

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Mirtazapina Teva 15 mg comprimidos bucodispersables EFG.  
Mirtazapina Teva 30 mg comprimidos bucodispersables EFG.

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido bucodispersable contiene 15 mg de mirtazapina.  
Cada comprimido bucodispersable contiene 30 mg de mirtazapina.

Excipientes

15 mg: Cada comprimido bucodispersable contiene 3,60 mg de aspartamo

30 mg: Cada comprimido bucodispersable contiene 3,60 mg de aspartamo

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

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos bucodispersables

- **Mirtazapina Teva 15 mg comprimidos bucodispersables:** los comprimidos son redondos, con borde biselado y de color blanco, marcado en una de las caras con el número "93" y la otra marcada con el número "7303".
- **Mirtazapina Teva 30 mg comprimidos bucodispersables:** los comprimidos son redondos, con borde biselado y de color blanco, marcado en una de las caras con el número "93" y la otra cara marcada con el número "7304".

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1. Indicaciones terapéuticas

Tratamiento de episodios de depresión mayor en adultos.

#### 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 de edad avanzada el aumento de dosis debe realizarse bajo estrecha supervisión para conseguir una respuesta satisfactoria y segura.

### Población pediátrica

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

### 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).

### Forma de administración

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

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

Los comprimidos deben tomarse por vía oral. El comprimido se disgregará rápidamente y debe tragarse con agua.

## **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**

### Suicidio/ideación suicida o empeoramiento clínico

La depresión está asociada a un incremento del riesgo de ideación suicida, autolesiones y suicidio (episodios suicidas). Este riesgo persiste hasta que se produce una remisión significativa de la depresión. Como la mejoría puede no aparecer hasta pasadas las primeras semanas 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 ideación suicida antes de comenzar con el tratamiento, tienen un mayor riesgo de tener ideación suicida e intentos suicidas, y deben ser cuidadosamente controlados durante el tratamiento. Un meta-análisis de ensayos clínicos controlados con placebo de fármacos antidepresivos en pacientes adultos con trastornos psiquiátricos mostró un incremento en el riesgo de comportamiento suicida con antidepresivos en comparación con placebo en pacientes menores de 25 años.

El tratamiento con antidepresivos debe acompañarse de una supervisión cuidadosa de los pacientes y en particular de aquéllos de alto riesgo, especialmente al inicio del tratamiento y tras los cambios de dosis. Debe alertarse a los pacientes (y a sus cuidadores) sobre la necesidad de controlar cualquier empeoramiento clínico, comportamiento o pensamientos suicidas y cualquier cambio inhabitual en la conducta 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 bucodispersable, 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 reversible, pero en algunos casos con resultado de muerte. La mayoría de estos casos mortales están relacionados con pacientes mayores de 65 años. El médico debe vigilar la aparición de síntomas como fiebre, dolor de garganta, estomatitis u otros signos de infección; si se presentan tales síntomas debe suspenderse el tratamiento y realizarse un hemograma.

#### Ictericia

El tratamiento debe suspenderse si se presenta ictericia.

#### Situaciones que necesitan supervisión

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

- epilepsia y síndrome cerebral orgánico; aunque la experiencia clínica indica que los ataques epilépticos son raros durante el tratamiento con mirtazapina, al igual que otros antidepresivos, mirtazapina se debe introducir con precaución en pacientes con historial de ataques. El tratamiento debe suspenderse en cualquier paciente que desarrolle ataques, o siempre que aparezca un aumento en la frecuencia de los ataques.
- 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 de control.
- enfermedades cardíacas, tales como alteraciones de la conducción, angina de pecho o infarto de miocardio reciente, en estas situaciones se deben tomar las precauciones habituales y administrar con precaución los medicamentos concomitantes.
- presión arterial baja.
- 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, se debe tener en cuenta que:

- Los síntomas psicóticos pueden empeorar cuando se administran antidepresivos a pacientes con esquizofrenia u otras alteraciones psicóticas; los pensamientos paranoicos pueden intensificarse.
- Cuando se trata la fase depresiva del trastorno bipolar, esta puede transformarse en una fase maníaca. Los pacientes con antecedentes de manía/hipomanía deben ser controlados cuidadosamente. En caso de reacción maniaca, el tratamiento debe suspenderse. Debe abandonarse el tratamiento con Mirtazapina en caso de que el paciente entrase en una fase maniaca.

