



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

Disposición

Número:

Referencia: EX-2021-95933360-APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2021-95933360-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma MONTE VERDE S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de rótulos, prospecto e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada COMENTER / MIRTAZAPINA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, MIRTAZAPINA 15 mg – 30 mg – 45 mg; aprobado por Certificado N° 49.691.

Que los proyectos presentados se adecuan a la normativa aplicable Ley 16.463, Decreto N° 150/92 y Disposiciones N°: 5904/96 y 2349/97, Circular N° 004/13.

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° 1.490/92 y sus modificatorios.

Por ello;

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

DISPONE:

ARTICULO 1°.- Autorízase a la firma MONTE VERDE S.A., propietaria de la Especialidad Medicinal denominada COMENTER / MIRTAZAPINA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS

RECUBIERTOS, MIRTAZAPINA 15 mg – 30 mg – 45 mg; los nuevos proyectos de rótulos obrantes en los documentos: Rótulo 15 mg: IF-2021-117629925-APN-DERM#ANMAT – Rótulo 30 mg: IF-2021-117629663-APN-DERM#ANMAT – Rótulo 45 mg: IF-2021-117629371-APN-DERM#ANMAT; el nuevo proyecto de prospecto obrante en los documentos: IF-2021-117630195-APN-DERM#ANMAT; y los nuevos proyectos de información para el paciente obrantes en los documentos: IF-2021-117630353-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º.- Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 49.691, cuando el mismo se presente acompañado de la presente disposición.

ARTICULO 3º.- Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente disposición conjuntamente, con los proyectos de rótulos, prospectos e información para el paciente, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de adjuntar al legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EX-2021-95933360-APN-DGA#ANMAT

Jfs

Mbv

Digitally signed by GARAY Valeria Teresa
Date: 2021.12.29 10:50:54 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2021.12.29 10:50:56 -03:00

INFORMACIÓN PARA PACIENTE

COMENTER®
MIRTAZAPINA
15 mg – 30 mg – 45 mg
Comprimidos Recubiertos – Vía Oral

Industria Argentina

Venta Bajo Receta Archivada
Psicotrópicos (Lista IV)

Lea todo el prospecto detenidamente antes de tomar el medicamento.

- Conserve este prospecto ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico.
- Este medicamento se le ha recetado a usted personalmente y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas, ya que puede perjudicarles.
- 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 COMENTER y para qué se utiliza?
- 2- Antes de tomar COMENTER.
- 3- ¿Cómo tomar COMENTER?
- 4- Posibles eventos adversos.
- 5- Conservación del envase.
- 6- Información adicional.

1-¿QUÉ ES COMENTER Y PARA QUÉ SE UTILIZA?

COMENTER contiene mirtazapina. Mirtazapina pertenece al grupo de medicamentos llamados antidepresivos.

COMENTER se utiliza para tratar la depresión en adultos.

Se requieren de 1 a 2 semanas antes de que COMENTER 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 TOMAR COMENTER:

No tome COMENTER:

- Si es alérgico a mirtazapina o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento.
- Si está tomando o ha tomado recientemente (en las dos últimas semanas) medicamentos llamados inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO).

Tenga especial cuidado:

Si se encuentra deprimido puede que a veces tenga ideas de hacerse daño a sí 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:

- previamente ha tenido pensamientos suicidas o de hacerse daño a sí mismo.
- es un adulto joven (menor de 25 años) con trastornos psiquiátricos y/o que ya estaba en tratamiento con un antidepresivo.

Si tiene pensamiento de hacerse daño a sí 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.

Asimismo, tenga especial cuidado con COMENTER e informe a su médico si tiene o ha tenido alguna vez uno de los siguientes trastornos:

- Convulsiones (epilepsia). Si aparecen convulsiones o sus convulsiones son más frecuentes, deje de tomar COMENTER y contacte con su médico inmediatamente.
- Enfermedades del hígado, incluyendo ictericia (coloración amarillenta de la piel y ojos, orina oscura). Si apareciera ictericia, deje de tomar COMENTER y contacte con su médico inmediatamente.
- Enfermedades de los riñones.
- Enfermedad del corazón o presión arterial baja.
- Esquizofrenia. Si los síntomas psicóticos, como los pensamientos

paranoicos, son más frecuentes o graves contacte con su médico inmediatamente.

