

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Mirtazapina ratiopharm 15 mg comprimidos recubiertos con película EFG

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto con película contiene 15 mg de mirtazapina (como hemihidrato).

#### Excipiente

#### **15 mg:**

Cada comprimido recubierto con película contiene 63 mg de lactosa monohidrato.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos recubiertos con película.

Mirtazapina ratiopharm 15 mg comprimidos recubiertos con película:

Son comprimidos recubiertos con película, ovalados, ligeramente biconvexos, de color amarillento y ranurados en una cara.

La ranura sirve para fraccionar y facilitar la deglución pero no para dividir en dosis iguales

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1. Indicaciones terapéuticas

Mirtazapina está indicada en adultos para el tratamiento de episodios de depresión mayor.

#### 4.2. Posología y forma de administración

##### Posología

##### Adultos

La dosis eficaz diaria que se utiliza generalmente es de entre 15 y 45 mg; la dosis de inicio es de 15 ó 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 abandonar el tratamiento con mirtazapina gradualmente para evitar un síndrome de abstinencia (ver sección 4.4).

Pacientes de edad avanzada La dosis recomendada es la misma que para los adultos. En pacientes ancianos 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 mirtazapina a estos pacientes (ver sección 4.4).

#### Insuficiencia hepática

El aclaramiento de mirtazapina puede disminuir en pacientes con insuficiencia hepática. Esto debe tenerse en cuenta cuando se prescribe Mirtazapina a estos pacientes, particularmente con insuficiencia hepática grave, ya que no se ha investigado en este grupo de pacientes (ver sección 4.4).

#### Población pediátrica

Mirtazapina no debe utilizarse en niños y adolescentes menores de 18 años ya que la eficacia (ver sección 5.1) y la seguridad no fue demostrada en dos ensayos clínicos a corto plazo (ver sección 4.4, 4.8 y 5.1).

#### Forma de administración

La semivida de mirtazapina es de 20-40 horas, por lo que Mirtazapina comprimidos recubiertos con película puede administrarse una vez al día. Se tomará preferiblemente como dosis única por la noche antes de acostarse. Mirtazapina también puede dividirse en dos dosis, (una por la mañana y otra por la noche, la dosis mayor se debe tomar por la noche).

Los comprimidos deben tomarse por vía oral, con algún líquido, y tragarse sin masticar

### **4.3. Contraindicaciones**

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.  
Uso concomitante de mirtazapina con inhibidores de la monoaminoxidasa (MAO) (ver sección 4.5).

### **4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo**

#### Población pediátrica

Mirtazapina no debe utilizarse en el tratamiento de niños y adolescentes menores de 18 años. Se observaron comportamientos relacionados con el suicidio (intento de suicidio y pensamientos suicidas) y hostilidad (predominantemente agresión, comportamiento de confrontación e ira) 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 maduración y el desarrollo cognitivo y conductual.

#### Suicidio/ideas de suicidio o empeoramiento clínico

La depresión está asociada a un incremento del riesgo de ideas de suicidio, autolesiones y suicidio (episodios suicidas). Este riesgo persiste hasta que se produce una remisión significativa de la depresión. Como la mejoría puede no aparecer durante las primeras semanas o más de tratamiento, los pacientes deben ser controlados regularmente hasta que se evidencien efectos de 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, aquellos que presentan un grado significativo de pensamientos /ideas suicidas antes de comenzar con el tratamiento, tienen un mayor riesgo de tener ideas de suicidio e intentos de suicidio, y deben ser cuidadosamente controlados durante el tratamiento. Un meta-análisis de un ensayo clínico con antidepresivos en adultos con trastornos psiquiátricos placebo-controlado mostró el aumento del riesgo de comportamiento suicida en pacientes tratados con antidepresivos en comparación con el placebo en pacientes menores de 25 años.

Al inicio del tratamiento con antidepresivos y después de los cambios de dosis, debe ejercerse una estrecha vigilancia de los pacientes, en particular de aquellos con alto riesgo. Debe alertarse a los pacientes (y sus cuidadores) sobre la necesidad de controlar cualquier empeoramiento clínico, comportamiento o pensamientos suicidas y cambios bruscos de comportamiento y que consulten con su médico inmediatamente si se presentan estos síntomas.

