, incluyendo el uso concomitante de medicamentos que prolongan el intervalo QTc. Se debe tener cuidado cuando se prescribe Mirtazapina a pacientes con enfermedad cardiovascular conocida o con antecedentes familiares de QT prolongado, y con el uso concomitante de otros medicamentos que prolonguen el intervalo QTc.

#### **Reacciones adversas cutáneas graves**

Se han notificado en asociación con el tratamiento con Mirtazapina reacciones adversas cutáneas graves (RACG), como síndrome de Stevens-Johnson (SJS), necrólisis epidérmica tóxica (NET), reacción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), dermatitis ampollosa y eritema multiforme, que pueden poner en peligro la vida o ser potencialmente mortales.

Si aparecen signos y síntomas que indiquen estas reacciones, debe suspenderse inmediatamente el tratamiento con Mirtazapina.

Si el paciente ha experimentado una de estas reacciones con el uso de Mirtazapina, el paciente no deberá utilizar Mirtazapina en ningún otro momento.

#### **Somnolencia**

En los primeros días de tratamiento puede ocurrir somnolencia; sin embargo, se recomienda no reducir la dosis a fin de asegurar un óptimo efecto antidepressivo. Debe alertarse a los pacientes acerca de la ejecución de tareas que requieran un grado de alerta importante, ya que el tratamiento con Mirtazapina puede afectar el desempeño psicomotor.

Los pacientes en tratamiento con antidepressivos deben evitar realizar actividades potencialmente peligrosas, tales como conducir un vehículo o manejar maquinarias.

#### **Incremento del apetito / aumento de peso**

Existen estudios que reportan un aumento en el apetito con el consecuente incremento de peso, al utilizar Mirtazapina.

#### **Hiponatremia**

Muy raramente se ha descrito hiponatremia con el uso de Mirtazapina, probablemente debido a una secreción inadecuada de hormona antidiurética. Debe tenerse precaución en pacientes de riesgo, como son los pacientes de edad avanzada o los pacientes tratados concomitantemente con medicamentos que se sabe que provocan hiponatremia.

#### **Síndrome serotoninérgico**

Puede aparecer un síndrome serotoninérgico cuando se dan Inhibidores Selectivos de la Recaptación de Serotonina (ISRSs) en asociación con otros medicamentos serotoninérgicos. Los síntomas del síndrome serotoninérgico pueden ser hipertermia, rigidez, mioclonos, inestabilidad del sistema nervioso autónomo con posibles fluctuaciones rápidas de los parámetros vitales, cambios en el estado mental como confusión, irritabilidad y agitación extrema que evoluciona a delirio y coma. Se recomienda precaución y se requiere una supervisión clínica estrecha cuando se combinan estos medicamentos con Mirtazapina. El tratamiento con Mirtazapina debe interrumpirse si tales eventos ocurren e iniciar un tratamiento sintomático de apoyo. A partir de la experiencia tras la comercialización se ha observado que el síndrome serotoninérgico se produce muy raramente en pacientes tratados con Mirtazapina como monoterapia.

#### **Pacientes de edad avanzada**

Los pacientes de edad avanzada son frecuentemente más sensibles, especialmente a las reacciones adversas de los antidepressivos. En la investigación clínica con Mirtazapina no se han notificado reacciones adversas con más frecuencia en los pacientes de edad avanzada que en otros grupos de edad.

#### **Interacciones medicamentosas y otras formas de interacción**

##### ***Interacciones farmacodinámicas***

- Mirtazapina no debe administrarse simultáneamente con IMAO ni en las dos semanas posteriores a la suspensión del tratamiento con el IMAO. Por el contrario, deben pasar aproximadamente dos semanas antes de que los pacientes tratados con Mirtazapina sean tratados con un IMAO.
- Asimismo, al igual que con los ISRSs, la administración en combinación con otros principios activos serotoninérgicos (L-triptófano, triptanos, tramadol, linezolid, azul de metileno, ISRSs, venlafaxina, litio, y los preparados a base de hierba de San Juan – *Hypericum perforatum*) puede conducir a efectos asociados a serotonina (síndrome serotoninérgico) (ver “ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES”). Se recomienda precaución y se requiere una supervisión clínica cuidadosa si se combinan estos principios activos con Mirtazapina.
- Mirtazapina puede aumentar las propiedades sedantes de las benzodiazepinas y otros sedantes (principalmente la mayoría de antipsicóticos, agonistas antihistamínicos H1, opioides). Deben tomarse precauciones cuando se prescriben estos medicamentos junto con Mirtazapina.