- Depresión bipolar (se alternan períodos de animación/hiperactividad y períodos de depresión). Si empieza a sentirse animado o sobreexcitado, deje de tomar COMENTER 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 aparecieran signos de infección como fiebre alta inexplicable, dolor de garganta y llagas en la boca deje de tomar COMENTER 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.

Si es una persona mayor podría ser más sensible a los efectos adversos de los medicamentos antidepresivos.

Se han notificado con el uso de COMENTER reacciones cutáneas graves, como síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), necrólisis epidérmica tóxica (NET) y reacción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS). Interrumpa su uso y busque atención médica inmediatamente si nota alguno de los síntomas descritos en “POSIBLES EFECTOS ADVERSOS” en relación con estas reacciones cutáneas graves.

Si ha sufrido alguna vez reacciones cutáneas graves, no debe reiniciarse el tratamiento con COMENTER.

Tenga en cuenta que:

COMENTER 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 COMENTER a pacientes menores de 18 años cuando decida qué es lo más conveniente para el paciente. Si el médico ha prescrito COMENTER 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 COMENTER.

Además, todavía no se conocen los efectos de COMENTER a largo plazo relacionados con el crecimiento, la madurez y el desarrollo del conocimiento y la conducta 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 COMENTER, en comparación con los adultos.

Debe comunicar a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o podría tener que tomar cualquier otro medicamento, incluyendo los adquiridos con o sin receta, suplementos dietarios y productos herbales o naturales.

No debe tomar COMENTER junto con inhibidores de la monoamino oxidasa (inhibidores de la MAO). Asimismo, no tome COMENTER durante las dos semanas después de haber dejado de tomar los inhibidores de la MAO. Si deja de tomar COMENTER, 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).

Especialmente informe a su médico si tomara:

- Antidepresivos como los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRSs), venlafaxina y L-triptófano o triptanos (utilizados para tratar la 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, COMENTER 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.

- Nefazodona (antidepresivo) puede aumentar la cantidad de COMENTER en sangre. Informe a su médico si está tomando este medicamento. Podría ser necesario disminuir la dosis de COMENTER, o aumentarla nuevamente al dejar de tomar nefazodona.
- Medicamentos para la ansiedad o el insomnio como las benzodiazepinas, para la esquizofrenia como la olanzapina, para las alergias como la cetirizina y para el dolor intenso como la morfina, COMENTER puede aumentar la somnolencia causada por estos medicamentos.
- Medicamentos para infecciones bacterianas (como la eritromicina), por hongos (como el ketokonazol) y para el VIH/SIDA (inhibidores de la proteasa del VIH) y medicamentos para la úlcera de estómago (como la cimetidina), pueden aumentar la cantidad de COMENTER en sangre. Informe a su médico si está tomando estos medicamentos. Podría ser necesario disminuir la dosis de COMENTER, o aumentarla nuevamente al dejar de tomar estos medicamentos.
- Medicamentos para la epilepsia como la carbamazepina y la fenitoína y para la tuberculosis como la rifampicina, pueden reducir la cantidad de COMENTER en sangre. Informe a su médico si está tomando estos medicamentos. Podría ser necesario aumentar la dosis de COMENTER, o disminuirla nuevamente al dejar de tomar estos medicamentos.
- Medicamentos para prevenir la coagulación de la sangre como la warfarina. COMENTER 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 antiarrítmicos, ciertos antibióticos y algunos antipsicóticos, pueden predisponer a padecer arritmias si se combinan con COMENTER.

Si bebe alcohol mientras esté en tratamiento con COMENTER puede sentirse somnoliento, por lo que se recomienda no beber nada de alcohol.

Si está embarazada, 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 COMENTER 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 partera y/o médico.

Si está en periodo de lactancia consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar este medicamento.

COMENTER 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 COMENTER 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).

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

3- ¿CÓMO TOMAR COMENTER?

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.

La dosis inicial recomendada es de 15 o 30 mg al día. Su médico puede recomendarle aumentar la 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.

Tome COMENTER a la misma hora cada día.

