

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Mirtazapina Viatrix Pharmaceuticals 30 mg comprimidos recubiertos con película EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto con película contiene 30 mg de mirtazapina.

Excipientes con efecto conocido:

Cada comprimido contiene 226,5 mg de lactosa anhidra y 1,8 mg de lactosa monohidrato.
Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película.

Comprimidos recubiertos con película, normales, convexos, de color ocre con la impresión “MR ranura 30” en una cara y “G” en la otra.

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

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

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 mg y 45 mg; la dosis de inicio es 15-30 mg. En general, mirtazapina empieza a ejercer su efecto 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 hay respuesta en un nuevo plazo de 2-4 semanas, el tratamiento se debe interrumpir.

Los pacientes con depresión deben ser tratados durante un periodo de al menos 6 meses para asegurar que están libres de síntomas.

Se recomienda suspender el tratamiento con mirtazapina gradualmente para evitar síntomas de abstinencia (ver sección 4.4).

Pacientes de edad avanzada

La dosis recomendada es la misma que para los adultos. En pacientes de edad avanzada, el aumento de dosis debe ser estrechamente monitorizado para conseguir una respuesta satisfactoria y segura.

Población pediátrica

No se debe utilizar mirtazapina en niños y adolescentes menores de 18 años ya que la eficacia no ha sido demostrada en dos ensayos clínicos a corto plazo (ver sección 5.1) y por motivos de seguridad (ver secciones 4.4, 4.8 y 5.1).

Pacientes con insuficiencia renal

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

estos pacientes (ver sección 4.4).

Pacientes con insuficiencia hepática

El aclaramiento de mirtazapina puede disminuir en pacientes con insuficiencia hepática. Esto se debe tener en cuenta cuando se prescribe mirtazapina a esta categoría de pacientes, sobre todo con insuficiencia hepática grave, ya que no se ha investigado en este grupo de pacientes (ver sección 4.4).

Método de administración

Mirtazapina tiene una semivida de eliminación de 20-40 horas, por lo que puede administrarse una vez al día. Debe administrarse preferiblemente como dosis única por la noche antes de acostarse.

Mirtazapina puede administrarse también en dos tomas (una por la mañana y una por la noche, la dosis mayor debe tomarse por la noche).

Los comprimidos deben tomarse por vía oral, con 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 monoamino oxidasa (IMAO) (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. Los comportamientos suicidas (intento de suicidio e ideas de suicidio), y la hostilidad (predominantemente agresión, comportamiento de confrontación e irritación) fueron constatadas con más frecuencia en ensayos clínicos con niños y adolescentes tratados con antidepresivos frente a aquellos tratados con placebo. Si se adoptase no obstante la decisión, si en base a las necesidades clínicas se toma la decisión de tratar, se debe supervisar cuidadosamente en el paciente la aparición de síntomas de suicidio. 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 de mirtazapina en este grupo de edad no han quedado demostrados. Además, se ha observado ganancia de peso significativa en este rango de edad más frecuentemente que en adultos.

Suicidio / pensamientos suicidas o empeoramiento clínico

La depresión se asocia con un mayor riesgo de pensamientos suicidas, autolesiones y suicidio (episodios suicidas). Este riesgo persiste hasta que se produzca una remisión significativa. Dado que la mejoría puede no producirse durante las primeras semanas o más de tratamiento, los pacientes deben ser estrechamente monitorizados hasta que se produzca dicha mejoría. Según la experiencia clínica general, el riesgo de suicidio puede aumentar en las primeras etapas de recuperación.

Los pacientes con antecedentes de episodios suicidas, o aquellos que presenten un grado significativo de ideación suicida antes de comenzar el tratamiento, tienen un mayor riesgo de pensamientos suicidas o intentos de suicidio, y deben ser controlados cuidadosamente durante el tratamiento. Un meta-análisis de ensayos controlados con placebo de medicamentos antidepresivos en pacientes adultos con trastornos psiquiátricos mostró un aumento del riesgo de comportamiento suicida con antidepresivos en comparación con placebo en pacientes menores de 25 años de edad.

El tratamiento antidepresivo se debe acompañar de una estrecha supervisión de los pacientes y, en particular, aquellos de alto riesgo, sobre todo al inicio del tratamiento y cuando se modifica la dosis. Se debe alertar a los pacientes (y a sus cuidadores) de la necesidad de vigilar cualquier empeoramiento clínico,

comportamiento o pensamiento suicida y cambios inusuales en el comportamiento y buscar consejo médico inmediatamente si se presentan estos síntomas.

