

# Noxibel 30

## Mirtazapina

Comprimidos Recubiertos

Industria Argentina

EXPENDIÓ BAJO RECETA ARCHIVADA Psi. IV

**FÓRMULA:** cada Comprimido Recubierto de **Noxibel 30** contiene: Mirtazapina 30 mg. Excipientes: Anhídrido Silícico Coloidal, Almidón de Maíz, Celulosa Microcristalina, Hipromelosa, Estearato de Magnesio, Dióxido de Titanio, Triacetina, Maltodextrina, Lactosa c.s.

### ACCIÓN TERAPÉUTICA

#### Agente antidepresivo tetracíclico.

#### INDICACIONES

Mirtazapina está indicada para el tratamiento de la depresión.

#### CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES

##### Acción Farmacológica

##### Farmacodinamia

Si bien el mecanismo de acción de Mirtazapina (como el de otros antidepresivos) no está totalmente dilucidado, la evidencia existente sugiere que Mirtazapina refuerza la actividad serotoninérgica y noradrenérgica central.

De esto se desprende que Mirtazapina actúa como un antagonista en la presinapsis central alfa-2 adrenérgica inhibitoria de autorreceptores y heteroreceptores; una acción postulada como resultado de un incremento de la actividad central noradrenérgica y serotoninérgica.

Mirtazapina es un potente antagonista de receptores 5-HT<sub>2</sub> y 5-HT<sub>3</sub>.

Mirtazapina es un potente antagonista de receptores histamínicos (H<sub>1</sub>) propiedad que puede explicar su prominente efecto sedativo.

Mirtazapina es un moderado antagonista alfa-1 adrenérgico, lo cual explica su ocasional efecto hipotensor ortostático.

Mirtazapina es un moderado antagonista de receptores muscarínicos, lo cual explica su incidencia relativamente baja de efectos colaterales anticolinérgicos.

##### Farmacocinética

Mirtazapina comprimidos se absorbe rápida y completamente por vía oral y tiene una vida media de 20 a 40 horas.

El pico de concentración plasmática aparece alrededor de las 2 horas luego de la dosis oral.

La presencia de alimentos en el estómago tiene un mínimo efecto sobre la absorción y no requiere ajuste de dosis.

Después de su administración oral Mirtazapina se metaboliza extensamente; las mayores vías de metabolización son la demetilación (intervención del citocromo 3A) y la hidroxilación (intervención de los citocromos 2D6 y 1A2) seguida por conjugación.

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

La vida media de eliminación oscila entre 20 y 40 horas entre los diferentes grupos de edad y sexo, siendo la T<sub>1/2</sub> de eliminación en mujeres significativamente más prolongada que en los hombres (media de 37 horas vs 26 horas). El estado estable de los niveles plasmáticos se alcanza dentro de los 5 días.

#### POSOLOGÍA / DOSIFICACIÓN – MODO DE ADMINISTRACIÓN

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

##### Adultos mayores de 18 años. Tratamiento inicial:

Se recomienda comenzar con una dosis de 15 mg/día, administrados en una sola toma preferiblemente por la noche antes de acostarse.

Si el paciente no responde a esa dosis, puede ser beneficioso aumentarla paulatinamente hasta un máximo de 45 mg por día.

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

##### Anianos y pacientes con insuficiencia renal o hepática:

La depuración de Mirtazapina se reduce en pacientes anianos y en pacientes con moderada o severa insuficiencia renal o hepática. Consecuentemente, el médico prescriptor deberá tener en cuenta que los niveles plasmáticos de Mirtazapina pueden aumentar en estos pacientes, en comparación con los niveles observados en adultos jóvenes sin insuficiencia hepática o renal.

##### Mantenimiento / Tratamiento prolongado:

Si bien no existen evidencias que indiquen durante cuánto tiempo puede prolongarse el tratamiento de un paciente depresivo con Mirtazapina, está generalmente aceptado que el tratamiento farmacológico para episodios agudos de depresión debería continuar hasta los 6 meses o por un lapso más largo. Se desconoce si la dosis de antidepresivo necesaria para inducir la remisión del estado depresivo es la misma que la dosis de mantenimiento. Posteriormente, el tratamiento puede abandonarse gradualmente.

##### Pacientes que abandonan o cambian por un IMAO (inhibidor de la monoamino oxidasa):

Al menos deben pasar 14 días entre la discontinuación de un IMAO y la iniciación del tratamiento con Mirtazapina. Además, se deberá esperar 14 días luego de abandonar un tratamiento con Mirtazapina para comenzar un tratamiento con un IMAO.

