



Ministerio de Salud
*Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos.
A.N.M.A.T.*

DISPOSICIÓN Nº 1453

BUENOS AIRES, 06 MAR 2013

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-022071-07-4 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones LABORATORIO VANNIER S.A. solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de esta Administración Nacional, de una nueva especialidad medicinal, la que será elaborada en la República Argentina.

Que de la misma existe por lo menos un producto similar registrado y comercializado en la República Argentina.

Que las actividades de elaboración y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas por la Ley 16.463 y los Decretos 9.763/64, 1.890/92, y 150/92 (T.O. Decreto 177/93), y normas complementarias.

Que la solicitud presentada encuadra en el Art. 3º del Decreto 150/92 (T.O. Decreto 177/93).

5.



DISPOSICIÓN Nº **1 4 5 3**

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos.
A.N.M.A.T.

Que consta la evaluación técnica producida por el Departamento de Registro.

Que consta la evaluación técnica producida por el Instituto Nacional de Medicamentos, en la que informa que el producto estudiado reúne los requisitos técnicos que contempla la norma legal vigente, y que los establecimientos declarados demuestran aptitud para la elaboración y el control de calidad del producto cuya inscripción en el Registro se solicita.

Que consta la evaluación técnica producida por la Dirección de Evaluación de Medicamentos, en la que informa que la indicación, posología, vía de administración, condición de venta, y los proyectos de rótulos y de prospectos se consideran aceptables y reúnen los requisitos que contempla la norma legal vigente.

Que los datos identificatorios característicos a ser transcritos en los proyectos de la Disposición Autorizante y del Certificado correspondiente, han sido convalidados por las áreas técnicas precedentemente citadas.

Que la Dirección de Asuntos Jurídicos de esta Administración Nacional, dictamina que se ha dado cumplimiento a los requisitos legales y formales que contempla la normativa vigente en la materia.

Que corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal objeto de la solicitud.



DISPOSICIÓN Nº **1 4 5 3**

Ministerio de Salud
*Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos.*
A.N.M.A.T.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos 1490/92 y 425/10.

Por ello;

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

DISPONE:

ARTICULO 1º- Autorízase la inscripción en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales (REM) de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica de la especialidad medicinal de nombre comercial MIRTAZAPINA VANNIER y nombre/s genérico/s MIRTAZAPINA, la que será elaborada en la República Argentina, de acuerdo a lo solicitado, en el tipo de Trámite Nº 1.2.1, por LABORATORIO VANNIER S.A., con los Datos Identificatorios Característicos que figuran como Anexo I de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 2º - Autorízanse los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s figurando como Anexo II de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 3º - Extiéndese, sobre la base de lo dispuesto en los Artículos precedentes, el Certificado de Inscripción en el REM, figurando como Anexo III de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

9/5



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos.
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN Nº **1 4 5 3'**

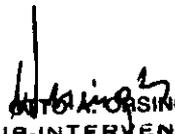
ARTICULO 4º - En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda: ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD CERTIFICADO Nº , con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

ARTICULO 5º- Con carácter previo a la comercialización del producto cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular del mismo deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración o importación del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción y de control correspondiente.

ARTICULO 6º - La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 3º será por cinco (5) años, a partir de la fecha impresa en el mismo.

ARTICULO 7º - Regístrese. Inscribáse en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales al nuevo producto. Por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente Disposición, conjuntamente con sus Anexos I, II y III. Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente; cumplido, archívese.

EXPEDIENTE Nº:1-0047-0000-022071-07-4


DR. ANITA K. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN Nº: **1 4 5 3**



Ministerio de Salud
*Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos.
A.N.M.A.T.*

ANEXO I

DATOS IDENTIFICATORIOS CARACTERÍSTICOS DE LA ESPECIALIDAD
MEDICINAL INSCRIPTA EN EL REM MEDIANTE DISPOSICIÓN ANMAT N°: **1 4 5 3**

Nombre comercial: MIRTAZAPINA VANNIER.

Nombre/s genérico/s: MIRTAZAPINA.

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: BENITO QUINQUELA MARTÍN 2228, CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS AIRES (LABORATORIO VANNIER SA).

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se detallan a continuación:

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS.

Nombre Comercial: MIRTAZAPINA VANNIER.

Clasificación ATC: NO6A.

Indicación/es autorizada/s: INDICADO PARA EL TRATAMIENTO DEL TRASTORNO DEPRESIVO MAYOR (DSM IV).

Concentración/es: 30.00 MG de MIRTAZAPINA.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

5,
gH



Ministerio de Salud

Secretaría de Políticas,

Regulación e Institutos.

A.N.M.A.T.

Genérico/s: MIRTAZAPINA 30.00 MG.

Excipientes: HIDROXIPROPILCELULOSA 18.00 MG, LACTOSA MONOHIDRATO 163.66 MG, OXIDO DE HIERRO AMARILLO 0.20 MG, ALMIDON GLICOLATO DE SODIO 15.00 MG, ESTEARATO DE SODIO 3.00 MG, ALMIDON DE MAIZ 70.14 MG.

Origen del producto: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO.

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: BLISTER AL/PVC + ACLAR ANACTINICO.

Presentación: 10, 20, 30, 40, 50, 60, 100, 200, 250, 500, 1000 Y 120 COMPRIMIDOS, SIENDO LAS ULTIMAS SEIS DE USO HOSPITALARIO.

Contenido por unidad de venta: 10, 20, 30, 40, 50, 60, 100, 200, 250, 500, 1000 Y 120 COMPRIMIDOS, SIENDO LAS ULTIMAS SEIS DE USO HOSPITALARIO.

Período de vida útil: 24 MESES.

Forma de conservación: CONSERVAR AL ABRIGO DE LA LUZ Y LA HUMEDAD; HASTA: 30 °C.

Condición de expendio: VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA (LISTA IV).

DISPOSICIÓN N°: **1 4 5 3**

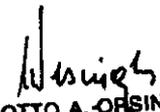
Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos.
A.N.M.A.T.

ANEXO II

TEXTO DEL/LOS RÓTULO/S Y PROSPECTO/S AUTORIZADO/S
DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL INSCRIPTA EN EL REM MEDIANTE
DISPOSICIÓN ANMAT N° **1453**


Dr. OTTO A. OPSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

1 4 5 3



PROYECTO DE RÓTULO Y ETIQUETA

MIRTAZAPINA VANNIER

MIRTAZAPINA 30 mg

Comprimidos

Venta bajo receta archivada (Lista IV)

Industria Argentina

Contenido: envase conteniendo 10 comprimidos.