Con respecto a la posibilidad de suicidio, en particular, en el inicio del tratamiento, sólo se debe proporcionar al paciente una cantidad limitada de comprimidos de mirtazapina, acorde con una buena gestión 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 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

Será necesario establecer la pauta posológica cuidadosamente, así como realizar un seguimiento regular a pacientes con:

- Epilepsia o síndrome orgánico cerebral; aunque la experiencia clínica indica que raramente se asocian crisis epilépticas al 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 ≤ 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 o infarto de miocardio reciente, situaciones en las que deberán tomarse 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, también se tendrá en cuenta lo siguiente:

- Pueden empeorar 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 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.
- Prolongación QT: tras la comercialización de mirtazapina, se han notificado casos de prolongación del QT, 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 prolongación QT, incluyendo el uso concomitante de medicamentos que prolongan el intervalo QT (ver sección 4.5 y sección 4.9). Se debe tener cuidado cuando se prescribe mirtazapina a pacientes con enfermedad cardiovascular conocida o con antecedentes familiares de prolongación QT, y con el uso concomitante de otros medicamentos que supuestamente prolongan el intervalo QT.

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, mioclonos, 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 debe tener precaución y monitorizar estrechamente al paciente cuando se administran estas sustancias concomitantemente con mirtazapina. Si aparecen estos síntomas, el tratamiento con mirtazapina debe interrumpirse e iniciar un 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).

Reacciones adversas cutáneas graves

Con el tratamiento con mirtazapina, se han notificado reacciones adversas cutáneas graves (SCAR), como síndrome Stevens-Johnson (SJS), necrólisis epidérmica tóxica (TEN), reacción al fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), dermatitis bullosa y eritema multiforme, que pueden ser potencialmente mortales o mortales.

Si aparecen signos y síntomas que sean indicativos de estas reacciones, se debe retirar inmediatamente la mirtazapina.

Si el paciente ha desarrollado alguna de estas reacciones con el uso de mirtazapina, no se debe reanudar el tratamiento con mirtazapina en ningún momento.

Pacientes de edad avanzada

Son con frecuencia más sensibles, especialmente con respecto a los efectos adversos de los antidepresivos. Sin embargo, en la investigación clínica con mirtazapina, no se ha descrito la aparición de efectos adversos de forma más frecuente en los pacientes de edad avanzada que en otros grupos de edad.

Lactosa

Este medicamento contiene 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.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Interacciones farmacodinámicas

Mirtazapina no debe administrarse en combinación con inhibidores de la MAO ni durante 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 (ver sección 4.3). Asimismo, al igual que con los ISRSs, la administración en combinación con otros principios activos serotoninérgicos (L-triptófano, triptanos, , opioides [por ejemplo buprenorfina, 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 potenciar los efectos sedantes de las benzodiazepinas y otros sedantes (principalmente la mayoría de antipsicóticos, agonistas antihistamínicos H1, opioides). Deben tomarse precauciones cuando se prescriben estos fármacos junto con mirtazapina.

Mirtazapina puede aumentar la acción depresora del alcohol sobre el SNC. Por lo tanto, se debe advertir a los pacientes de que deben evitar bebidas alcohólicas mientras toman mirtazapina.

Mirtazapina, a dosis de 30 mg al día causó un reducido, pero estadísticamente significativo, incremento en el ratio internacional normalizado (INR) en sujetos tratados con warfarina. Como a una dosis más elevada de mirtazapina no puede excluirse que el efecto sea más pronunciado, se recomienda monitorizar el INR en caso de tratamiento concomitante de warfarina con mirtazapina.

El riesgo de prolongación QT y/o arritmias ventriculares (por ejemplo, Torsades de pointes) puede incrementarse con el uso concomitante de medicamentos que prolongan el intervalo QTc (por ejemplo, algunos antipsicóticos y antibióticos).

Interacciones farmacocinéticas

La carbamazepina y la fenitoína, inductores de la CYP3A4, aumentaron aproximadamente dos veces el aclaramiento de mirtazapina, lo que resultó en una disminución de las concentraciones plasmáticas promedio de mirtazapina de 60% y 45% respectivamente. Si se añade carbamazepina u otro inductor del metabolismo hepático (como rifampicina) a la terapia con mirtazapina, puede ser necesario aumentar la dosis de mirtazapina. Si el tratamiento con uno de estos medicamentos se suspende, puede ser necesario disminuir la dosis de mirtazapina.

La administración concomitante de ketoconazol, un potente inhibidor de la CYP3A4, aumentó los niveles plasmáticos y el AUC de mirtazapina en aproximadamente un 40 y 50% respectivamente.

La administración concomitante con cimetidina (inhibidor débil de la CYP1A2, CYP2D6 y CYP3A4) podría incrementar más del 50% la concentración plasmática media de mirtazapina. 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 interacción se han realizado solo 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. Los estudios en animales no han mostrado ningún efecto teratogénico de relevancia clínica, sin embargo se ha observado toxicidad del desarrollo (ver sección 5.3).