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

#### Depresión de la médula ósea

Durante el tratamiento con mirtazapina, se han notificado casos de depresión de la médula ósea, que normalmente se presentan como granulocitopenia o agranulocitosis. Se han notificado casos de agranulocitosis reversible como acontecimiento adverso raro en ensayos clínicos con mirtazapina.

Después de la comercialización de mirtazapina, se han notificado agranulocitosis en casos muy raros, la mayoría reversibles, pero en algunos casos con resultado de muerte. La mayoría de estos casos mortales están relacionados con pacientes mayores de 65 años. El médico deberá estar en alerta ante la aparición de síntomas como fiebre, dolor de garganta, estomatitis u otros signos y síntomas indicativos de infección. Si ocurriesen estos síntomas, el tratamiento deberá suspenderse y realizarse un hemograma.

#### Reacciones adversas cutáneas graves

Se han notificado en asociación con el tratamiento con mirtazapina reacciones adversas cutáneas graves (RACG) como síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), necrólisis epidérmica tóxica (NET), 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 retirará inmediatamente la mirtazapina.

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

#### Ictericia

El tratamiento debe suspenderse si se presenta ictericia.

#### Situaciones que necesitan supervisión

Este medicamento se debe utilizar con precaución, y debe monitorizarse cuidadosamente a los pacientes con:

- epilepsia y síndrome cerebral orgánico; aunque la experiencia clínica indica que los ataques epilépticos son raros durante el tratamiento con mirtazapina, al igual que con otros antidepresivos, debe introducirse mirtazapina con precaución en pacientes con antecedentes de convulsiones. El tratamiento debe interrumpirse en todo paciente que desarrolle convulsiones o cuando haya un incremento de la frecuencia de las convulsiones.
- insuficiencia hepática: tras una dosis oral única de 15 mg de mirtazapina, el aclaramiento de mirtazapina disminuyó aproximadamente un 35% en pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada frente a sujetos con la función hepática normal. La concentración plasmática promedio de mirtazapina aumentó aproximadamente un 55%.

- insuficiencia renal: tras una dosis oral única de 15 mg de mirtazapina, en pacientes con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina < 40 ml/min) y grave (aclaramiento de creatinina  $\leq$  10 ml/min) el aclaramiento de mirtazapina disminuyó aproximadamente un 30% y 50 % respectivamente, frente a sujetos normales. La concentración plasmática promedio de mirtazapina aumentó un 55% y un 115% respectivamente. No se encontraron diferencias significativas en pacientes con insuficiencia renal leve (aclaramiento de creatinina < 80 ml/min) en comparación con el grupo control.
- enfermedades cardíacas, como alteraciones de la conducción, angina de pecho e infarto de miocardio reciente, los cuales requieren las precauciones habituales y administrar con precaución los medicamentos concomitantes.
- hipotensión.
- diabetes mellitus: los antidepresivos pueden alterar el control de la glucemia en pacientes diabéticos. Puede ser necesario ajustar las dosis de insulina y/o hipoglucemiante oral y se recomienda un riguroso control.

Al igual que con otros antidepresivos deben 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 paranoides.
- 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. Tal y como se aconseja en la sección 4.2, 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 (ver sección 4.5 y sección 4.9). 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.

### Hiponatremia

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

### Síndrome serotoninérgico

Interacción con fármacos serotoninérgicos: puede aparecer un síndrome serotoninérgico cuando se dan inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRSs) en asociación con otros fármacos serotoninérgicos (ver sección 4.5). 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 (ver sección 4.8)

#### Pacientes de edad avanzada

Los pacientes de edad avanzada son, con mayor frecuencia, especialmente sensibles a los efectos adversos de los antidepresivos. Sin embargo, durante los ensayos clínicos con mirtazapina la incidencia de efectos adversos no ha sido mayor que en otros grupos de edades.

#### Excipientes

##### *Lactosa*

Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

##### *Sodio*

Este medicamento contiene menos de 23 mg de sodio (1 mmol) por comprimido recubierto con película; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

### **4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

#### Interacciones farmacodinámicas

- No se debe administrar mirtazapina de manera concomitante con inhibidores de la MAO ni en las dos semanas siguientes al cese del tratamiento con inhibidores 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 (ver sección 4.3).

