FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Mirtazapina Sandoz 15 mg comprimidos bucodispersables EFG.
Mirtazapina Sandoz 30 mg comprimidos bucodispersables EFG.
Mirtazapina Sandoz 45 mg comprimidos bucodispersables EFG.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Mirtazapina Sandoz 15 mg comprimidos bucodispersables:
Cada comprimido bucodispersable contiene 15 mg de mirtazapina.
Excipientes con efecto conocido
Cada comprimido bucodispersable contiene 3 mg de aspartamo (E 951), 15 nanogramos de sulfitos y 0,047 mg de alcohol bencílico.

Mirtazapina Sandoz 30 mg comprimidos bucodispersables:
Cada comprimido bucodispersable contiene 30 mg de mirtazapina.
Excipientes con efecto conocido
Cada comprimido bucodispersable contiene 6 mg de aspartamo (E 951), 30 nanogramos de sulfitos y 0,093 mg de alcohol bencílico.

Mirtazapina Sandoz 45 mg comprimidos bucodispersables:
Cada comprimido bucodispersable contiene 45 mg de mirtazapina.
Excipientes con efecto conocido
Cada comprimido bucodispersable contiene 9 mg de aspartamo (E 951), 45 nanogramos de sulfitos y 0,14 mg de alcohol bencílico

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido bucodispersable.
Comprimidos bucodispersables de color blanco a casi blanco, redondos, planos con los bordes biselados y lisos en ambas caras.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

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

4.2. Posología y forma de administración

Posología

Adultos
La dosis diaria efectiva normalmente se encuentra entre 15 y 45 mg, la dosis de inicio es de 15 o 30 mg. En general, mirtazapina comienza a ejercer su efecto tras 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 se puede aumentar hasta la dosis máxima. Pero si no se produce respuesta en 2-4 semanas más, se debe interrumpir el tratamiento.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

A los pacientes con depresión se les deben tratar durante un periodo suficiente de al menos 6 meses para asegurar que están libres de síntomas.

Se recomienda interrumpir el tratamiento con mirtazapina de forma gradual para evitar síntomas de retirada (ver sección 4.4).

Pacientes de edad avanzada
La dosis recomendada es la misma que en adultos. En pacientes de edad avanzada el aumento de dosis se debe realizar 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 se debe tener en cuenta cuando se prescribe mirtazapina a este grupo de pacientes (ver sección 4.4).

Insuficiencia hepática
El aclaramiento de mirtazapina puede disminuir en pacientes con insuficiencia hepática. Esto se debe tener 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 se debe utilizar en niños y adolescentes menores de 18 años ya que no se demostró la eficacia en dos ensayos clínicos a corto plazo (ver sección 5.1) así como también por motivos de seguridad (ver secciones 4.4, 4.8 y 5.1).

Forma de administración

Mirtazapina tiene una semivida de eliminación de 20-40 horas, por lo que se puede administrar una vez al día. Se debe tomar preferiblemente una dosis única por la noche antes de acostarse. Mirtazapina también se puede administrar en dos dosis divididas (una por la mañana y otra por la noche, la dosis mayor se debe tomar por la noche).

Los comprimidos se administran por vía oral. El comprimido se desintegrará rapidamente y se puede tragar sin agua.

4.3. Contraindicaciones

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

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Población pediátrica
Mirtazapina no se debe utilizar en el tratamiento de niños y adolescentes menores de 18 años. Se observaron comportamientos suicidas (intentos de suicidio y pensamientos suicidas) y hostilidad (principalmente agresión, comportamiento de confrontación e irritación) en los ensayos clínicos con más frecuencia en niños y adolescentes tratados con antidepresivos frente a aquellos tratados con placebo. Si en base a las necesidades clínicas, se toma la decisión de tratar, se debe supervisar cuidadosamente la aparición de síntomas de suicidio en el paciente. Además, no se dispone de datos de seguridad a largo plazo en niños y adolescentes en cuanto al crecimiento, la madurez y el desarrollo cognitivo y conductual.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Reacciones adversas cutáneas graves

Se han notificado en asociación con el tratamiento con mirtazapina reacciones adversas cutáneas graves (RACG), como síndrome de Stevens-Johnson (SJS), necrólisis epidérmica tóxica (NET), reacción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), dermatitis ampollosa y eritema multiforme, que pueden poner en peligro la vida o ser potencialmente mortales.