Datos epidemiológicos sugieren que el uso de ISRS durante el embarazo, particularmente en los últimos meses de embarazo, puede aumentar el riesgo de hipertensión pulmonar persistente en neonatos (HPPN). Aunque ningún estudio ha investigado la asociación de HPPN con el tratamiento de mirtazapina, este riesgo potencial no se puede descartar teniendo en cuenta el mecanismo de acción relacionado (aumento de la concentración 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

Los pacientes con depresión presentan varios síntomas relacionados con la enfermedad en sí misma. Por tanto, a veces es difícil discernir qué síntomas son resultado de la propia enfermedad y cuáles son 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.

Con el tratamiento con mirtazapina, se han notificado reacciones adversas cutáneas graves (SCAR), como síndrome Stevens-Johnson (SJS), necrólisis epidérmica tóxica (TEN), reacción al fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), dermatitis bullosa y eritema multiforme (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 1501 pacientes (134 personas años) que recibieron dosis de mirtazapina de hasta 60 mg y 850 pacientes (79 personas años) que recibieron placebo. Se han excluido las fases de ampliación de estos ensayos clínicos para mantener la posibilidad de comparación con el placebo.

La tabla a continuación 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

Sistema orgánico	Muy frecuentes (≥1/10)	Frecuentes (≥1/100 <1/10) a	Poco frecuentes (≥1/1.000 <1/100) a	Raras (>1/10.000 <1/1.000) a	No conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)
Trastornos de la sangre y el sistema linfático					- Depresión de la médula ósea (granulocitopenia, agranulocitosis, anemia aplásica y trombocitopenia) - Eosinofilia
Trastornos endocrinos					- Secreción inadecuada de hormona antidiurética - Hiperprolactinemia (y síntomas relacionados de galactorrea y ginecomastia)
Trastornos del metabolismo y la nutrición	- Aumento del apetito ¹ - Aumento de peso ¹				- Hiponatremia
Trastornos psiquiátricos		- Sueños anormales - Confusión - Ansiedad ^{2,5} - Insomnio ^{3,5}	- Pesadillas ² - Manía - Agitación ² - Alucinaciones - Inquietud psicomotora (incluyendo acatisia,	- Agresión	- Ideas suicidas ⁶ - Comportamiento suicida ⁶

Sistema orgánico	Muy frecuentes (≥1/10)	Frecuentes (≥1/100 <1/10) a	Poco frecuentes (≥1/1.000 <1/100) a	Raras (>1/10.000 <1/1.000) a	No conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)
			hipercinesia)		
Trastornos del sistema nervioso	- Somnolencia ^{1,4} - Sedación ^{1,4} - Cefalea ²	- Letargia ¹ - Mareo - Temblor - Amnesia ⁷	- Parestesia ² - Síndrome de las piernas inquietas - Síncope	- Mioclono	- Convulsiones (ataques) - Síndrome serotoninérgico - Parestesia oral - Disartria
Trastornos vasculares		- Hipotensión ortostática	- Hipotensión ²		
Trastornos gastrointestinales	- Boca seca	- Náuseas ³ - Diarrea ² - Vómitos ² - Estreñimiento ¹	- Hipoestesia oral	- Pancreatitis	- Edema bucal - Aumento de la salivación
Trastornos hepatobiliares				- Aumento en los niveles de las transaminasas séricas	
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo		- Exantema ²			- Síndrome Stevens-Johnson - Dermatitis bullosa - Eritema multiforme - Necrólisis epidérmica tóxica - Reacción al fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS)
Trastornos musculoesqueléticos y de los huesos		- Artralgia - Mialgia - Dolor de espalda ¹			Rabdomiólisis
Trastornos renales y urinarios					Retención urinaria
Trastornos generales		- Edema periférico ¹ - Fatiga			- Sonambulismo - Edema generalizado - Edema localizado
Exploraciones complementarias					Aumento de la creatina-cinasa

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

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

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

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

⁵ 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.

⁶ 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).

⁷ En la mayor parte de los casos, los pacientes se recuperaron tras la retirada del fármaco.

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

Población pediátrica:

Las siguientes reacciones adversas se observaron de forma frecuente en los ensayos clínicos con niños: aumento de peso, urticaria e hipertrigliceridemia (ver 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 respecto a la sobredosis con mirtazapina sola, indica que los síntomas son en general leves. Se ha descrito depresión del sistema nervioso central con desorientación y sedación prolongada, junto con taquicardia e hiper o hipotensión leves. Sin embargo, a dosis mucho más elevadas que la dosis terapéutica, existe la posibilidad de que se presenten efectos más graves (incluso fatales), especialmente con sobredosis mixtas. En estos casos también se ha notificado prolongación QT y torsades de pointes.

Los casos de sobredosis deben recibir terapia sintomática apropiada y de apoyo de las funciones vitales. Debe realizarse monitorización del ECG. Debe considerarse el uso de carbón activado o el lavado gástrico.