Es mejor tomar la dosis de COMENTER de una sola vez antes de acostarse.

Sin embargo, su médico puede recomendarle que divida su dosis de COMENTER 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 COMENTER recetada sin masticar, con agua o jugo.
Puede tomar COMENTER con o sin alimentos.

Normalmente COMENTER 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 COMENTER:

- Entre 2 y 4 semanas después de haber empezado a tomar COMENTER, 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 COMENTER hasta que los síntomas de depresión hayan desaparecido durante 4-6 meses.

Si olvidó tomar COMENTER:

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:

- Si ha olvidado la dosis de la mañana, simplemente tómese la junto con la dosis de la noche.
- Si 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.
- Si 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 COMENTER:

Deje de tomar COMENTER 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 COMENTER bruscamente, aun cuando la depresión haya desaparecido. Si deja de tomar COMENTER 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.

Si tomó más COMENTER del que debe.

**ANTE LA EVENTUALIDAD DE UNA SOBREDOSIFICACIÓN,
CONCURRIR AL HOSPITAL MÁS CERCANO O COMUNICARSE
CON LOS CENTROS DE TOXICOLOGÍA:**

HOSPITAL DE PEDIATRÍA RICARDO GUTIERREZ

TELÉFONO: (011) 4962-6666/2247

HOSPITAL A. POSADAS

TELÉFONO: (011) 4654-6648/4658-7777

CENTRO DE ASISTENCIA TOXICOLÓGICA DE LA PLATA

TELÉFONO: (0221) 451-5555

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

4- POSIBLES EFECTOS ADVERSOS:

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

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

- Sentimiento de euforia exagerada (manía).
- Coloración amarilla de los ojos o la piel; puede sugerir alteraciones en el funcionamiento del hígado (ictericia).
- Signos de infección tales como fiebre alta inexplicable y repentina,

dolor de garganta y llagas en la boca. 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:
 - Parches rojos en el tronco, como máculas circunscritas o circulares, a menudo con ampollas en el centro, desprendimiento de la piel, úlceras en la boca, la garganta, la nariz, los genitales y los ojos. Estos eritemas cutáneos graves pueden ir precedidos de fiebre y síntomas gripales (síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica).
 - Eritema generalizado, temperatura corporal elevada y aumento de tamaño de los ganglios linfáticos (síndrome DRESS o síndrome de hipersensibilidad medicamentosa).

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, problemas de memoria, que en la mayoría de los casos se resolvieron cuando se suspendió el tratamiento.

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), presión arterial baja, pesadillas, agitación, alucinaciones, incapacidad para mantenerse quieto.

Raros (pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 pacientes):

Tics o contracciones musculares (mioclonos), 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 creatinina 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), erección dolorosa y prolongada del pene.

En niños y adolescentes también pueden aparecer:

Aumento de peso, urticaria y aumento de triglicéridos en la sangre.

Si considera que alguno de los eventos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en esta información informe a su médico o farmacéutico

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

O puede comunicarse con el Departamento de Farmacovigilancia del laboratorio vía email: fvigilancia@raffo.com.ar, o a través de los teléfonos (011) 4509-7100/7127.

5- CONSERVACIÓN DEL ENVASE:

En su envase original a temperatura ambiente entre 15° y 30° C.

6- INFORMACIÓN ADICIONAL:

Fórmula:

Cada comprimido recubierto de 15 mg contiene:

Mirtazapina	15,000 mg
Almidón pregelatinizado	
Povidona K30	
Croscarmelosa sódica	
Dióxido de silicio coloidal	
Estearato de magnesio	
Cellactosa	
Opadry blanco	
Óxido de hierro rojo	
Óxido de hierro amarillo	

Cada comprimido recubierto de 30 mg contiene:

Mirtazapina	30,000 mg
Almidón pregelatinizado	
Povidona K30	
Croscarmelosa sódica	
Dióxido de silicio coloidal	
Estearato de magnesio	
Cellactosa	
Opadry blanco	
Óxido de hierro rojo	

Cada comprimido recubierto de 45 mg contiene:

Mirtazapina	45,000 mg
Almidón pregelatinizado	
Povidona K30	
Croscarmelosa sódica	
Dióxido de silicio coloidal	
Estearato de magnesio	
Cellactosa	
Opadry blanco	
Óxido de hierro rojo	

Presentaciones:

Envase conteniendo 10, 30 y 100 comprimidos recubiertos de 15 mg.

