República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Disposición

Número: DI-2020-1724-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Viernes 27 de Marzo de 2020

Referencia: EX-2019-103320204-APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2019-103320204-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma APOTEX S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada aprobada por Certificado Nº 55.735.

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 N°: 5904/96 y Circular Nº 4/13.

Que la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello:

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE

MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. – Autorízase a la firma APOTEX S.A., propietaria de la Especialidad Medicinal denominada EUFOTINA / MIRTAZAPINA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, MIRTAZAPINA 30 mg; el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2020-00469985-APN-DERM#ANMAT; e información para el paciente obrante en el documento IF-2020-00469820-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado Nº 55.735, cuando el mismo se presente acompañado de la presente Disposición.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición y prospectos e información para el paciente. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EX-2019-103320204-APN-DGA#ANMAT

Digitally signed by GARAY Valeria Teresa
Date: 2020.03.27 17:19:48 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Valeria Teresa Garay
Subadministradora Nacional
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.03.27 17:19:51 -03:00

INFORMACION PARA EL PACIENTE

EUFOTINA
MIRTAZAPINA 30 mg
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

INDUSTRIA CANADIENSE VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar el medicamento.

- ✓ Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- ✓ Si tiene alguna duda, CONSULTE A SU MÉDICO.
- ✓ Este medicamento ha sido prescripto sólo para su problema médico actual. No lo recomiende a otras personas.
- ✓ Si experimenta efectos adversos consulte a su médico o farmacéutico incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

Contenido del prospecto:

1. Qué es y para qué se utiliza EUFOTINA.
2. Que necesita saber antes de usar este medicamento.
3. Uso apropiado de EUFOTINA.
4. Efectos indeseables.
5. Precauciones a tomar durante el tiempo que se utiliza el medicamento
6. Presentaciones.
7. Modo de conservación y almacenamiento

1. Qué es y para qué se utiliza EUFOTINA

Eufotina pertenece al grupo de medicamentos llamados **antidepresivos**.
Eufotina se utiliza para tratar la depresión en adultos.
Se requieren de 1 a 2 semanas antes de que Eufotina empiece a hacer efecto. Después de 2 a 4 semanas usted puede empezar a encontrarse mejor. Debe consultar a su médico si empeora o si no mejora después de 2 a 4 semanas.

2. ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO

No use este medicamento EUFOTINA/MIRTAZAPINA

- sí es alérgico a mirtazapina o a alguno de los demás componentes de este medicamento. En ese caso, consulte a su médico lo antes posible antes de tomar Eufotina.
- sí está tomando o ha tomado recientemente (en las dos últimas semanas) medicamentos llamados inhibidores de la monoaminooxidasa (IMAO).

Antes de iniciar el tratamiento con este medicamento, informe a su médico o farmacéutico:

- convulsiones (epilepsia). Si aparecen convulsiones o sus convulsiones son más frecuentes, deje de tomar Eufotina y contacte con su médico inmediatamente;
- enfermedades del hígado, incluyendo ictericia. Si aparece ictericia, deje de tomar Eufotina y contacte con su médico inmediatamente;
- enfermedades de los riñones;
- enfermedad del corazón o presión arterial baja;

FARM. MARIA TERESA MANZOLIDO
APOTEXCAN
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA LEGAL

- esquizofrenia. Si los síntomas psicóticos, como los pensamientos paranoicos, son más frecuentes o graves contacte con su médico inmediatamente;
- depresión bipolar (se alternan periodos de animación/hiperactividad y periodos de depresión). Si empieza a sentirse animado o sobreexcitado, deje de tomar Eufotina y contacte con su médico inmediatamente;
- diabetes (podría necesitar ajustar su dosis de insulina u otros medicamentos antidiabéticos);
- enfermedades de los ojos, como aumento de la presión en el ojo (glaucoma);
- dificultades para orinar, que podrían deberse a un aumento del tamaño de la próstata;
- ciertos tipos de enfermedades del corazón que pueden cambiar el ritmo de su corazón, un ataque reciente al corazón, un fallo del corazón, o toma de ciertos medicamentos que pueden afectar el ritmo del corazón.
- si aparecen signos de infección como fiebre alta inexplicable, dolor de garganta y llagas en la boca deje de tomar Eufotina y contacte con su médico inmediatamente para realizar un análisis de sangre.
  En raras ocasiones, estos síntomas pueden ser signos de alteraciones en la producción de células sanguíneas en la médula ósea. Aunque raros, estos síntomas aparecen a las 4-6 semanas de tratamiento.
- sí es una persona mayor. Podría ser más sensible a los efectos adversos de los medicamentos antidepresivos.