Composición:

Cada comprimido contiene:

Mirtazapina	30,00 mg
Lactosa monohidrato	163,66 mg
Almidón de maíz	70,14 mg
Hidroxipropilcelulosa	18,00 mg
Almidón glicolato de sodio	15,00 mg
Estearato de Magnesio	3,00 mg
Oxido de hierro amarillo	0,20 mg

Posología: ver prospecto adjunto.

Lote:

Fecha de vencimiento:

Conservación: conservar a temperatura ambiente menor a los 30° C, al abrigo de la luz y la humedad.

**ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO
PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN
NUEVA RECETA MÉDICA
MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

Dirección Técnica: Nancy Ruiz - Farmacéutica.

Elaborado por: Laboratorio Vannier S. A. Laboratorio de Especialidades Medicinales.

Planta Industrial y Administración: Benito Quinquela Martín 2228, (1296) Buenos Aires.

Teléfono: 4303-4114/4366 - **Fax:** 4303-4365

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°

Nota: El mismo rótulo se realizará para envases conteniendo en envases conteniendo 20, 30, 40, 50, 60, 100, 120, 200, 250, 500 y 1000 comprimidos, los 6 últimos para uso hospitalario..



Nancy Ruiz
Directora Técnica
M.P. 9859
VANNIER S.A.

Laboratorio de Especialidades Medicinales

1453



PROYECTO DE PROSPECTO:

**MIRTAZAPINA VANNIER
MIRTAZAPINA 30 mg
Comprimidos**

Venta bajo receta archivada (Lista IV)

Industria Argentina

Composición:

Cada comprimido contiene:

Mirtazapina	30,00 mg
Lactosa monohidrato	163,66 mg
Almidón de maíz	70,14 mg
Hidroxipropilcelulosa	18,00 mg
Almidón glicolato de sodio	15,00 mg
Estearato de Magnesio	3,00 mg
Oxido de hierro amarillo	0,20 mg

ACCIÓN TERAPÉUTICA:

Agente antidepresivo tetracíclico.
Código ATC: N06AX11

INDICACIONES:

Mirtazapina Vannier está indicado para el tratamiento del trastorno depresivo mayor (DSM IV).

FARMACODINAMIA:

El mecanismo de acción de la Mirtazapina, como otras drogas efectivas en el tratamiento del trastorno depresivo mayor, se desconoce.

La evidencia resultante de los estudios preclínicos sugiere que la Mirtazapina aumenta la actividad noradrenérgica y serotoninérgica. Estos estudios han mostrado que la Mirtazapina actúa como un antagonista en los autoreceptores y heteroreceptores inhibidores presinápticos α_2 -adrenérgicos, una acción que es postulada como resultado de un incremento de la actividad central noradrenérgica y serotoninérgica.

La Mirtazapina es un potente antagonista de los receptores 5-HT₂ y 5-HT₃. No posee una afinidad significativa por los receptores 5-HT_{1A} y 5-HT_{1B}.

Es un potente antagonista de los receptores de la histamina H₁, una propiedad que puede explicar sus importantes efectos sedativos.

Es un moderado antagonista α_1 -adrenérgicos periférico, una propiedad que puede explicar la ocasional hipotensión ortostática asociada a su uso.

Es un moderado antagonista de los receptores muscarínicos, una propiedad que puede explicar la relativa baja incidencia de las reacciones adversas anticolinérgicas asociadas con su uso.

FARMACOCINÉTICA:



Nancy Ruiz
Directora Técnica
M.P. 9859
VANNIER S.A.

Laboratorio de Especialidades Medicinales



Los comprimidos de Mirtazapina son rápida y completamente absorbidos luego de la administración oral con una vida media de 20 a 40 horas. Las concentraciones plasmáticas máximas son alcanzadas alrededor de las 2 horas de la administración oral. La presencia de alimento en el estómago posee un efecto mínimo en el grado y extensión de la absorción, por lo cual no se requiere un ajuste de la dosis.

La Mirtazapina es altamente metabolizada después de la administración oral. Las principales vías de biotransformación son la demetilación y la hidroxilación seguidas por la conjugación glucurónida. Datos de ensayos in Vitro en microsomas de hígado humano indican que la citocromo 2D6 y 1A2 están involucrados en la formación del metabolito 8-hidroxi, mientras que la citocromo 3A es considerada la responsable de la formación del N-desmetil y N-óxido metabolito. La Mirtazapina posee una biodisponibilidad absoluta del 50 %.

Es eliminada fundamentalmente por vía urinaria (75 %) y en las heces (15 %). Diversos metabolitos no conjugados poseen actividad farmacológica pero se presentan en plasma en niveles bajos. El (-) enantiómero presenta una vida media de eliminación que es aproximadamente el doble que el del (+) enantiómero y, por lo tanto, alcanza niveles plasmáticos aproximadamente de 3 veces más que el (+) enantiómero.

Los niveles plasmáticos son lineales en relación al rango de dosis de 15 a 80 mg. La vida media de eliminación luego de la administración oral va desde 20 a 40 horas dependiendo del género y edad de los pacientes, donde las mujeres de todas las edad exhiben vidas medias de eliminación más prolongadas (promedio de 37 horas en mujeres versus 26 horas los hombres). Los niveles plasmáticos en el estado de equilibrio son alcanzados alrededor de los 5 días, con una acumulación cercana al 50 % (promedio de acumulación = 1,5).

La Mirtazapina se une aproximadamente 85 % a las proteínas plasmáticas en el rango de concentración de 0,01 a 10 mcg/mL.

Poblaciones especiales:

Geriatría: tras la administración oral de Mirtazapina comprimidos 20 mg/día durante 7 días a individuos de edades que iban desde los 25 a los 74 años, el clearance oral de la Mirtazapina era menor en los pacientes mayores en comparación con los más jóvenes. Las diferencias fueron más notorias en los hombres, con un clearance 40 % menor en los hombres de edad avanzada comparado con los hombres jóvenes y sólo 10 % en las mujeres de edad avanzada en comparación con las más jóvenes.

Pediatría: no ha sido demostrada la seguridad y eficacia de esta medicación en esta población.