Asimismo, al igual que con los ISRSs, la administración en combinación con otros principios activos serotoninérgicos (L-triptófano, triptanos, tramadol, linezolid, azul de metileno, ISRSs, venlafaxina, litio, y los preparados a base de Hierba de San Juan – *Hypericum perforatum*) puede conducir a efectos asociados a serotonina (síndrome serotoninérgico: ver sección 4.4). 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 benzodiazepinas y otros agentes sedantes (principalmente la mayoría de antipsicóticos, agonistas antihistamínicos H1, opioides). Deben tomarse precauciones cuando se prescriben estos medicamentos conjuntamente 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.
- Mirtazapina a dosis de 30 mg al día causó un reducido, pero estadísticamente significativo, incremento en el ratio internacional normalizado (INR) en sujetos tratados con warfarina. Como a una dosis más elevada de mirtazapina no puede excluirse que el efecto sea más pronunciado, se recomienda monitorizar el INR en caso de tratamiento concomitante de warfarina con mirtazapina.
- El riesgo de QT prolongado y/o arritmias ventriculares (por ejemplo, Torsades de pointes) puede

incrementarse con el uso concomitante de medicamentos que prolongan el intervalo QTc (por ejemplo, algunos antipsicóticos y antibióticos).

#### Interacciones farmacocinéticas

- La carbamazepina y la fenitoína, inductores de la CYP3A4, aumentaron aproximadamente dos veces el aclaramiento de mirtazapina, lo que resultó en una disminución de las concentraciones plasmáticas promedio de mirtazapina de 60 % y 45 % respectivamente. Si se añade carbamazepina u otro inductor del metabolismo hepático (como rifampicina) a la terapia con mirtazapina, puede ser necesario aumentar la dosis de mirtazapina. Si el tratamiento con uno de estos medicamentos se suspende, puede ser necesario disminuir la dosis de mirtazapina
- La co-administración de ketoconazol, un potente inhibidor del enzima CYP3A4, aumentó los niveles plasmáticos y el área bajo la curva (AUC) de mirtazapina aproximadamente un 40 % y un 50 % respectivamente..
- Si se administra cimetidina (inhibidor débil de la CYP1A2, CYP2D6 y CYP3A4) con mirtazapina, la concentración plasmática media de mirtazapina podría aumentar más del 50%. Debe tenerse precaución y podría tenerse que disminuir la dosis si se administra mirtazapina con inhibidores potentes de la CYP3A4, inhibidores de la proteasa del HIV, antifúngicos azólicos, eritromicina, cimetidina o nefazodona.
- Estudios de interacción no han indicado ningún efecto farmacocinético relevante en tratamientos concomitantes de mirtazapina con paroxetina, amitriptilina, risperidona o litio.

#### Población pediátrica

Los estudios de interacciones se han realizado sólo en adultos.

### **4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia**

#### Embarazo

Los datos limitados sobre la utilización de mirtazapina en mujeres embarazadas no muestran un riesgo incrementado de malformaciones congénitas. Estudios en animales no han mostrado efectos teratogénicos o toxicidad reproductiva de relevancia clínica, sin embargo se ha observado toxicidad del desarrollo (ver sección 5.3).

Los datos epidemiológicos han sugerido que el uso de ISRSs en el embarazo, especialmente al final del mismo, puede aumentar el riesgo de hipertensión pulmonar persistente en el recién nacido (PPHN). Aunque ningún estudio haya investigado la asociación de la PPHN con la administración de mirtazapina, no se puede descartar este riesgo potencial, teniendo en cuenta el mecanismo de acción del medicamento (aumento de las concentraciones de serotonina).

Debe tenerse precaución cuando se prescriba a mujeres embarazadas. Si mirtazapina se utiliza hasta el parto, o poco antes, se recomienda la monitorización 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.

#### 4.7. Efectos 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.

#### 4.8. Reacciones adversas

##### Resumen del perfil de seguridad

Los pacientes con depresión presentan numerosos síntomas que están con la enfermedad misma. Por tanto, a veces es difícil diferenciar los síntomas que son resultado de su propia enfermedad de los debidos al tratamiento con mirtazapina.