- Mirtazapina puede aumentar la acción depresora del alcohol sobre el sistema nervioso central. Por tanto, debe advertirse a los pacientes que eviten las bebidas alcohólicas mientras toman Mirtazapina.
- Mirtazapina, a dosis de 30 mg al día causó un reducido, pero estadísticamente significativo, incremento en la Razón Internacional Normalizada (RIN) en sujetos tratados con anticoagulantes orales como la warfarina. Como a una dosis más elevada de Mirtazapina no puede excluirse que el efecto sea más pronunciado, se recomienda monitorizar el RIN en caso de tratamiento concomitante de anticoagulantes orales con Mirtazapina.
- El riesgo de QT prolongado y/o arritmias ventriculares (por ejemplo, *Torsades de pointes*) puede incrementarse con el uso concomitante de medicamentos que prolongan el intervalo QTc (por ejemplo, algunos antipsicóticos y antibióticos).

#### ***Interacciones farmacocinéticas***

- La carbamazepina y la fenitoína, inductores de la CYP3A4, aumentaron aproximadamente dos veces el clearance de Mirtazapina, lo que resultó en una disminución de las concentraciones plasmáticas promedio de Mirtazapina de 60 % y 45 % respectivamente. Si se añade carbamazepina u otro inductor del metabolismo hepático (como rifampicina) a la terapia con Mirtazapina, puede ser necesario aumentar la dosis de Mirtazapina. Si el tratamiento con uno de estos medicamentos se suspende, puede ser necesario disminuir la dosis de Mirtazapina.
- La administración concomitante de ketoconazol, potente inhibidor de la CYP3A4, aumentó la C<sub>máx.</sub> y el Área Bajo la Curva (ABC) de Mirtazapina aproximadamente en un 40 % y 50 %, respectivamente.
- Si se administra cimetidina (inhibidor débil de la CYP1A2, CYP2D6 y CYP3A4) con Mirtazapina, la concentración plasmática media de Mirtazapina podría aumentar más del 50 %. Se debe tener precaución y podría tenerse que disminuir la dosis si se administra Mirtazapina con inhibidores potentes de la CYP3A4, inhibidores de la proteasa del Virus de Inmunodeficiencia Humano (VIH), antifúngicos azólicos, eritromicina, cimetidina o nefazodona.
- Estudios de interacción no han indicado ningún efecto farmacocinético relevante en tratamientos concomitantes de Mirtazapina con paroxetina, amitriptilina, risperidona o litio.

#### ***Población pediátrica***

Los estudios de interacciones se han realizado sólo en adultos.

#### **Fertilidad, embarazo y lactancia**

##### ***Fertilidad***

Los estudios no clínicos de toxicidad reproductiva en animales no mostraron ningún efecto sobre la fertilidad.

##### ***Embarazo***

Los datos limitados sobre la utilización de Mirtazapina en mujeres embarazadas no muestran un riesgo incrementado de malformaciones congénitas. Los estudios en animales no han mostrado ningún efecto teratogénico de relevancia clínica, sin embargo, se ha observado toxicidad del desarrollo.

Datos epidemiológicos han indicado que el uso de ISRS durante el embarazo, particularmente al final del embarazo, puede incrementar el riesgo de hipertensión pulmonar persistente neonatal (HPPN). Aunque ningún estudio ha investigado la asociación de la HPPN con el tratamiento con Mirtazapina, este riesgo potencial no se puede descartar teniendo en cuenta su mecanismo de acción (aumento de las concentraciones de serotonina).



Debe tenerse precaución cuando se prescriba a mujeres embarazadas. Si Mirtazapina se utiliza hasta el parto, o poco antes, se recomienda la monitorización post-natal del recién nacido para considerar los posibles efectos de la abstinencia.

#### **Lactancia**

Los estudios en animales y datos limitados en humanos han mostrado que Mirtazapina sólo se excreta por la leche en muy pequeñas cantidades. La decisión de continuar/interrumpir el periodo de lactancia o continuar / interrumpir el tratamiento con Mirtazapina debe tomarse teniendo en cuenta el beneficio del periodo de lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento con Mirtazapina para la mujer.