Género: la vida media de eliminación de la Mirtazapina luego de la administración oral varía en un rango aproximado de 20 a 40 horas en los diferentes grupos etarios y géneros. Siendo que en las mujeres se exhibe unas vidas medias de eliminación significativamente más prolongadas que en los hombres (Ver FARMACOCINÉTICA).

Insuficiencia renal: la eliminación de la Mirtazapina se correlaciona con el clearance de creatinina. El clearance total sistémico se reduce aproximadamente 30 % en los casos de insuficiencia renal moderada (Clcr = 36 ml/min/1,73 m²) y 50 % en los casos de insuficiencia renal severa (Clcr = < 10 ml/min/1,73m²) comparado con los individuos normales. La Mirtazapina debe ser administrada con precaución en los pacientes con insuficiencia renal.

Insuficiencia hepática: tras la administración de una dosis oral única de 15 mg de Mirtazapina, el clearance oral disminuyó aproximadamente 30 % en los pacientes con insuficiencia hepática en relación con los individuos con función hepática normal. La Mirtazapina debe ser administrada con precaución en los pacientes con insuficiencia hepática.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN:

Tratamiento Inicial: la dosis inicial recomendada de Mirtazapina es de 15mg/día, administrado en dosis única, preferentemente por la noche antes de dormir. Estudios clínicos controlados efectuados para establecer la eficacia antidepressiva de la Mirtazapina demostraron que la dosis efectiva se encuentra entre 15mg/día y 45mg/día. Si bien la relación entre dosis y respuesta antidepressiva no ha sido explorada adecuadamente, los pacientes que no responden a una dosis inicial de 15mg pueden beneficiarse con un aumento de dosis hasta 45mg/día. Mirtazapina Vannier tiene una vida media de eliminación de aproximadamente 20 a 40 horas; por lo tanto, los ajustes de dosis no deben realizarse a intervalos menores de 1 a 2 semanas a fin de permitir contar con tiempo suficiente para evaluar la respuesta terapéutica a una dosis dada.

Ancianos y pacientes con deterioro de las funciones renal o hepática: el clearance de la Mirtazapina está reducido en los pacientes ancianos y con deterioro hepático o renal de moderado a severo. Consecuentemente, el médico debe estar consciente de que los niveles plasmáticos de la Mirtazapina pueden estar aumentados en estos grupos de pacientes.

Tratamiento de mantenimiento: es generalmente aceptado que los episodios de depresión aguda requieren varios meses o más de terapia farmacológica sostenida más allá de la respuesta del episodio agudo. Evaluaciones sistemáticas de la Mirtazapina comprimidos han demostrado que su eficacia en el trastorno depresivo mayor es sostenida por períodos de hasta 40 semanas luego de 8 a 12 semanas de tratamiento a dosis iniciales de 15 a 45 mg/día. En base a esta limitada información, se desconoce si la dosis de mantenimiento de Mirtazapina es idéntica a la dosis que requiere el tratamiento inicial. Los pacientes deben ser reevaluados en forma periódica para determinar la dosis de mantenimiento y el tratamiento adecuado.

Cambio de tratamiento de un paciente de un IMAO a Mirtazapina o viceversa en el tratamiento de trastornos psiquiátricos: Debe dejarse un intervalo de al menos 14 días entre un tratamiento y otro. Ver CONTRAINDICACIONES.

Uso de la Mirtazapina con otros IMAOs como Linezolid o Azul de metileno: no iniciar el tratamiento con Mirtazapina en pacientes tratados con Linezolid o Azul de metileno intravenoso debido al aumento del riesgo de desarrollar síndrome serotoninérgico. En los pacientes que requieran tratamientos más urgentes de una condición psiquiátrica, otras intervenciones, incluso la hospitalización, deben ser consideradas (ver CONTRAINDICACIONES).

Suspensión del tratamiento con Mirtazapina: se han informado síntomas asociados a la suspensión o reducción de la dosis de Mirtazapina. Los pacientes deben ser monitoreados por estos u otros síntomas cuando se



suspende el tratamiento o se reduce la dosis. Una reducción gradual de la dosis en varias semanas es lo indicado en lugar de una suspensión abrupta del tratamiento, siempre que esto sea posible. La reducción de la dosis debe manejarse en forma individualizada en caso que el paciente presente síntomas intolerables durante la reducción gradual de la dosis.

CONTRAINDICACIONES:

Hipersensibilidad: está contraindicado en pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a la Mirtazapina u otro componente de la formulación.

Inhibidores de la monoamino oxidasa (IMAOs): está contraindicado en uso de IMAOs en forma concomitante con la Mirtazapina debido al aumento del riesgo de síndrome serotoninérgico. No debe administrarse IMAOs o Mirtazapina sin dejar un período de al menos 14 días entre una medicación y la otra (Ver ADVERTENCIAS y PRECAUCIONES).

Está contraindicado el tratamiento con Mirtazapina en pacientes tratados con IMAOs como la linezolida o azul de metileno intravenoso debido al aumento del riesgo de síndrome serotoninérgico

ADVERTENCIAS:

Tendencia suicida y Antidepresivos:

Se observó que los antidepresivos aumentan el riesgo en comparación, con los pacientes que han recibido placebo, de la ideación y comportamiento suicida en niños, adolescentes y adultos jóvenes en estudios de corto plazo en pacientes con trastorno depresivo mayor (MDD) y otros trastornos psiquiátricos. Quien considere el uso de Mirtazapina comprimidos u otro antidepresivo en niños, adolescentes o adultos jóvenes debe evaluar el riesgo y la necesidad clínica. Estudios de corto plazo no han mostrado un incremento en el riesgo suicida con antidepresivos en comparación con el grupo placebo en adultos mayores a 24 años; hubo una reducción en el riesgo con antidepresivos en comparación con el grupo placebo en adultos de 65 años o mayores. La depresión y ciertos trastornos psiquiátricos están asociados con incrementos del riesgo suicida.

Los pacientes de cualquier edad, que inicien un tratamiento con antidepresivos deben ser monitoreados en forma adecuada y de cerca para detectar empeoramiento de su condición, ideación suicida o cambios inusuales en su comportamiento.

La Mirtazapina no está indicada en pediatría.

Ver ADVERTENCIAS y PRECAUCIONES.