- Aunque mirtazapina no produce adicción, la experiencia tras la comercialización muestra que la interrupción brusca del tratamiento después de un tratamiento de larga duración 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 notificados, 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 prolongen el intervalo QTc.

### Hiponatremia

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

### Síndrome serotoninérgico

Interacción con 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 debe advertir precaución y se requiere una monitorización clínica cercana cuando estos principios activos se combinan con mirtazapina. El tratamiento con mirtazapina se debe interrumpir si tales episodios ocurren y se debe iniciar un tratamiento sintomático de soporte. 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 frecuentemente más sensibles, especialmente a los efectos adversos de los antidepresivos. En la investigación clínica con mirtazapina no se han notificado efectos adversos con más frecuencia en los pacientes de edad avanzada que en otros grupos de edad.

### Población pediátrica

Mirtazapina no deberá utilizarse en el tratamiento de niños y adolescentes menores de 18 años. Los comportamientos suicidas (intentos 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, sobre la base de las pruebas médicas, de efectuar el tratamiento, deberá supervisarse cuidadosamente en el paciente la aparición de síntomas de suicidio. Además, se carece de datos sobre la seguridad a largo plazo en niños y adolescentes por lo que se refiere al crecimiento, la madurez y el desarrollo cognitivo y conductual.

#### Aspartamo

Los comprimidos de Mirtazapina Teva contienen aspartamo, el cual es una fuente de fenilalanina. Puede ser perjudicial para personas con fenilcetonuria.

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

#### Interacciones farmacodinámicas

- Mirtazapina no debe administrarse simultáneamente con inhibidores de la MAO ni en las dos semanas posteriores a la suspensión del tratamiento con 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 potenciar los efectos sedantes de benzodiazepinas y otros agentes sedantes (principalmente la mayoría de antipsicóticos, agonistas antihistamínicos H1, opioides). Deben tomarse precauciones cuando se prescriben estos medicamentos junto con mirtazapina.
- Mirtazapina puede potenciar la acción depresora del alcohol sobre el sistema nervioso central. Por tanto se debe advertir a los pacientes de que eviten las bebidas alcohólicas mientras toman mirtazapina.
- Mirtazapina, a dosis de 30 mg al día causó un reducido, pero estadísticamente significativo, incremento en el ratio internacional normalizado (INR) en sujetos tratados con warfarina. Como a una dosis más elevada de mirtazapina no puede excluirse que el efecto sea más pronunciado, se recomienda monitorizar el INR en caso de tratamiento concomitante de warfarina con mirtazapina.
- El riesgo de QT prolongado y/o arritmias ventriculares (por ejemplo, Torsades de pointes) puede incrementarse con el uso concomitante de medicamentos que prolongan el intervalo QTc (por ejemplo, algunos antipsicóticos y antibióticos).

#### Interacciones farmacocinéticas

- la carbamazepina y la fenitoína, inductores de la enzima CYP3A4, aumentaron aproximadamente dos veces el aclaramiento de mirtazapina, lo que resultó en una disminución de las concentraciones plasmáticas promedio de mirtazapina de 60 % y 45% respectivamente. Si se añade carbamazepina u otro inductor del metabolismo hepático (como rifampicina) a la terapia con mirtazapina, puede ser necesario aumentar la dosis de mirtazapina. Si el tratamiento con uno de estos medicamentos se suspende, puede ser necesario disminuir la dosis de mirtazapina.
- la administración concomitante de ketoconazol, potente inhibidor de la CYP3A4, aumentó los niveles plasmáticos máximos y la AUC de mirtazapina aproximadamente en un 40 % y 50 %, respectivamente.
- cuando 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. Los estudios en animales no han mostrado ningún efecto teratogénico de relevancia clínica, sin embargo se ha observado toxicidad del desarrollo (ver apartado 5.3).

Los datos epidemiológicos han sugerido que el uso de ISSR en el embarazo, en particular al final del embarazo, puede aumentar el riesgo de hipertensión pulmonar persistente en recién nacidos (HPPRN). Aunque los estudios no han investigado la asociación de PPHN al tratamiento con mirtazapina, no se puede descartar este potencial teniendo en cuenta el mecanismo de acción relacionado (aumento en 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 de continuar/interrumpir el tratamiento con mirtazapina debe tomarse teniendo en cuenta el beneficio de la 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 peligrosa, en cualquier momento cuando se vean afectados.