Envase conteniendo 10, 15, 20, 30 y 60 comprimidos recubiertos de 30 mg.

Envase conteniendo 10, 30 y 100 comprimidos recubiertos de 45 mg.

Puede que algunas de las Presentaciones no estén comercializadas.

**ESTE MEDICAMENTO SOLO DEBE UTILIZARSE BAJO
ESTRICTO CONTROL Y VIGILANCIA MEDICA Y NO PUEDE
REPETIRSE SIN NUEVA RECETA.**

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

**ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL
MINISTERIO DE SALUD.**

CERTIFICADO N°: 49691

LABORATORIO: MONTE VERDE S.A.

DOMICILIO: Ruta Nacional N° 40 s/n° esquina Calle 8, Departamento de Pocito, Provincia de San Juan, República Argentina.

DIRECTORA TÉCNICA: Dra. Marina Lorena Manzur, Farmacéutica.

FECHA DE LA ÚLTIMA REVISIÓN: Septiembre de 2021.



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2021-95933360- MONTE VERDE - inf pacientes - Certificado N49.691

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 12 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2021.12.03 12:14:30 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2021.12.03 12:14:31 -03:00

PROYECTO DE PROSPECTO

COMENTER®
MIRTAZAPINA
15 mg – 30 mg – 45 mg
Comprimidos Recubiertos – Vía Oral

Industria Argentina

Venta Bajo Receta Archivada
Psicotrópicos (Lista IV)

FÓRMULA CUALICUANTITATIVA:

Cada comprimido recubierto de 15 mg contiene:

Mirtazapina	15,000 mg
Almidón pregelatinizado	20,000 mg
Povidona K30	3,500 mg
Croscarmelosa sódica	3,000 mg
Dióxido de silicio coloidal	0,100 mg
Estearato de magnesio	1,000 mg
Cellactosa	107,365 mg
Opadry blanco	4,413 mg
Óxido de hierro rojo	0,035 mg
Óxido de hierro amarillo	0,087 mg

Cada comprimido recubierto de 30 mg contiene:

Mirtazapina	30,000 mg
Almidón pregelatinizado	40,000 mg
Povidona K30	7,000 mg
Croscarmelosa sódica	6,000 mg
Dióxido de silicio coloidal	0,200 mg
Estearato de magnesio	2,000 mg
Cellactosa	214,730 mg
Opadry blanco	8,950 mg
Óxido de hierro rojo	0,120 mg

Cada comprimido recubierto de 45 mg contiene:

Mirtazapina	45,000 mg
Almidón pregelatinizado	60,000 mg
Povidona K30	10,500 mg
Croscarmelosa sódica	9,000 mg

Dióxido de silicio coloidal	0,300 mg
Estearato de magnesio	3,000 mg
Cellactosa	322,095 mg
Opadry blanco	21,000 mg
Óxido de hierro rojo	0,105 mg

ACCIÓN TERAPÉUTICA:

Antidepresivo (otros).

Código ATC: N06AX11

INDICACIONES:

COMENTER está indicado en adultos para el tratamiento de episodios de depresión mayor.

ACCIÓN FARMACOLÓGICA/PROPIEDADES:

Mecanismo de acción:

Mirtazapina es un antagonista central α_2 presináptico, que aumenta la neurotransmisión noradrenérgica y serotoninérgica a nivel central. La intensificación de la neurotransmisión serotoninérgica está mediada específicamente por los receptores 5-HT₁, ya que la mirtazapina bloquea los receptores 5-HT₂ y 5-HT₃. Se cree que ambos enantiómeros de mirtazapina contribuyen a la actividad antidepresiva, el enantiómero S(+) bloqueando los receptores α_2 y 5-HT₂ y el enantiómero R(-) bloqueando los receptores 5-HT₃.

Farmacodinamia:

La actividad antihistamínica H₁ de mirtazapina se asocia a sus propiedades sedantes. Su actividad anticolinérgica es prácticamente nula y a dosis terapéuticas, prácticamente no tiene efectos sobre el sistema cardiovascular.