Chequeo de pacientes por Trastorno bipolar: un episodio depresivo mayor puede ser la presentación inicial de un trastorno bipolar. Generalmente, se cree (aunque no se ha establecido en los estudios clínicos realizados) que el tratamiento de este episodio con un antidepresivo solamente puede incrementar la probabilidad de precipitación de un episodio maniaco mixto en pacientes con riesgo de trastorno bipolar. Previo a la administración de la Mirtazapina debe realizarse una cuidadosa evaluación que ayude a determinar si existe riesgo de Trastorno bipolar dado que esta medicación no está indicada para el tratamiento de esta patología.



Nancy Ruiz
Directora Técnica
M. C. 8869
VANUET S. A.

Localización de Especialidades Medicinales



Agranulocitosis: En estudios clínicos premarketing 2 (1 caso con síndrome de Sjögren) casos en 2796 pacientes tratados con Mirtazapina desarrollaron agranulocitosis (recuento absoluto de neutrófilos $< 500/\text{mm}^3$ con síntomas y signos asociados, por ej. fiebre, infección, etc) y un tercer caso, un paciente que ha desarrollado neutropenia severa (recuento absoluto de neutrófilos $< 500/\text{mm}^3$ sin síntomas asociados). Para estos tres pacientes, el inicio de la neutropenia severa fue detectado en los días 61, 9 y 14 de tratamiento, respectivamente. Los 3 pacientes se han recuperado luego de la suspensión del tratamiento. Estos 3 casos arrojaron una incidencia cruda de neutropenia severa (con o sin infección asociada) de aproximadamente 1,1 por mil pacientes expuestos, con un amplio intervalo de confianza del 95 %, por ej. 2,2 casos cada 10.000 a 3,1 casos cada 1.000. Si un paciente desarrolla dolor de garganta, fiebre, estomatitis, u otros signos de infección, con un recuento bajo de glóbulos bajos, el tratamiento con Mirtazapina debe ser discontinuado y los pacientes monitoreados cuidadosamente.

Síndrome serotoninérgico: el desarrollo de un síndrome serotoninérgico, potencialmente fatal, ha sido informado con inhibidores de la recaptación de serotonina y , incluyendo Mirtazapina, sola pero particularmente con el uso concomitante con otras drogas serotoninérgicas (Incluyendo triptanos, antidepresivos tricíclicos, fentanilo, litio, tramadol, triptófano, buspirona y hierba de San Juan), y otras drogas que impidan el metabolismo de la serotonina (en particular, IMAOs, ambos indicados para el tratamiento de trastornos psiquiátricos y además otros, como linezolid y azul de metileno intravenoso).

Los síntomas del síndrome serotoninérgico incluyen cambios del estado mental (por ej. agitación, alucinaciones, delirio y coma), inestabilidad autonómica (por ej. taquicardia, labilidad de la presión sanguínea, mareos, diaforesis, rubor, hipertermia), síntomas neuromuscular (por ej. temblor, rigidez, mioclonos, hiperreflexia, incoordinación), convulsiones y/o síntomas gastrointestinales (por ej. náuseas, vómitos, diarrea). Los pacientes deben ser monitoreados ante un síndrome serotoninérgico emergente.

Está contraindicado el tratamiento de trastornos psiquiátricos con Mirtazapina concomitantemente con IMAOs.

Si el uso concomitante de Mirtazapina con otras drogas serotoninérgicas, incluyendo triptanos, antidepresivos tricíclicos, fentanilo, litio, buspirona, triptófano y hierba de San Juan, es clínicamente garantizado, deber estar alerta de un potencial incremento del riesgo de síndrome serotoninérgico, particularmente al inicio del tratamiento o cuando se establece un incremento de la dosis.

Ante la aparición de los eventos mencionados, el tratamiento con Mirtazapina debe suspenderse e iniciarse los tratamientos de sostén correspondientes.

PRECAUCIONES:

Generales:

Síntomas de suspensión del tratamiento: han sido informados síntomas relacionados a la suspensión del tratamiento con Mirtazapina, particularmente, cuando esta suspensión es abrupta, que incluyen aunque no se limitan a: mareos, trastornos del sueño, trastornos sensoriales (incluido parestesia y sensaciones de electroshock), agitación, ansiedad, fatiga, confusión, cefalea, temblor, náuseas, vómitos y sudoración, u otros síntomas que pueden tener



significancia clínica. La mayoría de los casos reportados fueron leves y limitados. De todos modos, debe considerarse que algunos de estos síntomas pueden estar relacionados a una patología subyacente.

Acatisia / Inquietud psicomotora: el uso de antidepresivos ha sido en raras ocasiones relacionado con el desarrollo de acatisia, caracterizada por un discomfort subjetivo o una inquietud y necesidad de movimiento, comúnmente acompañada por una incapacidad para sentarse o mantenerse de pie. Es más probable que esto ocurra durante las primeras semanas de tratamiento. En los pacientes que desarrollen estos síntomas, un incremento de la dosis puede ser perjudicial.

Hiponatremia: casos aislados de hiponatremia han sido reportados con el uso de Mirtazapina. Debe administrarse con precaución en pacientes de riesgo, como los de edad avanzada o tratados en forma concomitante con medicación que produzca hiponatremia.

Somnolencia: en estudios realizados, se ha reportado somnolencia en un 54 % de los pacientes tratados con Mirtazapina en comparación con el 18 % del grupo placebo y 60 % de los tratados con amitriptilina. En estos estudios, este efecto suscitó la suspensión del tratamiento en un 10,4 % de los pacientes tratados con Mirtazapina comparado con un 2,2 % del grupo placebo. No es claro, si se desarrolla tolerancia a los efectos de somnolencia debido a la Mirtazapina. Los pacientes deben ser advertidos de realizar con precaución tareas que requieren un alto estado de atención.

Mareos: en estudios realizados, se ha reportado que el 7 % de los pacientes presentaron mareos con Mirtazapina en comparación con el 3 % en el grupo placebo y 14 % con la amitriptilina. No es claro, si se desarrolla tolerancia a los mareos debido a la Mirtazapina.

Aumento del apetito/peso: en estudios realizados, se ha reportado que un 17 % de los pacientes presentaron aumento del apetito en comparación con 2 % del grupo placebo y 6 % con la amitriptilina. En los mismos estudios, un aumento del peso corporal \geq al 7 % ha sido reportado en 7,5 % de los pacientes tratados con Mirtazapina, en comparación con 0 % del grupo placebo y 5,9 % con amitriptilina. En un grupo de estudios premarketing realizados en EEUU, que incluían a pacientes tratados durante largo tiempo, 8 % de los pacientes que recibían Mirtazapina suspendieron el tratamiento debido al aumento de peso.