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia, que se dan en más del 5% de pacientes tratados con mirtazapina en ensayos clínicos controlados con placebo (ver más adelante) 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 (ver sección 4.4).

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

##### Lista tabulada de reacciones adversas

La Tabla 1 muestra la clasificación de la incidencia de las reacciones adversas que se produjeron de forma estadísticamente significativa con más frecuencia durante el tratamiento con mirtazapina que con el placebo en los ensayos clínicos, así como las reacciones adversas de notificaciones espontáneas. La frecuencia de las reacciones adversas de notificaciones espontáneas se basa en el índice de notificación de estos eventos en los ensayos clínicos. La frecuencia de las reacciones adversas de notificaciones espontáneas para las que no se observaron casos en los ensayos clínicos con mirtazapina, aleatorizados controlados con placebo, se ha clasificado como “desconocida”.

**Tabla 1. Reacciones adversas de mirtazapina**

<b>Sistema orgánico</b>	<b>Muy frecuentes (≥ 1/10)</b>	<b>Frecuentes (≥ 1/100 a &lt; 1/10)</b>	<b>Poco frecuentes (≥ 1/1,000 a &lt; 1/100)</b>	<b>Raros (≥ 1/10,000 a &lt; 1/1,000)</b>	<b>Frecuencia desconocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)</b>
<i>Trastornos de la</i>					• Depresión de

<i>sangre y del sistema linfático</i>					<p>la médula ósea (granulocitopenia, agranulocitosis, anemia aplásica y trombocitopenia)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Eosinofilia</li> </ul>
<i>Trastornos endocrinos</i>					<ul style="list-style-type: none"> <li>• Secreción inadecuada de hormona antidiurética</li> <li>• Hiperprolactinemia (y síntomas relacionados como galactorrea y ginecomastia)</li> </ul>
<i>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ganancia de peso<sup>1</sup></li> <li>• aumento del apetito<sup>1</sup></li> <li>•</li> </ul>				<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hiponatremia</li> </ul>
<i>Trastornos psiquiátricos</i>		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sueños anormales</li> <li>• Confusión</li> <li>• Ansiedad<sup>2, 5</sup></li> <li>• Insomnio<sup>3, 5</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pesadillas<sup>2</sup></li> <li>• Manía</li> <li>• Agitación<sup>2</sup></li> <li>• Alucinaciones</li> <li>• Inquietud psicomotora (incluyendo acatisia, hipercinesia)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Agresión</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ideas suicidas<sup>6</sup></li> <li>• Comportamiento suicida<sup>6</sup></li> <li>• Sonambulismo</li> </ul>
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Somnolencia<sup>1, 4</sup></li> <li>• Sedación<sup>1, 4</sup></li> <li>• Cefalea<sup>2</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Letargia<sup>1</sup></li> <li>• Mareo</li> <li>• Temblor</li> <li>• Amnesia<sup>7</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Parestesia<sup>2</sup></li> <li>• Síndrome de las piernas inquietas</li> <li>• Síncope</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mioclono</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Convulsiones (ataques)</li> <li>• Síndrome serotoninérgico</li> <li>• Parestesia oral</li> <li>• Disartria</li> </ul>
<i>Trastornos vasculares</i>		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hipotensión ortostática</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hipotensión<sup>2</sup></li> </ul>		
<i>Trastornos gastrointestinales</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Boca seca</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Náusea<sup>3</sup></li> <li>• Diarrea<sup>2</sup></li> <li>• Vómitos<sup>2</sup></li> <li>• Estreñimiento</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hipoestesia oral</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pancreatitis</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Edema bucal</li> <li>• Salivación aumentada</li> </ul>