Niños y adolescentes
Eufotina no debe utilizarse normalmente en el tratamiento de niños y adolescentes menores de 18 años porque no se demostró su eficacia. A la vez, debe saber que en pacientes menores de 18 años existe un mayor riesgo de efectos adversos como intentos de suicidio, ideación suicida y hostilidad (predominantemente agresión, comportamiento de confrontación e irritación) cuando toman esta clase de medicamentos. Pese a ello, el médico puede prescribir Eufotina a pacientes menores de 18 años cuando decida qué es lo más conveniente para el paciente. Si el médico ha prescrito Eufotina a un paciente menor de 18 años y desea discutir esta decisión, por favor, vuelva a su médico. Debe informar a su médico si aparecen o empeoran alguno de los síntomas que se detallan anteriormente en pacientes menores de 18 años que están tomando Eufotina. Además, todavía no se conocen los efectos sobre la seguridad a largo plazo relacionados con el crecimiento, la madurez y el desarrollo del conocimiento y la conducta de Eufotina en este grupo de edad. También se ha observado con mayor frecuencia un considerable aumento de peso en este grupo de edad cuando son tratados con Eufotina, en comparación con los adultos.

Embarazo y lactancia
Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar este medicamento.

La experiencia limitada de la administración de Mirtazapina a mujeres embarazadas no indica un aumento de riesgo. Sin embargo, debe tenerse cuidado si se usa durante el embarazo.
Si usa Eufotina hasta, o poco antes del parto, su hijo será examinado para detectar posibles efectos adversos.
Tomados durante el embarazo, los medicamentos similares (ISRS) pueden aumentar en los bebés el riesgo de padecer una enfermedad grave llamada hipertensión pulmonar persistente neonatal (HPPN), lo que hace que el bebé respire más rápido y adquiera un tono azulado. Estos síntomas normalmente comienzan durante las primeras 24 horas después del nacimiento. Si esto le sucede a su hijo, debe consultar inmediatamente a su matrona y/o médico.

FARM. MARIA TERESA MANZOLIDO
APOTEX S.A.
DIRECTORA TECNICA
APODERADA LEGAL

Conducción y uso de máquinas
Eufotina puede afectar su concentración o estado de alerta. Asegúrese de que sus facultades no están afectadas antes de conducir o utilizar maquinaria. Si su médico ha recetado Eufotina a un paciente menor de 18 años asegúrese de que la concentración y la alerta no se ven afectadas antes de circular (por ejemplo, en bicicleta).

3. USO APROPIADO DE EUFOTINA

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico o farmacéutico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

Cuánto tomar
La dosis inicial recomendada es de 15 o 30 mg al día. Su médico puede recomendarle aumentar su dosis tras unos días hasta la cantidad que sea mejor para usted (entre 15 y 45 mg al día). Normalmente la dosis es la misma para todas las edades. Sin embargo, si es una persona mayor o si padece una enfermedad del riñón o del hígado, su médico podría cambiar la dosis.

Cuándo tomarlo
Tome Eufotina a la misma hora cada día.
Es mejor tomar la dosis de Eufotina de una sola vez antes de acostarse. Sin embargo, su médico puede recomendarle que divida su dosis de Eufotina por la mañana y por la noche antes de acostarse. La dosis más alta debe tomarse antes de acostarse.
Los comprimidos se toman por vía oral. Tome la dosis de Eufotina recetada sin masticar, con agua o zumo.

Cuándo puede esperar encontrarse mejor
Normalmente Eufotina empezará a hacer efecto después de 1 o 2 semanas y después de 2 a 4 semanas podría empezar a encontrarse mejor.

Es importante que durante las primeras semanas de tratamiento hable con su médico sobre los efectos de Eufotina: entre 2 y 4 semanas después de haber empezado a tomar Eufotina, hable con su médico sobre cómo le ha afectado este medicamento.
Si todavía no se encuentra mejor, su médico podría recetarle una dosis mayor. En ese caso, hable nuevamente con su médico después de otras 2-4 semanas.
Normalmente necesitará tomar Eufotina hasta que los síntomas de depresión hayan desaparecido durante 4-6 meses.

4. EFECTOS INDESEABLES

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 pacientes):
- sentimiento de euforia exagerada (manía).

Raros (pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 pacientes):
- coloración amarilla de los ojos o la piel; puede sugerir alteraciones en el funcionamiento del hígado (ictericia).

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

FARM. MARIA TERESA MANZOLIDO
APOTEX S.A.
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA LEGAL

- signos de infección tales como fiebre alta inexplicable y repentina, dolor de garganta y llagas en la boca (agranulocitosis). En casos raros, mirtazapina puede provocar alteraciones en la producción de células sanguíneas (depresión de la médula ósea). Algunas personas se vuelven menos resistentes a las infecciones porque mirtazapina puede provocar una disminución temporal de los glóbulos blancos de la sangre (granulocitopenia). En casos raros, mirtazapina también puede provocar una disminución de los glóbulos rojos y blancos y de las plaquetas (anemia aplásica), una disminución de las plaquetas (trombocitopenia) o un aumento en el número de glóbulos blancos en sangre (eosinofilia).
- ataque epiléptico (convulsiones).
- combinación de síntomas como fiebre inexplicable, sudoración, palpitaciones, diarrea, contracciones musculares (incontrolables), escalofríos, reflejos exagerados, agitación, cambios de humor, pérdida de conciencia y aumento de la producción de saliva. En casos muy raros, estos síntomas pueden ser señales de un trastorno llamado "síndrome serotoninérgico".
- pensamientos de hacerse daño a uno mismo o de suicidio.
- reacciones graves en la piel (Síndrome de Stevens-Johnson, necrolisis epidérmica tóxica)