#### CONTRAINDICACIONES

Está contraindicado en pacientes con conocida hipersensibilidad a la Mirtazapina o a algunos de los componentes de la formulación.

Episodios maniacos. Embarazo y Lactancia.

#### ADVERTENCIAS

**Agranulocitosis:** existen informes sobre 2 pacientes tratados con Mirtazapina que desarrollaron agranulocitosis (recuento de neutrófilos < 500/mm<sup>3</sup> con signos asociados: fiebre, infección, etc.) durante el tratamiento y 1 paciente con neutropenia severa, que se revirtió al discontinuar el tratamiento.

**Inhibidores de la MAO:** si bien no existen datos de interacción de fármacos IMAO con Mirtazapina, se recomienda no utilizar en combinación con IMAO o dentro de los 14 días de iniciado o discontinuado el tratamiento con este tipo de fármacos, merced al antecedente de interacciones serias entre otros antidepresivos con fármacos IMAO.

**Tratamiento personalizado:** el uso de antidepresivos con indicación aprobada por ensayos clínicos controlados en adultos con Trastorno Depresivo Mayor y otras condiciones psiquiátricas deberá establecerse en un marco terapéutico adecuado a cada paciente en particular. Esto incluye:

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

b) que se tengan en cuenta los resultados de los últimos ensayos clínicos controlados.

c) que se considere que el beneficio clínico debe justificar el riesgo potencial.

Si bien se reportó en pacientes adultos tratados con antidepresivos inhibidores de la recaptación de serotonina (IRS) o con otros antidepresivos con mecanismo de acción compartido tanto para el Trastorno Depresivo Mayor como para otras indicaciones (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 éstos 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.

#### PRECAUCIONES

Estudios controlados en E.U.A. mostraron los siguientes resultados:

##### Generales:

**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 antidepresivo. 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 antidepresivos deben evitar realizar actividades potencialmente peligrosas, tales como conducir un vehículo o motos o manejar maquinarias.

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

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

**Colesterol / Triglicéridos:** en el 15% de los pacientes se observó un aumento  $\geq 20\%$  de los niveles superiores de colesterol en ayunas, mientras que los triglicéridos aumentaron a  $\geq 500$  mg en el 6% de los pacientes tratados con Mirtazapina.

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

**Activación de Manía / hipomanía:** a pesar de que la incidencia en los estudios clínicos fue muy baja, la Mirtazapina debe administrarse con mucho cuidado en pacientes con antecedentes de manía / hipomanía.

**Uso en pacientes con enfermedades concomitantes:** debido a los escasos datos existentes a la fecha, debe prescribirse Mirtazapina con precaución a pacientes con condiciones y/o enfermedades que afecten el metabolismo o la respuesta hemodinámica.

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

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

La depuración de Mirtazapina decrece en pacientes con insuficiencia renal moderada a severa, por lo cual se debe administrar con cuidado en estos pacientes, (relación de filtración glomerular = 11-39 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>) a severa (< 10 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>).

Pruebas de Laboratorio: no existen pruebas de laboratorio recomendadas.

#### Interacciones medicamentosas:

Como en el caso de otros fármacos, existe la posibilidad de interacción por mecanismos variados (ver **Farmacocinética y Farmacodinamia**).

**Fármacos que afectan el metabolismo hepático:** el metabolismo y la farmacocinética de Mirtazapina puede verse afectada por inducción o inhibición de enzimas metabolizadoras de fármacos.

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

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

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

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

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

**Carcinogénesis, Mutagénesis y efectos sobre la Fertilidad**

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

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

**Mutagénesis:** Mirtazapina no es mutagénico ni clastogénico y no induce daño general del ADN, según se determinó mediante pruebas de geno-

toxicidad.

**Efectos sobre la fertilidad:** existen estudios de fertilidad en ratas que han demostrado que altas dosis de Mirtazapina no afectaron la concepción pero si interrumpieron el ciclo estral y produjeron pérdidas pre-implantación.

#### **Embarazo**

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

**Lactancia:** se desconoce si Mirtazapina se excreta en la leche materna en humanos. Pero debido al hecho de que muchos fármacos se excretan en la leche materna, se debe administrar con precaución a madres que amamantan.