		o <sup>1</sup>			
<b>Trastornos hepatobiliares</b>					<ul style="list-style-type: none"> <li>• Aumento en las actividades de las transaminasas séricas</li> <li>• Ictericia</li> </ul>
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Exantema<sup>2</sup></li> </ul>			<ul style="list-style-type: none"> <li>• Síndrome de Stevens-Johnson</li> <li>• Dermatitis ampollar</li> <li>• Eritema multiforme</li> <li>• Necrosis epidérmica tóxica</li> <li>• Reacción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS)</li> </ul>
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Artralgia</li> <li>• Mialgia</li> <li>• Dolor de espalda<sup>1</sup></li> </ul>			<ul style="list-style-type: none"> <li>• Rabdomiólisis</li> </ul>
<b>Trastornos renales y urinarios</b>					<ul style="list-style-type: none"> <li>• Retención urinaria</li> </ul>
<b>Trastornos del aparato reproductor y de las mamas</b>					<ul style="list-style-type: none"> <li>• Priapismo</li> </ul>
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Edema periférico<sup>1</sup></li> <li>• Fatiga</li> </ul>			<ul style="list-style-type: none"> <li>• Edema generalizado</li> <li>• Edema localizado</li> </ul>
<b>Exploraciones complementarias</b>					<ul style="list-style-type: none"> <li>• Creatinina aumentada</li> </ul>

<sup>1</sup> En ensayos clínicos estos eventos ocurrieron estadísticamente con más frecuencia durante el tratamiento con mirtazapina que con placebo.

<sup>2</sup> En ensayos clínicos estos eventos ocurrieron con más frecuencia durante el tratamiento con placebo que con mirtazapina, sin embargo no con mayor frecuencia estadística.

<sup>3</sup> En ensayos clínicos estos eventos ocurrieron estadísticamente con más frecuencia durante el tratamiento con placebo que con mirtazapina.

<sup>4</sup> Nota: En general, la reducción de dosis no produce menor somnolencia/sedación sino que además puede comprometer la eficacia antidepressiva

<sup>5</sup> 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.

<sup>6</sup> Se han notificado casos de ideación suicida y comportamiento suicida durante la terapia con mirtazapina o inmediatamente después de interrumpir el tratamiento (ver sección 4.4).

<sup>7</sup> En la mayoría de los casos los pacientes se recuperaron tras la retirada del fármaco.

#### Descripción de reacciones adversas seleccionadas

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

#### Población pediátrica

Los siguientes efectos adversos se observaron frecuentemente en ensayos clínicos con niños: ganancia de peso, urticaria e hipertrigliceridemia (ver también sección 5.1)

#### 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 Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es>.

### **4.9. Sobredosis**

La experiencia actual acerca de la sobredosis con mirtazapina solo indica que los síntomas son, por lo general, leves. Se ha comunicado depresión del sistema nervioso central con desorientación y sedación prolongada, junto con taquicardia e hiper o hipotensión suave. Sin embargo, existe la posibilidad de efectos más graves (incluyendo mortales) en dosificaciones mucho mayores a las dosis terapéuticas, sobre todo con sobredosis 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.

Se debe considerar el uso de carbón activado o el lavado gástrico.

#### Población pediátrica

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

## **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1. Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: otros antidepressivos, código ATC: N06AX11

#### Mecanismo de acción/efectos farmacodinámicos

Mirtazapina es un antagonista central  $\alpha_2$ -presináptico que aumenta la neurotransmisión noradrenérgica y serotoninérgica en el sistema nervioso central. El incremento del efecto serotoninérgico es transmitido específicamente a través de los receptores 5-HT<sub>1</sub>, ya que mirtazapina bloquea los receptores 5-HT<sub>2</sub> y 5-

HT<sub>3</sub>. Se espera que ambos enantiómeros de mirtazapina sean agentes antidepresivos. El enantiómero S(+) bloquea los receptores  $\alpha_2$  y 5-HT<sub>2</sub> y el enantiómero R(-) bloquea el receptor 5-HT<sub>3</sub>.

### Eficacia clínica y seguridad

La actividad antagonista H<sub>1</sub> es la causante del efecto sedante de mirtazapina. El efecto anticolinérgico de mirtazapina es mínimo y dentro de las dosis terapéuticas, sólo tiene efectos limitados (por ejemplo, hipotensión ortostática) sobre el sistema cardiovascular.

El efecto de mirtazapina sobre el intervalo QTc se evaluó en un ensayo clínico aleatorizado, controlado con placebo y con moxifloxacino, en el que participaron 54 voluntarios sanos utilizando una dosis habitual de 45 mg y una dosis superior a la terapéutica de 75 mg. El modelo lineal e-máx indicó que la prolongación de los intervalos QTc permanecieron por debajo del umbral para una prolongación clínicamente significativa (ver sección 4.4).