### **4.8. Reacciones adversas**

#### Resumen del perfil de seguridad

Los pacientes con depresión presentan varios síntomas relacionados con la enfermedad misma. Por tanto, a veces es difícil diferenciar los síntomas que son resultado de la propia enfermedad o 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 aleatorizados controlados con placebo (ver más adelante) son somnolencia, sedación, boca seca, aumento de peso, aumento del apetito, mareos y fatiga.

Se han evaluado todos los ensayos clínicos aleatorizados y controlados con placebo (incluyendo indicaciones diferentes de la de episodios de depresión mayor) en cuanto a las reacciones adversas de mirtazapina. El meta-análisis hace referencia a 20 ensayos clínicos, con una duración programada de tratamiento de hasta 12 semanas, con 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.

#### 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”.

La frecuencia de las reacciones adversas están clasificadas de acuerdo con lo siguiente: muy frecuente ( $\geq 1/10$ ); frecuente ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); poco frecuente ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ); raro ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ); muy raro ( $< 1/10.000$ ); desconocidos (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Tabla 1. Reacciones adversas de mirtazapina

Sistema de clasificación de órganos	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Frecuencia desconocida
<i>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</i>					<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Depresión de la médula ósea (granulocitopenia, agranulocitosis, anemia aplásica, trombocitopenia)</li> <li>Eosinofilia</li> </ul>
<i>Trastornos endocrinos</i>					Secreción inadecuada de hormona antidiurética
<i>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Aumento de peso<sup>1</sup></li> <li>▪ Aumento del apetito<sup>1</sup></li> </ul>				Hiponatremia

Sistema de clasificación de órganos	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Frecuencia desconocida
<i>Trastornos psiquiátricos</i>	▪	▪ Sueños anormales ▪ Confusión ▪ Ansiedad <sup>2,5</sup> ▪ Insomnio <sup>3,5</sup>	▪ Pesadillas <sup>2</sup> ▪ Mania ▪ Agitación <sup>2</sup> ▪ Alucinaciones Inquietud psicomotora (incluyendo acatisia, hipercinesia)	Agresión	▪ Ideación suicida <sup>6</sup> Comportamiento suicida <sup>6</sup>
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>	▪ Somnolencia <sup>1,4</sup> ▪ Sedación <sup>1,4</sup> ▪ Cefalea <sup>2</sup>	▪ Letargia <sup>1</sup> ▪ Mareo ▪ Temblor	▪ Parestesia <sup>2</sup> ▪ Síndrome de las piernas inquietas ▪ Síncope	▪ Mioclono	▪ Convulsiones (ataques) ▪ Síndrome serotoninérgico ▪ Parestesia oral ▪ Disartria
<i>Trastornos vasculares</i>		▪ Hipotensión ortostática	▪ Hipotensión <sup>2</sup>		
<i>Trastornos gastrointestinales</i>	▪ Boca seca	▪ Náuseas <sup>3</sup> ▪ Diarrea <sup>2</sup> ▪ Vómitos <sup>2</sup> ▪ Estreñimiento	▪ Hipoestesia oral	Pancreatitis	▪ Edema bucal ▪ Aumento de salivación
<i>Trastornos hepatobiliares</i>				Aumento de la actividad de las transaminasas séricas	
<i>Trastornos de la piel y tejido subcutáneo</i>		▪ Exantema <sup>2</sup>			Síndrome de Steven Johnson's Dermatitis bullosa Eritema multiforme Necrólisis epidérmica tóxica
<i>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</i>		▪ Artralgia ▪ Mialgia ▪ Dolor de espalda <sup>1</sup>			Rabdomiólisis
<i>Trastornos</i>					Retención urinaria



Sistema de clasificación de órganos	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Frecuencia desconocida
<i>renales y urinarios</i>					
<i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</i>		<ul style="list-style-type: none"> <li>▪Edema periférico<sup>1</sup></li> <li>▪Fatiga</li> </ul>			Somnambulismo
<i>Exploraciones complementarias</i>					Creatinina aumentada

<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 significativa. <sup>3</sup>

<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>

<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).

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas 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

Los siguientes efectos adversos se observaron de forma frecuente en ensayos clínico en niños: aumento de peso, urticaria e hipertrigliceridemia (ver también la 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 sola indica que los síntomas son, por lo general, leves. Se ha notificado casos de 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, sobretodo 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 realizarse monitorización del ECG. Debe considerarse el uso de carbón activado o el lavado gástrico.