Otros posibles efectos adversos con mirtazapina son:

Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 pacientes)**:**

- aumento del apetito y aumento de peso
- somnolencia
- dolor de cabeza
- boca seca

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 pacientes)**:**

- letargia
- mareo
- temblor
- náuseas
- diarrea
- vómitos
- estreñimiento
- urticaria o erupciones en la piel (exantema)
- dolores en las articulaciones (artralgia) o músculos (mialgia)
- dolor de espalda
- mareo o desmayo al levantarse rápidamente (hipotensión ortostática)
- hinchazón (normalmente en tobillos o pies) debido a retención de líquidos (edema)
- cansancio
- sueños vívidos
- confusión
- ansiedad
- dificultades para dormir

Poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 pacientes)**:**

- sensación extraña en la piel por ejemplo quemazón, pinchazos, cosquilleo u hormigueo (parestesia)
- movimientos involuntarios de agitación de las piernas durante el sueño
- desmayos (síncope)
- sensación de adormecimiento de la boca (hipoestesia oral)
- tensión baja

FARM. MARIA TERESA MANZOLIDO
APOTEX S.A.
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA LEGAL

- pesadillas
- agitación
- alucinaciones
- incapacidad para mantenerse quieto

Raros (pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 pacientes)**:**
- tics o contracciones musculares (mioclonía)
- agresión
- dolor abdominal, náuseas; esto puede indicar inflamación del páncreas (pancreatitis)

Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)**:**
- sensaciones anormales en la boca (parestesia oral)
- hinchazón en la boca (edema bucal)
- hinchazón por todo el cuerpo (edema generalizado)
- hinchazón localizada
- hiponatremia
- secreción inadecuada de hormona antidiurética
- reacciones graves en la piel (dermatitis bullosa, eritema multiforme)
- andar dormido (sonambulismo)
- problema del habla
- aumento de los niveles de creatina cinasa en la sangre
- dificultad para orinar (retención urinaria)
- dolor muscular, rigidez y/o debilidad, oscurecimiento o decoloración de la orina (rabdomiólisis)
- aumento de los niveles de la hormona prolactina en la sangre (hiperprolactinemia, que incluye síntomas de aumento de tamaño de las mamas y/o secreción lechosa por el pezón)

Otros efectos adversos en niños y adolescentes
En menores de 18 años se observaron frecuentemente los siguientes efectos adversos en los ensayos clínicos: un considerable aumento de peso, urticaria y un aumento de triglicéridos en la sangre.

Si experimenta alguno de los efectos adversos graves, deje de tomar mirtazapina e informe inmediatamente a su médico.

5. PRECAUCIONES A TOMAR DURANTE EL TIEMPO QUE SE UTILIZA EL MEDICAMENTO

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento:

No tome Eufotina junto con:
- **inhibidores de la monoamino oxidasa** (inhibidores de la MAO). Asimismo, no tome Eufotina durante las dos semanas después de haber dejado de tomar los inhibidores de la MAO. Si deja de tomar Eufotina, tampoco tome inhibidores de la MAO durante las siguientes dos semanas.
  Ejemplos de inhibidores de la MAO son moclobemida, tranilcipromina (ambos son antidepresivos) y selegilina (para la enfermedad de Parkinson).

Tenga cuidado si toma Eufotina junto con:
- **antidepresivos como los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRSs), venlafaxina y L-triptófano o triptanos** (utilizados para tratar la

IF-2019-103620546-APN-DGA#ANMAT
FARM. MARIA TERESA MANZOLIDO
APOTEX S.A.
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA LEGAL
IF-2020-00469820-APN-DERM#ANMAT

migraña), **tramadol** (para el dolor), **linezolid** (un antibiótico), **litio** (utilizado para tratar algunos trastornos psiquiátricos), **azul de metileno** (utilizado para tratar niveles altos de metahemoglobina en la sangre) **y preparados a base de Hierba de San Juan – Hypericum perforatum** (planta medicinal para la depresión). En casos muy raros, Eufotina solo o junto con estos medicamentos, puede dar lugar al llamado síndrome serotoninérgico. Algunos de los síntomas de este síndrome son: fiebre inexplicable, sudoración, palpitaciones, diarrea, contracciones musculares (incontrolables), escalofríos, reflejos exagerados, agitación, cambios de humor y pérdida de conciencia. Si presenta una combinación de estos síntomas, consulte a su médico inmediatamente.