#### **Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinarias**

Mirtazapina puede producir somnolencia, sedación, mareos. Por consiguiente, se debe indicar a los pacientes que, si experimentan somnolencia, sedación o mareos, deben evitar la realización de tareas potencialmente peligrosas, como conducir o utilizar maquinarias

#### **Pacientes con intolerancia a la lactosa**

Por contener lactosa no debe ser administrado a los pacientes con intolerancia hereditaria a la galactosa, insuficiencia de lactasa Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o malabsorción de glucosa o galactosa.

### **REACCIONES ADVERSAS**

Los pacientes con depresión presentan varios síntomas relacionados con la enfermedad misma. Por tanto, a veces es difícil diferenciar los síntomas que son resultado de la propia enfermedad o debidos al tratamiento con Mirtazapina.

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia, que se dan en más del 5 % de pacientes tratados con Mirtazapina en ensayos clínicos controlados son somnolencia, sedación, boca seca, aumento de peso, aumento del apetito, mareos y fatiga.

Se han notificado reacciones adversas cutáneas graves en asociación con el tratamiento con Mirtazapina (ver “ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES”)

A continuación, se describe la clasificación de la incidencia de las reacciones adversas que se produjeron de forma estadísticamente significativa con más frecuencia durante el tratamiento con Mirtazapina que con el placebo en los ensayos clínicos, así como las reacciones adversas de notificaciones espontáneas. La frecuencia de las reacciones adversas de notificaciones espontáneas se basa en el índice de notificación de estos acontecimientos en los ensayos clínicos. La frecuencia de las reacciones adversas de notificaciones espontáneas para las que no se observaron casos en los ensayos clínicos con Mirtazapina, aleatorizados controlados con placebo, se ha clasificado como “frecuencia no conocida”.

La clasificación de la frecuencia es la siguiente:

Muy frecuentes  $\geq 1/10$ ;

Frecuentes  $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ;

Poco frecuentes  $\geq 1/1000$  a  $< 1/100$ ;

Raras ( $\geq 1/10000$  a  $< 1/1000$ );

Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

#### **Trastornos de la sangre y del sistema linfático**

**Frecuencia no conocida:** depresión de la médula ósea (granulocitopenia, agranulocitosis, anemia aplásica y trombocitopenia); eosinofilia.

#### **Trastornos endocrinológicos**

**Frecuencia no conocida:** secreción inadecuada de hormona antidiurética; hiperprolactinemia (y síntomas relacionados como galactorrea y ginecomastia).

#### **Trastornos del metabolismo y la nutrición**

**Muy frecuentes:** aumento del apetito (1); aumento de peso (1).

**Frecuencia no conocida:** hiponatremia.

#### **Trastornos psiquiátricos**

**Frecuentes:** sueños anormales; confusión; ansiedad (2), (5); insomnio (3), (5).

**Poco frecuentes:** pesadillas (2); manía; agitación (2); alucinaciones; inquietud psicomotora (incluyendo acatisia, hipercinesia).

**Raras:** agresión.

**Frecuencia no conocida:** ideación suicida (6); comportamiento suicida (6); sonambulismo.

#### **Trastornos del sistema nervioso**

**Muy frecuentes:** somnolencia (1), (4); sedación (1), (4); cefalea (2).

**Frecuentes:** letargia (1); mareo; temblor; amnesia (7).

**Poco frecuentes:** parestesia (2); síndrome de las piernas inquietas; síncope.

**Raras:** mioclonos.

**Frecuencia no conocida:** convulsiones; síndrome serotoninérgico; parestesia oral; disartria.

#### **Trastornos vasculares**

**Frecuentes:** hipotensión ortostática.

**Poco frecuentes:** hipotensión (2).

#### **Trastornos gastrointestinales**

**Muy frecuentes:** boca seca.

**Frecuentes:** náuseas (3); diarrea (2); vómitos (2); estreñimiento.

**Poco frecuentes:** hipoestesia oral.

**Raras:** pancreatitis.

**Frecuencia no conocida:** edema bucal; salivación aumentada.

#### **Trastornos hepato biliares**

**Raras:** aumento de las transaminasas séricas.

#### **Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo**

**Frecuentes:** artralgia; mialgia; dolor de espalda.

#### **Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo**

**Frecuentes:** exantema (2).

**Frecuencia no conocida:** síndrome de Stevens-Johnson; dermatitis bullosa; eritema multiforme; necrólisis epidérmica tóxica; reacción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS).