Colesterol / Triglicéridos: en estudios realizados, aumentos del colesterol no ayuno de \geq al 20 % sobre los límites superiores fueron observados en 15 % de los pacientes tratados con Mirtazapina, en comparación con 7 % del grupo placebo y 8 % de la amitriptilina. En los mismos estudios, los triglicéridos no ayuno aumentaron a \geq 500 mg/dl en 6 % de los pacientes tratados con Mirtazapina en comparación con 3 % del grupo placebo y 3 % con amitriptilina.

Aumento de las transaminasas: aumentos clínicamente significativos de la ALT (SGPT) (\geq 3 veces el límite superior del rango aceptado) se observaron en 2,0 % (8/424) de los pacientes tratados con Mirtazapina en un grupo de estudios de corto plazo realizados en EEUU, en comparación con el 0,3 % (1/328) de los pacientes del grupo placebo y 2 % (3/181) de pacientes tratados con amitriptilina. La mayoría de los pacientes con aumentos de ALT no han desarrollado signos o síntomas asociados con la función hepática. Mientras en algunos pacientes se ha discontinuado el tratamiento por el incremento de la ALT, en otros casos, los niveles de las enzimas retomaron a los niveles normales, más allá de continuar con el tratamiento. No se recomienda

administrar Mirtazapina a pacientes con insuficiencia hepática (Ver POSOLOGÍA – MODO DE ADMINISTRACIÓN).

Activación de Manía / hipomanía: se presentaron casos de manía/ hipomanía en aproximadamente 0,2 % (3/1299 pacientes) tratados con Mirtazapina en los estudios realizados en EEUU. Aunque la incidencia es muy baja, debe tenerse precaución con los pacientes con antecedentes de manía / hipomanía.

Epilepsia: en estudios clínicos premarketing, sólo 1 caso de epilepsia fue reportado en 2796 estudiados, tratados con Mirtazapina. De todas formas, no se han realizado estudios bien controlados con pacientes con antecedentes de convulsiones. Por lo que se recomienda especial precaución con este tipo de pacientes.

Uso en pacientes con enfermedades concomitantes: debe advertirse a los pacientes, familiares y acompañantes la aparición de ansiedad, agitación, ataque de pánico, insomnio, irritabilidad, hostilidad, agresividad, impulsividad, acatisia (inquiétude psicomotora), hipomanía, manía, cambios inusuales del humor, empeoramiento de la depresión, tendencia suicida, especialmente durante el inicio del tratamiento y cuando se reajusta la dosis. Estos síntomas deben ser informados al médico, especialmente si se presentan en forma severa. Estos síntomas están asociados con un incremento de la tendencia y/o comportamiento suicida que pueden requerir un monitoreo de cerca y/o un cambio de la medicación.

Agranulocitosis: debe advertirse sobre el riesgo de agranulocitosis. Debería contactarse al médico en caso de experimentar cualquier indicación de infección como fiebre, escalofríos, dolor de garganta, ulceración de la membrana mucosa, u otro posible signo de infección. Debe prestarse atención ante la manifestación de dolencias como gripe u otros signos que sugieran infección.

Interferencia con el desempeño cognocitivo y motor: la Mirtazapina puede dificultar el juicio, el pensamiento, y particularmente, las habilidades motoras, debido a sus prominentes efectos sedantes. El adormecimiento asociado con la Mirtazapina puede dificultar las habilidades del paciente para manejar, usar máquinas u otras tareas que requieran concentración.

Terminación del tratamiento: si bien los pacientes pueden notar una mejoría de 1 a 4 semanas de tratamiento, deben continuar con el mismo de acuerdo a la indicación dada por su médico.

Embarazo y Lactancia: El médico deberá evaluar la relación riesgo/beneficio en caso de ser estrictamente necesario.

Interacciones Medicamentosas:

IMAOs: Ver CONTRAINDICACIONES, ADVERTENCIAS y POSOLOGÍA – MODO DE ADMINISTRACIÓN.

Drogas serotoninérgicas: Ver CONTRAINDICACIONES y ADVERTENCIAS.

Drogas afectadas por el metabolismo hepático: el metabolismo de la Mirtazapina comprimidos puede afectar, ya sea por inducción o inhibición, a las enzimas que metabolizan drogas.

Drogas que son metabolizadas por y/o inhibidas por las enzimas de la citocromo P450:

Inductores de la enzima CYP: (en ambos estudios se uso droga en estado de equilibrio)



Fenitoína: en pacientes hombres (n = 18) tratados con fenitoína (200 mg diarios) se observó un incremento del clearance de Mirtazapina (30 mg diarios) de alrededor 2 veces, resultando en una reducción de las concentraciones plasmáticas de aproximadamente 45 %. La Mirtazapina no afectó significativamente la farmacocinética de la fenitoína.

Carbamazepina: en pacientes hombres (n = 24) tratados con carbamazepina (400 mg en 2 tomas diarias) se observó un incremento del clearance de Mirtazapina (15 mg en 2 tomas diarias) de alrededor 2 veces, resultando en una disminución de las concentraciones plasmáticas de Mirtazapina de alrededor del 60 %.

Cuando la fenitoína, carbamazepina u otro inductor del metabolismo hepático (como la rifampicina) se agregan al tratamiento con Mirtazapina, la dosis de ésta debe ser incrementada. Si se discontinúa alguno de estos medicamentos, debe reducirse la dosis de Mirtazapina.

Inhibidores de la enzima CYP:

Cimetidina: en pacientes hombres (n = 12) tratados con cimetidina, un débil inhibidor de la CYP1A2, CYP2D6 y CYP3A4, administrada a 800 mg en 2 tomas diarias, en estado de equilibrio concomitantemente con Mirtazapina (30 mg diarios) se observó un incremento del área bajo la curva de la Mirtazapina de alrededor el 50 %. La Mirtazapina no produjo cambios relevantes cuando se administró en forma concomitante la cimetidina.

Ketoconazole: en pacientes hombres caucásicos (n = 24) tratados con un potente inhibidor de la CYP3A4 como el ketoconazole (200 mg en dos tomas diarias por 6,5 días) se observó un incremento de las concentraciones plasmáticas máximas y del área bajo la curva de dosis únicas de Mirtazapina 30 mg de aproximadamente 40 y 50 %, respectivamente.