- **el antidepresivo nefazodona**. Puede aumentar la cantidad de Eufotina en sangre. Informe a su médico si está tomando este medicamento. Podría ser necesario disminuir la dosis de Eufotina, o aumentarla nuevamente al dejar de tomar nefazodona.
- **medicamentos para la ansiedad o el insomnio** como las benzodiazepinas.
- **medicamentos para la esquizofrenia** como la olanzapina.
- **medicamentos para las alergias** como la cetirizina.
- **medicamentos para el dolor intenso** como la morfina.
  En combinación con estos medicamentos, Eufotina puede aumentar la somnolencia causada por estos medicamentos.
- **medicamentos para infecciones:** medicamentos para infecciones bacterianas (como la eritromicina), medicamentos para infecciones por hongos (como el ketokonazol) y los medicamentos para el VIH/SIDA (inhibidores de la proteasa del VIH) y **medicamentos para la úlcera de estómago** (como la cimetidina).

Si se toman junto con Eufotina, estos medicamentos pueden aumentar la cantidad de Eufotina en sangre. Informe a su médico si está tomando estos medicamentos. Podría ser necesario disminuir la dosis de Eufotina, o aumentarla nuevamente al dejar de tomar estos medicamentos.

- **medicamentos para la epilepsia** como la carbamazepina y la fenitoína;
- **medicamentos para la tuberculosis** como la rifampicina.

Si se toman junto con Eufotina, estos medicamentos pueden reducir la cantidad de Eufotina en sangre. Informe a su médico si está tomando estos medicamentos. Podría ser necesario aumentar la dosis de Eufotina, o disminuirla nuevamente al dejar de tomar estos medicamentos.

- **medicamentos para prevenir la coagulación de la sangre** como la warfarina.
  Eufotina puede aumentar los efectos de la warfarina en la sangre. Informe a su médico si está tomando este medicamento. En caso de tomarlos a la vez, se recomienda que el médico le haga controles en sangre.

- **medicamentos que pueden afectar el ritmo del corazón**, como ciertos antibióticos y algunos antipsicóticos.

Toma de Eufotina con alimentos y alcohol
Puede sentirse somnoliento si bebe alcohol mientras esté en tratamiento con Eufotina.
Se recomienda no beber nada de alcohol.
Puede tomar Eufotina con o sin alimentos.

FARM. MARIA TERESA MANZOLIDO
APOTEX S.A.
DIRECTOR TÉCNICA
APODERADA LEGAL

IF-2019-103620546-APN-DGA#ANMAT

IF-2020-00469820-APN-DERM#ANMAT

Eufotina comprimidos contiene lactosa
Eufotina comprimidos contiene lactosa. Si su médico le ha indicado que padece una intolerancia a ciertos azúcares, consulte con él antes de tomar este medicamento.

Si olvidó tomar Eufotina
Si tiene que tomar su dosis **una vez al día**

- No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas. Tome la siguiente dosis a la hora habitual.

Si tiene que tomar su dosis **dos veces al día**

- sí ha olvidado la dosis de la mañana, simplemente tómesela junto con la dosis de la noche.
- sí ha olvidado la dosis de la noche, no la tome a la mañana siguiente; sáltesela y continúe con sus dosis normales por la mañana y por la noche.
- sí ha olvidado ambas dosis, no intente recuperarlas. Sáltese ambas dosis y al día siguiente continúe con la dosis normal por la mañana y por la noche.

Si interrumpe el tratamiento con Eufotina
Deje de tomar Eufotina sólo si lo consulta con su médico.
Si lo deja demasiado pronto, la depresión podría reaparecer. Cuando se encuentre mejor, hable con su médico. Su médico decidirá cuándo puede dejar el tratamiento.
No deje de tomar Eufotina bruscamente, aun cuando la depresión haya desaparecido. Si deja de tomar Eufotina de forma brusca, puede sentirse enfermo, mareado, agitado o ansioso y tener dolores de cabeza. Estos síntomas pueden evitarse dejando el tratamiento gradualmente. Su médico le indicará cómo disminuir la dosis gradualmente.

Ideas de suicidio y empeoramiento de la depresión
Si se encuentra deprimido puede que a veces tenga ideas de hacerse daño a si mismo o de suicidarse. Esto podría empeorar cuando empieza a tomar los antidepresivos por primera vez, ya que estos medicamentos tardan en hacer efecto normalmente dos semanas o a veces más.
Podría ser más propenso a pensar de esta manera si:

- si previamente ha tenido pensamientos suicidas o de hacerse daño a sí mismo.
- sí es un adulto joven. La información de los ensayos clínicos ha mostrado un riesgo aumentado de comportamiento suicida en adultos menores de 25 años con trastornos psiquiátricos y que estaban en tratamiento con un antidepresivo.

Si tiene pensamiento de hacerse daño a si mismo o suicidarse en algún momento, consulte a su médico o vaya a un hospital inmediatamente.
Puede ser útil decirle a un pariente o amigo cercano que se encuentra deprimido, y pedirle que lea este prospecto. Puede pedirle que le diga si cree que su depresión está empeorando, o si está preocupado por cambios en su comportamiento.