**Uso Pediátrico:** aún no se han establecido la seguridad y efectividad de Mirtazapina en niños.

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

#### **REACCIONES ADVERSAS**

Asociadas con la discontinuación del tratamiento:

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

##### **• Porcentaje de incidencia mayor del 10%:**

**Sistema digestivo:** Boca seca, incremento del apetito, constipación.

**Trastornos metabólicos y nutricionales:** Aumento de peso.

**Sistema nervioso:** Somnolencia.

##### **• Porcentaje de incidencia 1 al 10%:**

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

**Trastornos metabólicos y nutricionales:** Edema periférico, edema, sed.

**Sistema digestivo:** Vómito, anorexia.

**Sistema musculoesquelético:** Mialgia, miastenia, artralgia.

**Sistema cardiovascular:** Hipertensión, vasodilatación

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

**Sistema respiratorio:** Disnea, aumento de la tos, sinusitis.

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

**Piel y faneras:** Prurito, erupción cutánea.

##### **• Porcentaje de incidencia menor al 1%:**

**Cuerpo entero:** Úlcera, reacciones de fotosensibilidad, celulitis.

**Sistema cardiovascular:** Angina de pecho, infarto de miocardio, bradicardia, síncope, arritmia atrial, bigeminismo, embolia pulmonar, isquemia cerebral, falla cardíaca izquierda.

**Sistema digestivo:** Colecistitis, estomatitis ulcerativa, obstrucción intestinal, pancreatitis, cirrosis hepática, gastritis, gastroenteritis.

**Sistema endócrino:** Hipotiroidismo.

**Sistema linfático y sangre:** leucopenia, ptequias, anemia, trombocitopenia, pancitopenia.

**Trastornos metabólicos y nutricionales:** aumento de GOT (transaminasa glutámico-oxalacética), gota, aumento de GPT (transaminasa glutámico-pirúvica), diabetes mellitus.

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

**Sistema nervioso:** Ataxia, delirios, delusiones, despersonalización, síndrome extrapiramidal, alucinaciones, reacción maniaca, reacción paranoide, afasia, estupor, demencia, diplopía, droga dependencia, parálisis, convulsiones de gran mal, depresión psicótica, síndrome de abstinencia.

**Sistema respiratorio:** Epistaxis, asma, neumonía, asfixia, neumotórax.

**Piel y faneras:** Dermatitis exfoliativa, herpes zoster, úlcera cutánea.

**Sentidos especiales:** Conjuntivitis, queratoconjuntivitis, trastorno de la secreción de lágrimas, glaucoma, otitis media.

**Sistema urogenital:** cálculos renales, hematuria, amenorrea, metrorragia, engrosamiento y/o agrandamiento mamario.

#### **Abuso y Dependencia de Drogas:**

**Dependencia psíquica y psicológica:** si bien no existen estudios sobre abuso, tolerancia o dependencia física, debe evaluarse cuidadosamente a los pacientes que reciben tratamiento para detectar signos de abuso como el desarrollo de tolerancia, el incremento de la dosis, etc.

#### **SOBREDOSIFICACIÓN**

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

Casos de sobredosis deberán tratarse mediante lavado gástrico, conjuntamente con una terapia sintomática apropiada y de apoyo de las funciones vitales. En asociación con sobredosis de Mirtazapina se han reportado desorientación, mareos, alteración de la memoria y taquicardia. No han habido reportes de alteraciones electrocardiográficas, coma o convulsiones posteriores a una sobredosis de Mirtazapina sola.

##### **Tratamiento de la sobredosificación:**

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

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

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

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

• Hospital 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:** Envases conteniendo 15 y 30 Comprimidos Recubiertos.

**Conservar al abrigo del calor (no mayor de 30 °C) y de la humedad excesiva. Proteger de la luz.**

AL IGUAL QUE TODO MEDICAMENTO, **NOXIBEL 30** DEBE SER MANTENIDO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

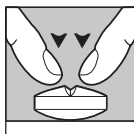
Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado Nro. 49.910.

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

Prospecto autorizado por la A.N.M.A.T. Disp. Nro. 1149/05.

ANTE LA PRESCRIPCIÓN  
MÉDICA DE FRACCIONAR EL  
COMPRIMIDO, PROCEDER DE  
LA SIGUIENTE FORMA:

Apoyar el comprimido sobre una  
superficie rígida y plana, y  
presionar a ambos lados de la  
ranura hasta lograr el corte.



Eventuales modificaciones en la tonalidad  
del producto no afectan su acción terapéutica.



**Laboratorios Bagó S.A.**  
Investigación y Tecnología Argentina

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

Director Técnico: Juan Manuel Apella. Farmacéutico.

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