Debe tenerse precaución en la coadministración de la Mirtazapina con potentes inhibidores de la CYP3A4, inhibidores de las HIV proteasa, antifúngicos del grupo de los azoles, eritromicina o nefazodona.

Paroxetina: en un estudio de interacción *in vivo*, en pacientes sanos, pacientes altos metabolizadores de la CYP2D6 (n = 24), Mirtazapina (30 mg/día), en estado de equilibrio no se observó cambios relevantes en la farmacocinética de la paroxetina (40 mg/día), un inhibidor de la CYP2D6.

Amitriptilina: en pacientes sanos y alto metabolizadores de la CYP2D6 (n = 32), la amitriptilina (75 mg diarios), en estado de equilibrio no produjo cambios relevantes en la farmacocinética de la Mirtazapina (30 mg diarios) en estado de equilibrio. Tampoco la Mirtazapina afectó a la amitriptilina.

Warfarina: en pacientes hombres (n = 16) tratados con Mirtazapina (30 mg diarios) en estado de equilibrio produjo un pequeño (0,29), no significativo incremento del Promedio Internacional Normalizado (INR) en sujetos tratados con warfarina. A dosis mayores de Mirtazapina, un efecto más pronunciado no puede ser excluido.

Litio: no se han observado efectos clínicos relevantes o cambios significativos en la farmacocinética en pacientes hombres sanos en tratamiento concurrente con niveles subterapéuticos de litio (600 mg/día durante 10 días) en estado de equilibrio y de una toma de Mirtazapina de 30 mg. Se desconocen los efectos a dosis mayores.

Risperidona: en un estudio de interacción *in vivo*, no randomizado, en sujetos (n = 6) que requieren tratamiento con un antidepresivo y un antipsicótico, han



mostrado que la Mirtazapina (30 mg diarios) en estado de equilibrio no afectan la farmacocinética de la risperidona (hasta 3 mg en dos tomas diarias).

Alcohol: la administración concomitante de alcohol (equivalente a 60 g) presentó un efecto mínimo en los niveles plasmáticos de Mirtazapina (15 mg) en 6 pacientes sanos hombres. De todas formas, el impedimento de las habilidades cognitivas y motoras producidas por la Mirtazapina son sinergizadas con el alcohol. Debe evitarse la ingesta de alcohol durante el tratamiento con Mirtazapina.

Diazepam: la administración concomitante de diazepam (15 mg) presentó un mínimo efecto sobre los niveles plasmáticos de Mirtazapina en 12 individuos sanos. De todas formas, el impedimento de las habilidades cognitivas y motoras producidas por la Mirtazapina se suman a las producidas por el Diazepam. Es por ello, que se desaconseja el uso de Mirtazapina con diazepam u otras drogas similares.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas: Mirtazapina Vannier puede disminuir la concentración y la agudeza mental. Los pacientes en tratamiento con antidepresivos deben evitar realizar actividades potencialmente peligrosas que requieran un estado de agudeza mental y buena concentración, como conducir un vehículo o manejar maquinarias.

Abuso y Dependencia: Los ensayos clínicos demuestran que no hay indicios de que la Mirtazapina cause abuso, tolerancia o dependencia física.

REACCIONES ADVERSAS:

Reacciones adversas asociadas a la suspensión del tratamiento: aproximadamente el 16 % de los 453 pacientes que recibieron Mirtazapina comprimidos en un estudio controlado durante 6 semanas realizado en EEUU suspendieron el tratamiento debido a una efecto adverso, en comparación con el 7 % que lo hizo de los 361 pacientes del grupo placebo. Los efectos más comunes (≥ 1 %) asociados con la suspensión del tratamiento y vinculados con la droga (con una frecuencia de al menos del doble respecto a lo presentado por el grupo placebo) se detallan en la tabla a continuación:

Reacción Adversa	Porcentaje de pacientes que suspendieron el tratamiento debido a reacciones adversas	
	Mirtazapina (n = 453)	Placebo (n = 361)
Somnolencia	10,4 %	2,2 %
Náusea	1,5 %	0 %

Reacciones adversa comúnmente observadas en los estudios clínicos realizados en EEUU:

Con una incidencia del 5 % o mayor y no observados con una incidencia equivalente en el grupo placebo se listan a continuación:

Reacción Adversa	Porcentaje de pacientes que reportaron reacciones adversas	
	Mirtazapina (n = 453)	Placebo (n = 361)
Somnolencia	54 %	18 %
Aumento del apetito	17 %	2 %
Aumento de peso	12 %	2 %
Mareos	7 %	3 %

Reacciones adversa reportadas con una incidencia del 1 % o mayor en los pacientes tratados con Mirtazapina:

En la siguiente tabla, se listan las reacciones adversas presentadas en al menos 1 % de los pacientes tratados con Mirtazapina respecto a los pacientes del grupo placebo. Los pacientes fueron tratados con dosis de Mirtazapina en el rango de 5 a 60 mg/día. Esta tabla muestra el porcentaje de pacientes de cada grupo quienes hayan presentado al menos 1 episodio en el curso del tratamiento. Las reacciones adversas fueron clasificadas usando los estándares de la terminología del diccionario COSTART.

Los médicos deben considerar que estos datos no pueden usarse para predecir la incidencia de las reacciones adversas en el curso de la práctica habitual. Tampoco pueden compararse estos datos con los obtenidos en otros estudios que involucren tratamientos diferentes, usos e investigadores. No obstante, estos datos proveen al médico una base de estimación de la contribución relativa de la droga y los factores no medicamentosos en el grado de incidencia de las reacciones adversas en la población estudiada:

	Mirtazapina (n = 453)	Placebo (n = 361)
Generales		
Astenia	8 %	5 %
Síndrome gripal	5 %	3 %
Dolor de espalda	2 %	1 %
Sistema digestivo		
Sequedad bucal	25 %	15 %
Aumento del apetito	17 %	2 %
Constipación	13 %	7 %
Trastornos metabólicos y nutricionales		
Aumento de peso	12 %	2 %
Edema periférico	2 %	1 %
Edema	1 %	0 %
Sistema musculoesquelético		
Mialgia	2 %	1 %
Sistema nervioso		
Somnolencia	54 %	18 %
Mareos	7 %	3 %
Sueños anormales	4 %	1 %
Pensamiento anormal	3 %	1 %
Temblores	2 %	1 %
Confusión	2 %	0 %
Sistema respiratorio		
Disnea	1 %	0 %
Sistema urogenital		
Aumento de la frecuencia urinaria	2 %	1 %

NOTA: se han excluido de la tabla las reacciones adversas reportadas en al menos 1 % de los pacientes tratados con Mirtazapina, cuya incidencia en el grupo placebo fue mayor o igual al de los pacientes tratados con Mirtazapina: cefalea, infección, dolor, dolor en el pecho, palpitaciones, taquicardia, hipotensión postural, náuseas, dispepsia, diarrea, flatulencias, insomnio, nerviosismo, disminución de la libido, hipertonia, faringitis, rinitis, sudoración, ambliopía, tinnitus, alteración del gusto.