Si toma más Eufotina del que debe
Los síntomas más probables de una sobredosis de Eufotina (sin otros medicamentos o alcohol) son la somnolencia, desorientación y palpitaciones. Los síntomas de una posible sobredosis pueden incluir cambios en el ritmo de su corazón (latido rápido, irregular) y/o desfallecimiento, que podrían ser síntomas de una enfermedad potencialmente mortal conocida como Torsades de pointes.
En caso de sobredosificación o ingestión accidental, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con:

FARM. MARIA TERESA MANZOLIDO
APOTEX S.A.
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA LEGAL

Hospital de Pediatría Dr. Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247
Hospital Dr. Alejandro Posadas: (011) 4654-6648 / 4658-7777
Centro Toxicológico de la Facultad de Medicina (UBA): (011) 4861-8447
Optativamente otros Centros de Intoxicaciones.

6. PRESENTACIONES

Envases que contienen 10, 30 y 100 comprimidos recubiertos, siendo esta última presentación para uso hospitalario exclusivo.

7. MODO DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO:

Conservar a temperatura entre 15º y 30º C.

MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS 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.

"Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT:
http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp
o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234"

Importado por: APOTEX S.A.
Caaguazú 7235, Ciudad de Buenos Aires, Argentina.
Tel: (54 11) 4001-2061
Directora Técnica: María T. Manzolido – Farmacéutica.
Fabricado por: Apotex Inc. 50 STEINWAY BOULEVARD – ONTARIO – CANADÁ.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud y Desarrollo Social.
Certificado N° 55.735

Fecha de actualización del Prospecto: .... / .... / ...

FARM. MARIA TERESA MANZOLIDO
APOTEX S.A.
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA LEGAL

República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2020-00469820-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Viernes 3 de Enero de 2020

Referencia: EX-2019-103320204- APOTEX - Inf. pacientes - Certificado N55735

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 14 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.01.03 11:18:08 -03:00

Maria Carolina Gollan
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.01.03 11:17:54 -03:00

PROYECTO DE PROSPECTO
EUFOTINA
MIRTAZAPINA 30 mg
Comprimidos Recubiertos

Venta Bajo Receta Archivada – Lista IV
Industria Canadiense

FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA

Cada comprimido contiene:
Mirtazapina ----------30,0 mg
Excipientes: Estearato de magnesio 2.4 mg; Dióxido de Titanio 1.45 mg; Croscarmelosa sódica 2 mg; Celulosa microcristalina 105.6 mg; Hidroxipropilmetilcelulosa 2910 2.25 mg; Polietilenglicol 8000 1.50 mg; Hidroxipropil celulosa 0.75 mg; Oxido Férrico Rojo 0.025 mg, Oxido Férrico Amarillo 0.025 mg; Lactosa monohidratada 60 mg.

ACCIÓN TERAPÉUTICA
Antidepresivo.
Código ATC: N06AX11

INDICACIONES
Adultos:
Está droga está indicada en el tratamiento del trastorno depresivo (según DSM IV).

MECANISMO DE ACCIÓN

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 5HT$_1$, ya que la mirtazapina bloquea los receptores 5HT$_2$ y 5HT$_3$. Se cree que ambos enantiómeros de mirtazapina contribuyen a la actividad antidepresiva, el enantiómero S(+) bloqueando los receptores alfa$_2$ y 5HT$_2$ y el enantiómero R(-) bloqueando los receptores 5HT$_3$.
Eficacia clínica y seguridad
La actividad antihistamínica H$_1$ 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.
El efecto de mirtazapina sobre el intervalo QTc se evaluó en un ensayo clínico aleatorizado, controlado con placebo y con moxifloxacino, en el que participaron 54 voluntarios sanos utilizando una dosis habitual de 45 mg y una dosis superior a la terapéutica de 75 mg. El modelo lineal e-max indicó que la prolongación de los intervalos QTc permanecieron por debajo del umbral para una prolongación clínicamente significativa.
Población pediátrica
Dos ensayos clínicos aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo en niños con edades comprendidas entre los 7 y los 18 años con trastorno depresivo mayor (n=259), utilizando una dosis flexible para 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 demostraron diferencias significativas

FARM. MARIA TERESA MANZOLIDO
APOTEX S.A.
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA LEGAL

IF-2019-103620546-APN-DGA#ANMAT
IF-2020-00469985-APN-DERM#ANMAT

entre la mirtazapina y el placebo en el criterio principal y en todos los criterios secundarios de valoración.
Se observó un considerable aumento de peso (≥ 7%) en un 48,8% de los pacientes tratados con mirtazapina, frente al 5,7% del grupo placebo. También se observó frecuentemente urticaria (11,8% frente al 6,8%) e hipertrigliceridemia (2,9% frente al 0%).

Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Después de la administración oral el principio activo mirtazapina se absorbe bien y rápidamente (biodisponibilidad ≈ 50 %), alcanzando los niveles plasmáticos máximos después de aproximadamente dos 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 %.

Metabolismo o 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 semivida media de eliminación es 20-40 horas; se han registrado ocasionalmente semividas más largas, de hasta 65 horas así como semividas más cortas en varones jóvenes. Esta semivida 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.

Población especial

El aclaramiento de mirtazapina puede disminuir a causa de insuficiencia hepática o renal.

Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios no clínicos 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.

FARM. MARIA TERESA MANZOLIDO
APOTEX S.A.
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA LEGAL

IF-2019-103620546-APN-DGA#ANMAT
PE-2020-00469985-APN-DERM#ANMAT

POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

Adultos:

Tratamiento Inicial: La dosis recomendada de inicio es de 15 mg/día. Debe administrarse como única dosis preferentemente avanzada la tarde antes de dormir. En los estudios clínicos se utilizaron dosis de Mirtazapina de entre 15-45 mg/día. Debido a que la relación entre la dosis y la respuesta a la Mirtazapina no se ha establecido, los pacientes que no respondan a una dosis inicial de 15 mg pueden llegar a beneficiarse con un incremento de hasta un máximo de 45 mg/día.
La Mirtazapina tiene una vida media de eliminación de entre 20-40 horas, por lo tanto, los cambios en las dosis deben producirse a intervalos de no menos de una semana. Los ajustes de las dosis deben realizarse de acuerdo a la tolerancia y basadas en la respuesta del paciente.

Tratamiento prolongado: Por lo general los episodios de depresión agudos necesitan varios meses o más tiempo de una terapia sostenida más allá de la respuesta al episodio en sí. La Mirtazapina ha demostrado en su eficacia en casos de depresión aguda se mantuvo por periodos de hasta 40 semanas después de las 8-12 semanas de iniciado el tratamiento a dosis de 15-45 mg/día. No puede saberse si la dosis de Mirtazapina que se precisa para el tratamiento de sostenimiento es idéntica a la dosis que se necesita para alcanzar la respuesta inicial. Los pacientes deben ser evaluados periódicamente a fin de determinar la necesidad de continuar con el tratamiento y la dosis apropiada para seguir con dicho tratamiento.

Discontinuidad del tratamiento: Se han recibido reportes de síntomas asociados con la interrupción o reducción de dosis de Mirtazapina. Los pacientes deben ser monitoreados cuando se interrumpe el tratamiento o se reduce la dosis debido a posibles síntomas no deseados. Siempre que sea posible se recomienda una reducción gradual de la dosis en vez de una interrupción abrupta. Si se presentan eventos adversos luego de la disminución de la dosis o una vez que el tratamiento fue interrumpido, deben evaluarse posibles titulaciones de dosis basados en la respuesta clínica del paciente.

Contraindicaciones

Mirtazapina comprimidos están contraidicados en pacientes con conocida hipersensibilidad a la mirtazapina o a los componentes de la formula.
Mirtazapina no debe utilizarse concomitantemente con IMAO (ver interacciones con medicamentos).

Advertencias y precauciones especiales de empleo

Población pediátrica

Eufotina 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.

FARM. MARIA TERESA MANZOLIDO
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA LEGAL

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 concreto al inicio del tratamiento, debe proporcionarse al paciente solamente la menor cantidad de comprimidos de Eufotina, acorde con el tratamiento del paciente, con el fin de reducir el riesgo de sobredosis.

Depresión de la médula ósea

Durante el tratamiento con Eufotina, 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. 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 necesitan 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 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 aclaramiento de mirtazapina disminuyó aproximadamente un 35 % en pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada frente a sujetos con la función hepática normal. La

FARM. MARIA TERESA MANZOLIDO
APOTEX S.A.
DIRECTORA TECNICA
APODERADA LEGAL

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 (aclaramiento de creatinina < 40 ml/min) y grave (aclaramiento de creatinina ≤ 10 ml/min) el aclaramiento 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 (aclaramiento 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 glicemia 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 Eufotina 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 comunicados como de síndrome de abstinencia, debería tenerse en cuenta que pueden estar relacionados con la enfermedad subyacente. Se recomienda dejar el tratamiento con mirtazapina gradualmente.
- debe tenerse cuidado en pacientes con alteraciones de la micción como hipertrofia prostática y en pacientes con glaucoma agudo de ángulo estrecho y presión intraocular elevada (aunque haya pocas probabilidades de problemas con Eufotina ya que tiene una actividad anticolinérgica muy débil).
- acatisia/inquietud psicomotora: 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. Debe tenerse cuidado cuando se prescribe Eufotina a pacientes con enfermedad cardiovascular conocida o con

FARM. MARIA TERESA MANZOLIDO
APOTEX S.A.
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA LEGAL

antecedentes familiares de QT prolongado, y con el uso concomitante de otros medicamentos que prolongen el intervalo QTc.