Si aparecen signos y síntomas que indiquen estas reacciones, se retirará inmediatamente 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.

Suicidio/ pensamiento suicida o empeoramiento clínico

La depresión está asociada con un incremento del riesgo de pensamiento suicida, autolesiones y suicidio (episodios suicidas). Este riesgo persiste hasta que se produce una remisión significativa. Como la mejoría puede no aparecer hasta pasadas las primeras semanas de tratamiento, los pacientes deben ser controlados regularmente hasta que se evidencie esta mejoría. Según la experiencia clínica general, el riesgo de suicidio puede aumentar en las primeras fases de la recuperación.

Los pacientes con antecedentes de episodios suicidas o aquellos que presentan un grado significativo de ideación suicida antes de comenzar con el tratamiento, tienen un mayor riesgo de tener ideación e intentos suicidas, y deben ser cuidadosamente controlados durante el tratamiento.

Un meta-análisis de ensayos clínicos controlados con placebo de medicamentos antidepresivos, en adultos con trastornos psiquiátricos, mostró un riesgo incrementado de casos de comportamiento suicida con antidepresivos frente a placebo en pacientes menores de 25 años.

El tratamiento con antidepresivos se debe acompañar de una supervisión cuidadosa de los pacientes, en particular aquellos de alto riesgo, especialmente al principio del tratamiento y cuando se modifica la dosis.

Se debe advertir a los pacientes (y a sus cuidadores) sobre la necesidad de controlar la aparición de un empeoramiento clínico, pensamientos o comportamiento suicida y cambios inusuales en el comportamiento y que consulten con su médico inmediatamente si se presentan estos síntomas.

Respecto a la posibilidad de suicidio, solo se debe administrar al paciente una pequeña cantidad de mirtazapina junto con una buena gestión del paciente, para evitar 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 reacción adversa rara en ensayos clínicos con mirtazapina. Después de la comercialización de mirtazapina, se han notificado en casos muy raros agranulocitosis, la mayoría reversibles, pero en algunos casos con resultado de muerte. La mayoría de los 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, se debe suspender el tratamiento y realizar un hemograma.

Ictericia

Se debe interrumpir el tratamiento si se presenta ictericia.

Situaciones que necesitan supervisión

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

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

- epilepsia y síndrome orgánico cerebral: aunque la experiencia clínica indica que raramente se producen convulsiones epilépticas en pacientes tratados con mirtazapina, al igual que con otros antidepresivos, mirtazapina se debe introducir con precaución en pacientes con antecedentes de convulsiones. El tratamiento se debe interrumpir en todo paciente que desarrolle convulsiones, o cuando haya un incremento de la frecuencia de las mismas,
- 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 cardiacas como alteraciones de la conducción, angina de pecho e infarto de miocardio reciente, donde se deben tomar las precauciones habituales y administrar con precaución los medicamentos concomitantes,
- hipotensión,
- diabetes mellitus: los antidepresivos pueden alterar el control de la glicemia en pacientes diabéticos. Puede ser necesario ajustar las dosis de insulina y/o hipoglucemiante oral y se recomienda un riguroso control.