Cambio en el ECG: fueron estudiados los electrocardiogramas de los 338 pacientes que recibieron Mirtazapina comprimidos y de 261 pacientes del grupo placebo de un estudio controlado con placebo con duración de 6 semanas. No se ha observado prolongación del intervalo QT \geq 500 msec en los pacientes tratados con Mirtazapina; la alteración promedio en QT fue de + 1,6 msec en el grupo Mirtazapina y - 3,1 msec para el grupo placebo. Se asoció a la Mirtazapina con un incremento promedio de la frecuencia cardíaca de 3,4 latidos por minuto comparado con 0,8 latidos por minuto del grupo placebo. Se desconoce la significancia clínica de este hallazgo.

Otras reacciones adversas observadas durante los estudios premarketing con la Mirtazapina:

Es importante considerar que, si bien las siguientes reacciones adversas han sido reportadas durante el tratamiento con Mirtazapina, no necesariamente se deben a los efectos de la droga.

Se listan a continuación de acuerdo a los diferentes sistemas y frecuencia de reporte según: frecuentes (al menos 1/100 pacientes), infrecuentes (1/100 a 1/1000), raros (en menos de 1/1000 pacientes). Sólo aquellas reacciones adversas no listadas anteriormente se describen a continuación. Las reacciones adversas de mayor importancia clínica también están descritas en ADVERTENCIAS y PRECAUCIONES.

Generales: *Frecuentes:* malestar, dolor abdominal, síndrome abdominal agudo. *Infrecuentes:* escalofríos, fiebre, edema facial, úlcera, reacción de fotosensibilidad, rigidez en nuca, dolor de nuca, agrandamiento abdominal. *Raras:* celulitis, dolor subesternal en pecho.

Sistema cardiovascular: *Frecuentes:* hipertensión, vasodilatación. *Infrecuentes:* angina de pecho, infarto de miocardio, bradicardia, extrasístoles ventricular, síncope, migraña, hipotensión. *Raras:* arritmia atrial, bigeminia, cefalea vascular, embolia pulmonar, isquemia cerebral, cardiomegalia, flebitis, insuficiencia cardiovascular izquierda.

Sistema digestivo: *Frecuentes:* vómitos, anorexia. *Infrecuentes:* eructos, glositis, colecistitis, náuseas y vómitos, hemorragia en encías, estomatitis, colitis, valores anormales en los ensayos de la función hepática. *Raras:* decoloración de la lengua, estomatitis ulcerativa, aumento del tamaño de las glándulas salivares, aumento de la salivación, obstrucción intestinal, pancreatitis, estomatitis con aftas, cirrosis hepática, gastritis, gastroenteritis, moniliasis oral, edema lingual.

Sistema endócrino: *Raras:* bocio, hipotiroidismo.

Sistema hemático y linfático: *Raras:* linfadenopatía, leucopenia, petequia, anemia trombocitopénica, linfocitosis, pancitopenia.

Trastornos metabólicos y nutricionales: *Frecuentes:* sed. *Infrecuentes:* deshidratación, pérdida de peso. *Raras:* gota, aumento de SGOT, cicatrización anormal, aumento de la fosfatasa ácida, aumento de SGPT, diabetes mellitus, hiponatremia.

Sistema musculoesquelético: *Frecuentes:* miastenia, artralgia. *Infrecuentes:* artritis, tenosinovitis. *Raras:* fractura patológica, fractura por osteoporosis, dolor de huesos, miositis, ruptura de tendones, artrosis, bursitis.

Sistema nervioso: *Frecuentes:* hipestesia, apatía, depresión, hipoquinesia, vértigo, espasmo muscular, agitación, ansiedad, amnesia, hiperquinesia, parestesia. *Infrecuentes:* ataxia, delirio, despersonalización, disquinesia,



Héctor Ruiz
 Director Técnico
 M. P. Q. Q. S.
 VANNIER 319

Laboratorio de Especialidades Medicinales



síndrome extrapiramidal, aumento de la libido, trastornos en la coordinación, disartria, alucinaciones, reacciones maníacas, neurosis, distonía, hostilidad, aumento de los reflejos, labilidad emocional, euforia, reacciones paranoides. *Raras:* afasia, nistagmus, acatisia (inquietud psicomotriz), estupor, demencia, diplopía, dependencia farmacológica, parálisis, grand mal, hipotonía, mioclonos, depresión psicótica, síndrome de abstinencia, síndrome serotoninérgico.

Sistema respiratorio: *Frecuentes:* aumento de la tos, sinusitis. *Infrecuentes:* epistaxis, bronquitis, asma, neumonía. *Raras:* asfixia, laringitis, neumotórax, hipo.

Dermatológicas: *Frecuentes:* prurito, rash. *Infrecuentes:* acné, dermatitis exfoliativa, sequedad cutánea, herpes simple, alopecia. *Raras:* urticaria, herpes zoster, hipertrofia cutánea, seborrea, úlcera en piel.

Sentidos: *Infrecuentes:* dolor ocular, trastornos en la acomodación, conjuntivitis, sordera, queratoconjuntivitis, trastornos en la lacrimación, glaucoma, hiperacusia, dolor de oídos. *Raras:* blefaritis, sordera parcial transitoria, otitis media, pérdida del gusto, parosmia.

Sistema urogenital: *Frecuentes:* Infección del tracto urinario. *Infrecuentes:* cálculos renales, cistitis, disuria, incontinencia urinaria, retención urinaria, vaginitis, hematuria, dolor de mamas, amenorrea, dismenorrea, leucorrea, impotencia. *Raras:* poliuria, uretritis, metrorragia, menorragia, eyaculación anormal, agrandamiento de mamas, obstrucción mamaria, emergencia urinaria.