Hiponatremia

Se ha notificado muy raramente hiponatremia con el uso de mirtazapina, probablemente debida a una secreción inadecuada de hormona antidiurética. Debe tenerse precaución en pacientes de riesgo, como pacientes de edad avanzada o pacientes tratados concomitantemente con medicamentos que se sabe que provocan hiponatremia.

Síndrome serotoninérgico

Interacción con medicamentos serotoninérgicos: 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, mioclono, inestabilidad del sistema nervioso con posibles fluctuaciones rápidas de las constantes 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. Debe interrumpirse el tratamiento con mirtazapina si ocurren tales acontecimientos e iniciarse el 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 en monoterapia.

Pacientes de edad avanzada

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

Lactosa

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, de insuficiencia de lactasa de Lapp o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Interacciones farmacodinámicas

- Mirtazapina no debe administrarse simultáneamente con inhibidores de la MAO ni en las dos semanas posteriores a la suspensión del tratamiento con el inhibidor de la MAO. Por el contrario, deben pasar aproximadamente dos semanas antes de que los pacientes tratados con mirtazapina sean tratados con inhibidores de la MAO.
- 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 sertoninérgico). 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,

FERNANDA TERESA MANZOLIDO
APOTEX S.A.
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA LEGAL

IF-2019-103620546-APN-DGA#ANMAT
IF-2020-00469985-APN-DERM#ANMAT

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 el ratio internacional normalizado (INR) en sujetos tratados con warfarina. Como a una dosis más elevada de mirtazapina no puede excluirse que el efecto sea más pronunciado, se recomienda monitorizar el INR en caso de tratamiento concomitante de warfarina 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 aclaramiento 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 los niveles plasmáticos máximos y la AUC 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 %. Debe tenerse precaución y podría tenerse que disminuir la dosis si se administra mirtazapina con inhibidores potentes de la CYP3A4, inhibidores de la proteasa del HIV, 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

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 en el embarazo, especialmente al final del mismo, puede aumentar 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 puede descartarse teniendo en cuenta su mecanismo de acción (aumento de los niveles de serotonina).

FARM. MARIA TERESA MANZOLIDO
APOTEX S.A.
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA LEGAL

Debe tenerse precaución cuando se prescriba a mujeres embarazadas. Si Eufotina se utiliza hasta el parto, o poco antes, se recomienda la monitorización postnatal 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 Eufotina debe tomarse teniendo en cuenta el beneficio del periodo de lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento con Eufotina para la mujer.

Fertilidad

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

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Eufotina sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es de leve a moderada. Eufotina puede disminuir la concentración y el estado de alerta (especialmente en la fase inicial del tratamiento). Los pacientes deben evitar realizar actividades potencialmente peligrosas que requieran un estado de alerta y concentración, como conducir un vehículo a motor o manejar maquinaria, en cualquier momento cuando se vean afectados.

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 Eufotina.

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

Se han evaluado todos los ensayos clínicos aleatorizados y controlados con placebo (incluyendo indicaciones diferentes de la de episodios de depresión mayor) en cuanto a las reacciones adversas de Mirtazapina. El meta-análisis hace referencia a 20 ensayos clínicos, con una duración programada de tratamiento de hasta 12 semanas, con 1.501 pacientes (134 personas años) que recibieron dosis de mirtazapina de hasta 60 mg y 850 pacientes (79 personas años) que recibieron placebo. Se han excluido las fases de ampliación de estos ensayos clínicos para mantener la posibilidad de comparación con el placebo.

La Tabla 1 muestra 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 "desconocida".

FARM. MARIA TERESA MANZOLIDO
APOTEX S.A.
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA LEGAL

Tabla 1. Reacciones adversas de Mirtazapina

Sistema de Clasificación de Órganos	Muy frecuentes (≥1/10)	Frecuentes (≥1/100 a <1/10)	Poco frecuentes (≥1/1.000 a <1/100)	Raras (≥1/10.000 a <1/1.000)	Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático					• Depresión de la médula ósea (granulocitopenia, agranulocitosis, anemia aplásica y trombocitopenia) • Eosinofilia
Trastornos endocrinos					• Secreción inadecuada de hormona antidiurética • Hiperprolactinemia (y síntomas relacionados como galactorrea y ginecomastia)
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	• Aumento del apetito[1] • Aumento de peso[1]				• Hiponatremia
Trastornos psiquiátricos		• Sueños anormales • Confusión • Ansiedad[2,5] • Insomnio[3,5]	• Pesadillas[2] • Manía • Agitación[2] • Alucinaciones • Inquietud psicomotora (incluyendo acatisia, hipercinesia)	• Agresión	• Ideación suicida[6] • Comportamiento suicida[6] • Sonambulismo
Trastornos del sistema nervioso	• Somnolencia[1,4] • Sedación[1,4] • Cefalea[2]	• Letargia[1] • Mareo • Temblor	• Parestesia[2] • Síndrome de las piernas inquietas • Síncope	• Mioclono	• Convulsiones (ataques) • Síndrome serotoninérgico • Parestesia oral • Disartria
Trastornos vasculares		• Hipotensión ortostática	• Hipotensión[2]		