### Población pediátrica

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

## **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1. Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: Otros antidepresivos.  
Código ATC: N06AX11

#### Mecanismo de acción/efectos farmacodinámicos

Mirtazapina es un antagonista  $\alpha_2$  – presináptico que aumenta la neurotransmisión noradrenérgica y serotoninérgica en el sistema nervioso central. La intensificación de la neurotransmisión serotoninérgica está mediada específicamente por 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 cree que ambos enantiómeros de mirtazapina contribuyen a la actividad antidepresiva. El enantiómero S(+) bloquea los receptores  $\alpha_2$  y 5 – HT<sub>2</sub> y el enantiómero R(-) bloquea los receptores 5 – HT<sub>3</sub>.

#### Eficacia clínica y seguridad

La actividad antihistamínica H<sub>1</sub> de mirtazapina se asocia a sus propiedades sedantes. Su actividad anticolinérgica es prácticamente nula y a dosis terapéuticas, prácticamente no tiene efectos sobre el sistema cardiovascular.

### Población pediátrica

Dos ensayos clínicos randomizados, doble ciego, controlado con placebo en niños de edad entre 7 y 18 años con trastorno de depresión mayor (n=259) utilizando una dosis flexible durante las primeras 4 semanas (15-45 mg de mirtazapina) seguido de una dosis fija (15,30 o 45 mg de mirtazapina) durante otras 4 semanas fracasaron en demostrar diferencias significativas entre mirtazapina y placebo en los puntos finales primarios y todos los secundarios. Se observó una ganancia de peso significativa (>7%) en el 48,8% de los sujetos tratados con mirtazapina comparado con el 5,7% en el brazo de placebo. También se observó de forma frecuente urticaria (11,8% vs 6,8%) e hipertrigliceridemia (2,9% vs 0%).

### **5.2. Propiedades farmacocinéticas**

#### Absorción

Después de la administración oral, el principio activo mirtazapina se absorbe bien y rápidamente (biodisponibilidad aproximada del 50 %), alcanzando 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 de 20 a 40 horas; ocasionalmente se han registrado 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 en pacientes con insuficiencia renal o hepática.

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

Los datos preclínicos no muestran riesgos especiales para humanos basándose en los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas, carcinogenicidad o genotoxicidad.

En estudios de toxicidad reproductiva en ratas y conejos no se han observado efectos teratogénicos. A una exposición sistémica dos veces superior en comparación con la exposición terapéutica máxima en humanos, hay un incremento de pérdidas postimplantación, descenso en el peso de las crías y una reducción en la supervivencia de las crías durante los tres primeros días de lactancia.

Mirtazapina no fue genotóxico en una serie de pruebas de mutación génica y cromosómica y de alteración del ADN. Los tumores de glándulas tiroideas encontrados en un estudio de carcinogenicidad en ratas y las neoplasias hepatocelulares encontradas en un estudio de carcinogenicidad en ratones, se consideran específicos de la especie, siendo respuestas genotóxicas asociadas a un tratamiento a largo plazo con dosis altas de inductores de enzimas hepáticas.

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1 Lista de excipientes**

Xilitol (E967)  
Sílice precipitada  
Copolímero metacrilato butilado básico  
Crospovidona  
Aspartamo (E951)  
Aroma de naranja  
Manitol (E421)  
Estearato de magnesio

### **6.2 Incompatibilidades**

No procede.

### **6.3 Periodo de validez**

2 años

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

Este medicamento no precisa condiciones especiales de conservación.

### **6.5 Naturaleza y contenido del recipiente**

Blisters rígidos, del tipo que debe separarse la lámina para abrirlos, formados por una lámina de aluminio y una lámina de plástico selladas a una lámina de aluminio con base de papel.

Tamaños de envase:

**Mirtazapina Teva 15 mg:** 6, 12, 18, 28, **30**, 48, 50, 60, 90, 96, 100, 200 y **500** comprimidos bucodispersables.

**Mirtazapina Teva 30 mg:** 6, 12, 18, 28, **30**, 48, 50, 60, 90, 96, 100, 180 (10x18), 200 y **500** comprimidos bucodispersables.

No se comercializarán todos los tamaños de envase.

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

No procede.

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

TEVA PHARMA, S.L.U.

C/ Anabel Segura, 11, Edificio Albatros B, 1ª planta,  
Alcobendas, 28108 - Madrid

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

Mirtazapina Teva 15 mg comprimidos bucodispersables EFG: 67.665

Mirtazapina Teva 30 mg comprimidos bucodispersables EFG: 67.666

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

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

Marzo 2016