### Población pediátrica

La realización de dos estudios aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo en niños con edades comprendidas entre 7 y 18 años con trastorno depresivo mayor (n = 259) con una dosis flexible para las primeras 4 semanas (15 a 45 mg de mirtazapina), seguido de una dosis fija (15, 30 o 45 mg de mirtazapina) durante otras 4 semanas no mostraron diferencias significativas entre mirtazapina y el placebo en las valoraciones primarias y todas las secundarias. Se observó un aumento de peso significativo ( $\geq 7\%$ ) en el 48,8% de los sujetos tratados con mirtazapina frente al 5,7% en el grupo placebo. También se observó frecuentemente urticaria (11,8% vs 6,8%) e hipertrigliceridemia (2,9% vs 0%).

## **5.2. Propiedades farmacocinéticas**

### Absorción

Después de la administración oral de *Mirtazapina comprimidos recubiertos con película*, el principio activo 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 la mirtazapina.

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

### Biotransformación

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

### Eliminación

Mirtazapina se metaboliza en su mayor parte y se elimina por la orina y las heces en pocos días. La semivida media de eliminación es 20-40 horas; se han registrado ocasionalmente semividas más largas, de

hasta 65 horas así como semividas más cortas en varones jóvenes. Esta semivida de eliminación es suficiente para justificar una administración única al día. El estado estacionario se alcanza en 3-4 días, sin que se produzca acumulación posteriormente.

#### Linealidad/No linealidad

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

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

### **5.3. Datos preclínicos sobre seguridad**

Los datos de los estudios no clínicos no revelan ningún riesgo especial para humanos basándose en los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad, potencial carcinogénico, toxicidad para la reproducción y el desarrollo.

En estudios de toxicidad reproductiva en ratas y conejos no se observaron efectos teratogénicos. A una exposición sistémica dos veces superior en comparación con la exposición terapéutica máxima en humanos hay un aumento en la pérdida postimplantación, disminución del peso al nacer y reducción de la supervivencia en perros durante los tres primeros días de lactancia.

Mirtazapina no fue genotóxico en una serie de pruebas de mutación génica y daño a cromosomas y al ADN. Los tumores de glándulas tiroideas encontrados en un estudio de carcinogenicidad en ratas y los neoplasmas encontrados en un estudio de carcinogenicidad en un ratón, fueron considerados especie-específicos y no como una respuesta genotóxica asociada con el tratamiento a largo plazo con altas dosis de inductores de enzimas hepáticos.

## **6 . DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1. Lista de excipientes**

#### Núcleo

Lactosa monohidrato

Celulosa en polvo

Almidón glicolato de sodio de patata (Tipo A)

Almidón de maíz pregelatinizado

Sílice coloidal anhidra

Estearato de magnesio

#### Recubrimiento

**15 mg**

Hipromelosa

Dióxido de titanio (E171)

Óxido de hierro amarillo (E172)

Talco

Macrogol 6000

### **6.2. Incompatibilidades**

No aplicable.

### **6.3. Período de validez**

Blister:

5 años.

Frasco:

2 años.

Periodo de validez tras primera apertura: 1 año.

#### **6.4. Precauciones especiales de conservación**

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

#### **6.5. Naturaleza y contenido del envase**

Blister blanco de PVC/PVDC/Aluminio.

**Mirtazapina ratiopharm 15 mg:**

Envases conteniendo 6, 10, 14, 20, 28, 30, 48, 50, 56, 60, 70, 90, 96, 100, 200, 250, 300, 500 y 100x1 comprimidos recubiertos con película.

Frasco de HDPE

**Mirtazapina ratiopharm 15 mg:** 100 comprimidos recubiertos con película

Puede que solamente esté comercializados algunos tamaños de envases.  
Los envases de 200, 250, 300 y 500 son para uso hospitalario.

#### **6.6. Precauciones especiales de eliminación**

Ninguna especial.

### **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

ratiopharm España, S.A.

C/ Anabel Segura 11, Edificio Albatros B 1º Planta, Alcobendas  
28108-Madrid (España)

### **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Mirtazapina ratiopharm 15 mg comprimidos recubiertos con película EFG: Nº de Reg.: 66.284

### **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN**

Fecha de la primera autorización: 27 de agosto 2004.

Fecha de la renovación de la autorización:

### **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

Junio 2021