El efecto de mirtazapina sobre el intervalo QTc se en 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.

FARMACOCINÉTICA:

Absorción:

Después de la administración oral mirtazapina se absorbe bien y rápidamente (biodisponibilidad \approx 50%), alcanzando los niveles plasmáticos máximos después de aproximadamente 2 horas. La ingesta de alimentos no influye en la farmacocinética de mirtazapina.

Distribución:

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

Metabolismo:

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 mirtazapina, mientras que se considera que 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 medias más largas, de hasta 65 horas, así como vidas medias 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:

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

FARMACOCINÉTICA EN POBLACIONES ESPECIALES:

El aclaramiento 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.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN:

Posología:

La dosis eficaz diaria que se utiliza generalmente es de entre 15 y 45 mg. La dosis de inicio es de 15 o 30 mg.

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.

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 discontinuar el tratamiento con mirtazapina gradualmente para evitar un síndrome de abstinencia.

Poblaciones especiales:

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

Insuficiencia hepática:

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

Población pediátrica:

COMENTER no se debe utilizar en niños y adolescentes menores de 18 años ya que no se demostró la eficacia en estudios a corto plazo y por motivos de seguridad.

Forma de administración:

Mirtazapina tiene una vida media de eliminación de 20-40 horas, por lo que COMENTER puede administrarse una vez al día.

Debe tomarse preferiblemente una dosis única por la noche antes de acostarse.

COMENTER también puede administrarse repartido 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 algún líquido, y tragarse sin masticar.

CONTRAINDICACIONES:

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.
- El uso concomitante con inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO).

ADVERTENCIAS:***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 metaanálisis de ensayos clínicos controlados con placebo de fármacos 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 sólo una cantidad limitada de comprimidos recubiertos de mirtazapina, acorde al 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 estuvieron 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 administrarse 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: El aclaramiento de mirtazapina disminuye y la concentración plasmática promedio aumenta en pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada frente a sujetos con la función hepática normal.
- Insuficiencia renal: En pacientes con insuficiencia renal moderada

(aclaramiento de creatinina < 40 ml/min) y grave (aclaramiento de creatinina \leq 10 ml/min) el aclaramiento de mirtazapina disminuye y la concentración plasmática promedio aumenta frente a sujetos normales. No se encontraron diferencias significativas en pacientes con insuficiencia renal leve (aclaramiento de creatinina < 80 ml/min).

- Enfermedades cardíacas (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 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 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 mirtazapina 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 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, se suspenderá inmediatamente el tratamiento con mirtazapina.

Si el paciente ha experimentado una de estas reacciones con el uso de mirtazapina, no deberá reanudarse el tratamiento en ningún momento en este paciente.

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:

Puede aparecer un síndrome serotoninérgico cuando se dan inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) en asociación con otros fármacos 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 como monoterapia.

PRECAUCIONES:

Uso en niños y adolescentes menores de 18 años:

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.

Pacientes de edad avanzada:

Los pacientes de edad avanzada son frecuentemente más sensibles, especialmente a los efectos adversos de los antidepresivos. En los estudios con mirtazapina no se han notificado efectos adversos 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 (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o malabsorción de glucosa o

galactosa no deben tomar este medicamento.

INTERACCIONES:

Los estudios de interacciones se han realizado sólo en adultos.

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 ISRS, la administración en combinación con otros principios activos serotoninérgicos (L-triptófano, triptanos, tramadol, linezolid, ISRS, venlafaxina, litio, y los preparados a base de Hierba de San Juan – *Hypericum perforatum*) puede conducir a efectos asociados a serotonina (síndrome serotoninérgico). 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 los antipsicóticos, 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 causa un reducido, pero estadísticamente significativo, incremento en la razón internacional normalizada (RIN) 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 RIN 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, antiarrítmicos, algunos antipsicóticos y antibióticos).

Interacciones farmacocinéticas:

Carbamazepina y fenitoína, inductores de la CYP3A4, aumentan aproximadamente dos veces el aclaramiento de mirtazapina, lo que resulta 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 CYP3A4, aumenta los niveles plasmáticos máximos y el AUC de mirtazapina aproximadamente en un 40% y 50%, respectivamente.