Otras reacciones adversas observadas en la evaluación postmarketing: Reacciones adversas reportadas durante la etapa de comercialización del producto, que están temporalmente relacionadas y no necesariamente, se estableció la relación causal con la Mirtazapina, incluyen: 4 casos de arritmia ventricular torsades de pointes. De todas formas, en 3 de los 4 casos, estuvieron implicados tratamientos concomitantes. Todos los pacientes se han recuperado de esta reacción.

Además, han sido reportados casos severos de reacciones cutáneas que incluyen síndrome de Stevens-Johnson, dermatitis bulbosa, eritema multiforme y necrólisis epidérmica tóxica.

SOBREDOSIFICACIÓN:

Experiencia en humanos: existe una limitada experiencia de sobredosis con Mirtazapina. En estudios clínicos premarketing, se notificaron de 8 casos de sobredosis con Mirtazapina sola o en combinación con otras drogas. La única muerte reportada relacionada con una sobredosis fue en combinación con amitriptilina y clorprotixene en un estudio realizado fuera de EEUU. Basado en los niveles plasmáticos, la dosis tomada de Mirtazapina fue de 30 a 45 mg, mientras que los niveles plasmáticos de amitriptilina y clorprotixene fue de niveles tóxicos. Todos los otros casos de sobredosis resultaron en una recuperación total del paciente. Los signos y síntomas asociados a sobredosis incluyen desorientación, somnolencia, trastornos de la memoria y taquicardia. No se han reportados alteraciones en el ECG, coma o convulsiones seguido de una sobredosis de Mirtazapina sola.

Manejo de una sobredosis: el tratamiento debería consistir en aquellas medidas generales en el manejo de una sobredosis con una droga efectiva en



FRANCISCO RUIZ
Director Técnico
M.P. 9819
VAMMER S.A.

Laboratorio de Especialidades Medicinales

1453



el tratamiento del trastorno depresivo mayor. Debe asegurarse una adecuada ventilación, oxigenación del paciente. Monitorear el ritmo cardíaco y los signos vitales. Medidas de soporte generales y sintomáticas también se recomiendan. No se recomienda la inducción de la emesis. Si se necesita, el lavado gástrico con un tubo orogástrico de largo calibre con una adecuada protección de las vías aéreas, está indicado en forma inmediata luego de la ingestión, o en pacientes sintomáticos. Puede administrarse carbón activado. No se posee experiencia de uso de diuresis forzada, diálisis, hemoperfusión o transfusión en los casos de sobredosis con Mirtazapina. No se conocen antidotos específicos de la Mirtazapina.

Debe considerarse, que en los casos de sobredosis, múltiples drogas pueden estar involucradas.

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

Centros de Intoxicación

Hospital Posadas "Toxicología"	☎	(011) - 4658-7777 (011) - 4654-6648
Hospital de Pediatría Dr. Ricardo Gutiérrez	☎	(011) - 4962-6666 (011) - 4962-2247

Presentaciones:

MIRTAZAPINA VANNIER, se presenta en forma de comprimidos en envases conteniendo 10, 20, 30, 40, 50, 60, 100, 120, 200, 250, 500 y 1000 comprimidos, los 6 últimos para uso hospitalario.

Conservación: conservar a temperatura ambiente menor a los 30° C, al abrigo de la luz y la humedad.

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Directora Técnica: Nancy Ruiz - Farmacéutica.

Elaborado por: LABORATORIO VANNIER S.A. Laboratorio de Especialidades Medicinales.

Planta Industrial y Administración: Benito Quinquela Martín 2228 (1296) Buenos Aires.

Teléfono: 4303 - 4114 / 4366 - Fax: 4303 - 4365.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°

Última revisión: Nov-12

Nancy Ruiz
Directora Técnica
M.P. 9859
VANNIER S.A.
Laboratorio de Especialidades Medicinales



Ministerio de Salud
*Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos.
A.N.M.A.T.*

ANEXO III

CERTIFICADO

Expediente Nº: 1-0047-0000-022071-07-4

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que, mediante la Disposición Nº **1453**, y de acuerdo a lo solicitado en el tipo de Trámite Nº 1.2.1, por LABORATORIO VANNIER S.A., se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

Nombre comercial: MIRTAZAPINA VANNIER.

Nombre/s genérico/s: MIRTAZAPINA.

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: BENITO QUINQUELA MARTÍN 2228, CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS AIRES (LABORATORIO VANNIER SA).

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se detallan a continuación:

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS.



Ministerio de Salud

Secretaría de Políticas,

Regulación e Institutos.

A.N.M.A.T.

Nombre Comercial: MIRTAZAPINA VANNIER.

Clasificación ATC: NO6A.

Indicación/es autorizada/s: INDICADO PARA EL TRATAMIENTO DEL TRASTORNO DEPRESIVO MAYOR (DSM IV).

Concentración/es: 30.00 MG de MIRTAZAPINA.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: MIRTAZAPINA 30.00 MG.

Excipientes: HIDROXIPROPILCELULOSA 18.00 MG, LACTOSA MONOHIDRATO 163.66 MG, OXIDO DE HIERRO AMARILLO 0.20 MG, ALMIDON GLICOLATO DE SODIO 15.00 MG, ESTEARATO DE SODIO 3.00 MG, ALMIDON DE MAIZ 70.14 MG.

Origen del producto: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO.

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: BLISTER AL/PVC + ACLAR ANACTINICO.

Presentación: 10, 20, 30, 40, 50, 60, 100, 200, 250, 500, 1000 Y 120 COMPRIMIDOS, SIENDO LAS ULTIMAS SEIS DE USO HOSPITALARIO.

Contenido por unidad de venta: 10, 20, 30, 40, 50, 60, 100, 200, 250, 500, 1000 Y 120 COMPRIMIDOS, SIENDO LAS ULTIMAS SEIS DE USO HOSPITALARIO.

Período de vida útil: 24 MESES.



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos.
A.N.M.A.T.

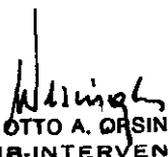
Forma de conservación: CONSERVAR AL ABRIGO DE LA LUZ Y LA HUMEDAD;
HASTA: 30 °C.

Condición de expendio: VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA (LISTA IV).

Se extiende a LABORATORIO VANNIER S.A. el Certificado N° **57034**,
en la Ciudad de Buenos Aires, a los _____ días del mes de **06 MAR 2013**
de _____, siendo su vigencia por cinco (5) años a partir de la fecha impresa
en el mismo.

DISPOSICIÓN (ANMAT) N°:

1453


Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.