FARM. MARIA TERESA MANZOLIDO
APOTEX S.A.
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA LEGAL

Trastornos gastrointestinales	•Boca seca	• Náuseas[3] • Diarrea[2] • Vómitos[2] • Estreñimiento[1]	• Hipoestesia oral	• Pancreatitis	• Edema bucal • Salivación aumentada
Trastornos hepatobiliares				• Aumento en las actividades de las transaminasas séricas	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		• Exantema[2]			• Síndrome de Stevens-Johnson • Dermatitis bullosa •Eritema multiforme • Necrolisis epidérmica tóxica
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		• Artralgia • Mialgia • Dolor de espalda[1]			• Rabdomiólisis
Trastornos renales y urinarios					• Retención urinaria
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		• Edema periférico[1] • Fatiga			•Edema generalizado • Edema localizado
Exploraciones complementarias					• Creatina cinasa aumentada

[1] En ensayos clínicos estos acontecimientos ocurrieron estadísticamente con más frecuencia durante el tratamiento con mirtazapina que con placebo.
[2] En ensayos clínicos estos acontecimientos ocurrieron con más frecuencia durante el tratamiento con placebo que con mirtazapina, sin embargo no con mayor frecuencia estadística.
[3] En ensayos clínicos estos acontecimientos ocurrieron estadísticamente con más frecuencia durante el tratamiento con placebo que con mirtazapina.
[4] Nota: En general, la reducción de dosis no produce menor somnolencia/sedación sino que además puede comprometer la eficacia antidepresiva.
[5] En el tratamiento con antidepresivos 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.

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

FARM. MARIA TERESA MANZOLIDO
APOTEX S.A.
DIRECTORA TECNICA
APODERADA LEGAL

Población pediátrica
En ensayos clínicos en niños se observaron frecuentemente las siguientes reacciones adversas: aumento de peso, urticaria e hipertrigliceridemia.

Sobredosis
La experiencia hasta el momento respecto a la sobredosis con Mirtazapina solo, 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 hipotensiones 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 adecuada y de apoyo de las funciones vitales. Debe de realizarse monitorización del ECG. Debe considerarse el uso de carbón activado o el lavado gástrico.
Población pediátrica
En caso de una sobredosis en pediatría, deben tenerse en cuenta las medidas adecuadas que se describen para los adultos.
Tratamiento de la sobredosis: el tratamiento debe consistir en aquellas medidas por lo general adoptadas en el manejo de sobredosis con cualquier antidepresivo.
Asegure un paso de aire, oxigenacion y ventilacion adecuada. Monitorear el ritmo cardiaco y los signos vitales. Tambien se recomienda una contencion general y medidas sintomaticas. No se recomienda inducir el vomito. De ser necesario y si se lleva a cabo inmediatamente despues de la ingesta, o por un cuadro sintomatico del paciente se recomienda el lavado gastrico con tubo orogastrico de calibre largo con un apropiado paso del aire.
Debe administrarse carbon activado. No hay experiencias con el uso de diuresis forzada, dialisis, hemoperfusion o transfusion en el tratamiento de sobredosis con mirtazapina. No se conocen antidotos especificos para la mirtazapina.

Cuando se encuentre con un caso de sobredosis, considere la posibilidad de una ingesta de multiples drogas. El medico debe considerar la posibilidad de contactarse con un centro de control de toxicologia a fin de informacion sobre el tratamiento de cualquier sobredosis.

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

Hospital de Pediatría Dr. Ricardo Gutiérrez: (011) 4-962-6666/2247
Hospital Dr. Alejandro Posadas: (011) 4-654-6648 / 4-658-7777
Optativamente otros Centros de Intoxicaciones.

MODO DE CONSERVACIÓN:
Conservar a temperatura entre 15º y 30º C.

PRESENTACIÓN:
Envases que contienen 10, 30 y 100 comprimidos recubiertos, siendo esta última presentación para uso hospitalario exclusivo.

MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

FARM. MARIA TERESA MANZOLIDO
APOTEX S.A.
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA LEGAL

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

Importado por: APOTEX S.A

Caaguazu 7235, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Directora Técnica: María Teresa Manzolido – Farmacéutica

Fabricado por: Apotex Inc. – 50 STEINWAY BOULEVARD, ONTARIO; CANADA.

Venta bajo receta archivada

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud Y Desarrollo Social

Certificado N° 55.735

Fecha de revisión del último prospecto:

FARM. MARIA TERESA MANZOLIDO
APOTEX S.A.
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA LEGAL

República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2020-00469985-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Viernes 3 de Enero de 2020

Referencia: EX-2019-103320204- APOTEX - Prospectos - Certificado N55735

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 14 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.01.03 11:18:26 -03:00

Maria Carolina Gollan
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.01.03 11:18:13 -03:00