Si se administra cimetidina (inhibidor débil de 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 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.

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.

Estudios epidemiológicos sugieren que el uso de ISRS durante el embarazo, en particular durante la etapa final del mismo, puede incrementar el riesgo de hipertensión pulmonar persistente neonatal (HPPN). A pesar de que no hay estudios en los que se haya estudiado asociación de HPPN con el tratamiento con mirtazapina, este riesgo potencial no puede descartarse teniendo en cuenta el mecanismo de acción (aumento de los niveles de serotonina).

Debe tenerse precaución cuando se prescriba mirtazapina a mujeres embarazadas. Si 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 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.

FERTILIDAD:

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

EFFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD PARA CONDUCIR Y UTILIZAR MÁQUINAS:

La influencia de mirtazapina sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es de leve a moderada.

Mirtazapina 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 mirtazapina.

Las reacciones adversas notificadas con una frecuencia mayor al 5% en estudios clínicos publicados de pacientes tratados con mirtazapina son: somnolencia, sedación, boca seca, aumento de peso, aumento del apetito, mareos y fatiga.

Se han notificado reacciones adversas cutáneas graves (RACG), como síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), necrólisis epidérmica tóxica (NET), reacción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS),

dermatitis ampollosa y eritema multiforme en asociación con el tratamiento con mirtazapina.

La Tabla 1 muestra 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 publicados, así como las reacciones adversas de notificaciones espontáneas.

Las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad y su frecuencia se define de la siguiente manera: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); y raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$). La frecuencia de las reacciones adversas de notificaciones espontáneas se ha clasificado como “no conocida”.

Tabla 1: Reacciones adversas de mirtazapina.

Sistema orgánico	Frecuencia	Reacciones adversas
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	No conocida	Depresión de la médula ósea (granulocitopenia, agranulocitosis, anemia aplásica y trombocitopenia) Eosinofilia
Trastornos endocrinos	No conocida	Secreción inadecuada de hormona antidiurética. Hiperprolactinemia (y síntomas relacionados como galactorrea y ginecomastia)
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Muy frecuentes	Aumento del apetito Aumento de peso
	No conocida	Hiponatremia.
Trastornos psiquiátricos	Frecuentes	Sueños anormales Confusión Ansiedad ² Insomnio ⁵
	Poco frecuentes	Pesadillas Manía. Agitación Alucinaciones. Inquietud psicomotora (incluyendo acatisia, hipercinesia)
	Raras	Agresión
	No conocida	Ideación suicida ³ Comportamiento suicida ³ Sonambulismo
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuentes	Somnolencia ¹ Sedación ¹

		Cefalea
	Frecuentes	Letargia Mareo Temblor Amnesia ⁴
	Poco frecuentes	Parestesia Síndrome de las piernas inquietas. Síncope
	Raras	Mioclono
	No conocida	Convulsiones (ataques) Síndrome serotoninérgico Parestesia oral Disartria
Trastornos vasculares	Frecuentes	Hipotensión ortostática
	Poco frecuentes	Hipotensión
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes	Boca seca
	Frecuentes	Náuseas Diarrea Vómitos Constipación
	Poco frecuentes	Hipoestesia oral
	Raras	Pancreatitis
	No conocida	Edema bucal. Aumento de la salivación
Trastornos hepatobiliares	Raras	Aumento de transaminasas.
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo	Frecuentes	Exantema
	No conocida	Síndrome de Stevens-Johnson Dermatitis bullosa Eritema multiforme Necrólisis epidérmica tóxica Reacción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Frecuentes	Artralgia Mialgia Dolor de espalda
	No conocida	Rabdomiólisis
Trastornos renales y urinarios	No conocida	Retención urinaria
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	No conocida	Priapismo
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Frecuentes	Edema periférico Fatiga
	No conocida	Edema generalizado Edema localizado
Exploraciones complementarias	No conocida	Creatina cinasa aumentada

¹ En general, la reducción de dosis no produce menor somnolencia/sedación, sino que además puede comprometer la eficacia antidepressiva.

² 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.

³ Se han notificado casos de ideación suicida y comportamiento suicida durante la terapia con mirtazapina inmediatamente después de interrumpir el tratamiento.