#### **Trastornos renales y urinarios**

**Frecuencia no conocida:** retención urinaria.

#### **Trastornos del aparato reproductor y de la mama**

**Frecuencia no conocida:** priapismo.

#### **Trastornos generales**

**Frecuentes:** edema periférico (1); fatiga.

**Frecuencia no conocida:** edema generalizado; edema localizado.

#### **Exploraciones complementarias**

**Frecuencia no conocida:** creatinfosfoquinasa aumentada.

(1) En ensayos clínicos estos eventos ocurrieron estadísticamente con más frecuencia durante el tratamiento con Mirtazapina que con placebo.

(2) En ensayos clínicos estos eventos ocurrieron con más frecuencia durante el tratamiento con placebo que con Mirtazapina, sin embargo, no con mayor frecuencia estadística.

(3) En ensayos clínicos estos eventos ocurrieron estadísticamente con más frecuencia durante el tratamiento con placebo que con Mirtazapina.

(4) En general, la reducción de dosis no produce menor somnolencia / sedación, sino que además puede comprometer la eficacia antidepressiva.

(5) En el tratamiento con antidepressivos en general, se puede desarrollar o agravar la ansiedad o el insomnio (que pueden ser síntomas de depresión). En el tratamiento con Mirtazapina, se ha notificado desarrollo o agravamiento de la ansiedad y el insomnio.

(6) Se han notificado casos de ideación suicida y comportamiento suicida durante la terapia con Mirtazapina o inmediatamente después de interrumpir el tratamiento.

(7) En la mayoría de los casos los pacientes se recuperaron tras la discontinuación del fármaco.

En las pruebas de laboratorio realizadas en ensayos clínicos, se han observado aumentos pasajeros de transaminasas y gamma-glutamilttransferasa (sin embargo, no se han notificado reacciones adversas asociadas de forma estadísticamente significativa con más frecuencia con Mirtazapina que con el placebo).

### **SOBREDOSIFICACIÓN**

La experiencia hasta el momento respecto a la sobredosis con Mirtazapina sola, indica que los síntomas son en general leves. Se han notificado casos de depresión del sistema nervioso central con desorientación y sedación prolongada, junto con taquicardia e hiper o hipotensión leves. Sin embargo, existe la posibilidad de que se presenten efectos más graves (incluso mortales) a dosis muy por encima de la dosis terapéutica, sobre todo con sobredosificaciones mixtas. En estos casos también se ha notificado QT prolongado y Torsades de pointes.

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

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con un Centro de Toxicología, en especial:

- *Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez, Tel.: (011) 4962-6666/2247,*
- *Hospital Pedro de Elizalde (ex Casa Cuna). Tel.: (011) 4300-2115,*
- *Hospital Nacional Prof. Dr. Alejandro Posadas, Tel.: (011) 4654-6648 / 4658-7777.*

### **PRESENTACIONES**

**Noxibel 15 - 30 - 45:** Envases conteniendo 10, 15, 30, 60, 100, 500 y 510 Comprimidos Recubiertos siendo las tres últimas presentaciones para Uso Hospitalario Exclusivo.

**Conservar el producto a temperatura ambiente no mayor de 30 °C. Mantener en su envase original.**

**AL IGUAL QUE TODO MEDICAMENTO, NOXIBEL DEBE SER MANTENIDO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

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

Para información adicional del producto comunicarse con el Servicio de Orientación Integral Bagó al 0800-666-2454 / [soibago@bago.com.ar](mailto:soibago@bago.com.ar).

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado Nro. 49.910.

Prospecto autorizado por A.N.M.A.T. Disp. Nro.

Ante cualquier inconveniente con el producto, puede llenar la ficha en la Página Web de A.N.M.A.T.: <http://www.argentina.gob.ar/anmat/farmacovigilancia> o llamar a A.N.M.A.T. Responde 0800-333-1234.



*Ética al servicio de la salud*

**LABORATORIOS BAGÓ S.A.**

Administración: Bernardo de Irigoyen Nro. 248 (C1072AAF). Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Tel.: (011) 4344-2000/19.

Director Técnico: Juan Manuel Apella. Farmacéutico.

Calle 4 Nro. 1429 (B1904CIA). La Plata. Pcia. de Buenos Aires. Tel.: (0221) 425-9550/54.



HRYCIUK Nadina Mariana  
CUIL 27205366208



ECHEVERRIA Paula Fernanda  
CUIL 27177154259



*Ética al servicio de la salud*