Población pediátrica

Se deben tomar las medidas adecuadas según se ha descrito para los adultos en caso de una sobredosis en pacientes pediátricos.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: antidepresivos, otros antidepresivos, código ATC: N06AX11.

Mecanismo de acción/efectos farmacodinámicos

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 5HT₁, ya que la mirtazapina bloquea los receptores 5HT₂ y 5HT₃. Se cree que ambos enantiómeros de mirtazapina contribuyen a la actividad antidepresiva, el enantiómero S(+) bloqueando los receptores α_2 y 5HT₂ y el enantiómero R(-) bloqueando los receptores 5HT₃.

Eficacia clínica y seguridad

La actividad antihistamínica H₁ de mirtazapina se asocia a sus propiedades sedantes. No posee prácticamente actividad anticolinérgica y, a dosis terapéuticas, sólo tiene efectos limitados (por ejemplo hipotensión ortostática) sobre el sistema cardiovascular.

Se evaluó el efecto de la mirtazapina en el intervalo QTc en un ensayo clínico aleatorizado, controlado con moxifloxacino y placebo, en el que participaron 54 voluntarios sanos con una dosis normal de 45 mg y una

dosis supraterapéutica de 75 mg. El modelo de e-máx. lineal sugirió que la prolongación de los intervalos QTc se mantuvo por debajo del umbral de prolongación clínicamente significativo (ver sección 4.4).

Población pediátrica

En dos ensayos clínicos aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo, llevados a cabo en niños con edades comprendidas entre los 7 y los 18 años con trastorno depresivo mayor (n=259) utilizando una dosis flexible durante las primeras 4 semanas (15-45 mg de mirtazapina) seguida de una dosis fija (15, 30 ó 45 mg de mirtazapina) durante otras 4 semanas, no se demostraron diferencias significativas entre mirtazapina y placebo en la variable principal ni en las secundarias. Se observó un aumento de peso significativo (mayor o igual a 7%) en el 48,8% de los pacientes tratados con mirtazapina frente al 5,7% en el grupo de 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 del principio activo, mirtazapina se absorbe rápidamente (biodisponibilidad aproximadamente del 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 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* con 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 aparece con el mismo perfil farmacocinético que el medicamento sin metabolizar.

Eliminación

Mirtazapina es ampliamente metabolizada y eliminada por orina y heces en pocos días.

La vida media de eliminación es de 20-40 horas; se han registrado ocasionalmente vidas medias más prolongadas, de hasta 65 horas, y vidas medias más cortas en hombres jóvenes. La vida media de eliminación es suficiente para justificar una dosis al día. El estado de equilibrio estacionario se alcanza después de 3-4 días, tras los cuales no se produce acumulación.

Linealidad/no-linealidad

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

Otras poblaciones especiales

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 muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad, potencial carcinogénico, toxicidad para la reproducción y el desarrollo.

En estudios sobre la toxicidad en la reproducción 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 sí que hubo, sin embargo, un aumento en las pérdidas post-implantación, disminución del peso de

las crías recién nacidas, y reducción de la supervivencia de las crías durante los tres primeros días de lactancia en ratas.

Mirtazapina no se consideró genotóxica en una serie de ensayos de mutación génica y cromosómica y de alteración del DNA. Los tumores de las glándulas tiroideas encontrados en un estudio de carcinogénesis en ratas y la neoplasia hepatocelular encontrada en un estudio de carcinogenicidad en ratones se consideran específicos de la especie, siendo respuestas no genotóxicas asociadas a un tratamiento a largo plazo con dosis altas de inductores de enzimas hepáticas.

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Núcleo

Lactosa anhidra
Almidón de maíz
Sílice coloidal anhidra
Hidroxipropil celulosa de baja sustitución
Estearato de magnesio

Recubrimiento

Dióxido de titanio (E171)
Lactosa monohidrato
Macrogol 4000
Hipromelosa
Óxido de hierro amarillo (E172)
Óxido de hierro rojo (E172)
Óxido de hierro negro (E172)

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

3 años.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Conservar en el envase original.

Blísteres: Mantener el blíster dentro del envase de cartón.

Frascos: Mantener el frasco correctamente cerrado.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Blíster de PVC recubierto con PVdC incoloro y lámina de aluminio o frasco de comprimidos opaco de polipropileno con tapón opaco de polietileno con rellenedor de vacío opcional de polietileno.

Envase conteniendo 10, 14, 20, 28, 30, 50, 100, 250 o 500 comprimidos recubiertos con película.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

Los envases de más de 100 comprimidos recubiertos con película son para uso hospitalario.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Viatrix Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart, Dublín 15
Dublín
Irlanda

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

66342

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

Septiembre 2004

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Diciembre 2020