⁴ En la mayoría de los casos los pacientes se recuperaron tras la retirada del medicamento.

En las pruebas de laboratorio realizadas en ensayos clínicos, se han observado aumentos pasajeros de transaminasas y gamma-glutamilttransferasa.

En estudios con niños se observaron frecuentemente aumento de peso, urticaria e hipertrigliceridemia.

Notificación de sospechas de reacciones adversas:

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Departamento de Farmacovigilancia del laboratorio vía email: fvigilancia@raffo.com.ar o a través de los teléfonos (011) 4509-7100/7127, y/o del Sistema Nacional de Farmacovigilancia al siguiente link:

http://sistemas.anmat.gov.ar/aplicaciones_net/applications/fvg_eventos_adversos_nuevo/index.html

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.

En caso de una ingesta accidental/sobredosis en pediatría, deben tenerse en cuenta las medidas adecuadas que se describen para los adultos.

ANTE LA EVENTUALIDAD DE UNA SOBREDOSIFICACIÓN, CONCURRIR AL HOSPITAL MÁS CERCANO O COMUNICARSE

CON LOS CENTROS DE TOXICOLOGÍA:

HOSPITAL DE PEDIATRÍA RICARDO GUTIERREZ

TELÉFONO: (011) 4962-6666/2247

HOSPITAL A. POSADAS

TELÉFONO: (011) 4654-6648/4658-7777

CENTRO DE ASISTENCIA TOXICOLÓGICA DE LA PLATA

TELÉFONO: (0221) 451-5555

CONSERVACIÓN:

En su envase original a temperatura ambiente entre 15° y 30° C.

PRESENTACIONES:

Envase conteniendo 10, 30 y 100 comprimidos recubiertos de 15 mg.

Envase conteniendo 10, 15, 20, 30 y 60 comprimidos recubiertos de 30 mg.

Envase conteniendo 10, 30 y 100 comprimidos recubiertos de 45 mg.

Puede que algunas de las Presentaciones no estén comercializadas.

**ESTE MEDICAMENTO SOLO DEBE UTILIZARSE BAJO
ESTRICTO CONTROL Y VIGILANCIA MEDICA Y NO PUEDE
REPETIRSE SIN NUEVA RECETA.**

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

**ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL
MINISTERIO DE SALUD.**

CERTIFICADO N°: 49691

LABORATORIO: MONTE VERDE S.A.

**DOMICILIO: Ruta Nacional N° 40 s/n° esquina Calle 8, Departamento de
Pocito, Provincia de San Juan, República Argentina.**

DIRECTORA TÉCNICA: Dra. Marina Lorena Manzur, Farmacéutica.

FECHA DE LA ÚLTIMA REVISIÓN: Septiembre de 2021.



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2021-95933360- MONTE VERDE - prospectos - Certificado N49.691

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 16 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2021.12.03 12:14:17 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2021.12.03 12:14:18 -03:00

PROYECTO DE RÓTULO PRIMARIO

**COMENTER®
MIRTAZAPINA
15 mg
Comprimidos Recubiertos**

FECHA DE VENCIMIENTO:

NÚMERO DE LOTE:



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2021-95933360- MONTE VERDE -rotulo primario 15 mg - Certificado N49.691

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2021.12.03 12:13:58 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2021.12.03 12:13:59 -03:00

PROYECTO DE RÓTULO PRIMARIO

**COMENTER®
MIRTAZAPINA
30 mg
Comprimidos Recubiertos**

FECHA DE VENCIMIENTO:

NÚMERO DE LOTE:



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2021-95933360- MONTE VERDE -rotulo primario 30 mg - Certificado N49.691

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2021.12.03 12:13:42 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2021.12.03 12:13:43 -03:00

PROYECTO DE RÓTULO PRIMARIO

**COMENTER®
MIRTAZAPINA
45 mg
Comprimidos Recubiertos**

FECHA DE VENCIMIENTO:

NÚMERO DE LOTE:



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2021-95933360- MONTE VERDE -rotulo primario 45 mg - Certificado N49.691

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2021.12.03 12:13:22 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2021.12.03 12:13:22 -03:00