Al igual que con otros antidepresivos, se debe tener en cuenta lo siguiente:
- Puede darse un empeoramiento de los síntomas psicóticos cuando se administran antidepresivos a pacientes con esquizofrenia u otras alteraciones psicóticas; pueden intensificarse los pensamientos paranoicos.
- Si se trata la fase depresiva del trastorno bipolar puede transformarse en fase maníaca. Los pacientes con antecedentes de manía/hipomanía deben ser controlados cuidadosamente. Se debe abandonar el tratamiento con mirtazapina en caso de que el paciente entre 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 en ocasiones 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 notificados como parte del síndrome de abstinencia, debe tenerse en cuenta que pueden estar relacionados con la enfermedad subyacente. Tal y como aparece en la sección 4.2, se recomienda dejar el tratamiento con mirtazapina gradualmente.
- Se debe tener 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/agitación 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, acompañada de la incapacidad de sentarse o permanecer quieto. Esto puede ocurrir con mayor probabilidad en las primeras semanas de tratamiento. En pacientes que desarrollan estos síntomas, el aumento de dosis podría ser perjudicial.
- Casos de prolongacion del intervalo QT, Torsade de Pointes, taquicardia ventricular, y muerte repentina, se han detectado durante la postautorizacion de mirtazapina. La mayoria de los informes se produjeron en asociacion con sobredosis o en pacientes con otros factores de riesgo para la prolongacion del intervalo QT, incluyendo uso concomitante de medicamentos que pronloncan el QTC (ver secciones 4.5 y sección 4.9). Se debe tener precaucion cuando se prescribe mirtazapina en pacientes con enfermedad cardiovascular conocida o historial familiar de prolongacion QT, y en uso concomitante con otros medicamentos a traves de la prolongación del intervalo QTc.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Hiponatremia

Se ha notificado muy raramente hiponatremia con el uso de mirtazapina, probablemente debida a una secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIADH). Se debe tener 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 medicamentos serotoninérgicos: puede aparecer un síndrome serotoninérgico cuando se dan inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRSs) en asociación con otros medicamentos 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 seguimiento clínico cuando estas sustancias activas se combinen con mirtazapina. El tratamiento con mirtazapina se debe interrumpir si tales acontecimientos ocurren e iniciar 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 en monoterapia (ver sección 4.8).

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.

Mirtazapina Sandoz contiene aspartamo, alcohol bencílico, sulfitos y sodio.

Mirtazapina Sandoz 15 mg comprimidos bucodispersables EFG.

Este medicamento contiene 3 mg de aspartamo en cada comprimido bucodispersable. El aspartamo contiene una fuente de fenilalanina que puede ser perjudicial en caso de padecer fenilcetonuria (FCN).

Este medicamento contiene 0,047 mg de alcohol bencílico en cada comprimido bucodispersable.

El alcohol bencílico puede provocar reacciones alérgicas. Los volúmenes elevados se deben utilizar con precaución y sólo en caso necesario, especialmente en pacientes con insuficiencia hepática o renal, o durante el embarazo o lactancia debido al riesgo de acumulación y toxicidad (acidosis metabólica).

El alcohol bencílico se ha relacionado con el riesgo de efectos adversos graves que incluyen problemas respiratorios ("síndrome de jadeo") en niños.

Mirtazapina Sandoz 30 mg comprimidos bucodispersables EFG.

Este medicamento contiene 6 mg de aspartamo en cada comprimido bucodispersable. El aspartamo contiene una fuente de fenilalanina que puede ser perjudicial en caso de padecer fenilcetonuria (FCN).

Este medicamento contiene 0,093 mg de alcohol bencílico en cada comprimido bucodispersable. El alcohol bencílico puede provocar reacciones alérgicas. Los volúmenes elevados se deben utilizar con precaución y sólo en caso necesario, especialmente en pacientes con insuficiencia hepática o renal, o durante el embarazo o lactancia debido al riesgo de acumulación y toxicidad (acidosis metabólica).

El alcohol bencílico se ha relacionado con el riesgo de efectos adversos graves que incluyen problemas respiratorios ("síndrome de jadeo") en niños.

Mirtazapina Sandoz 45 mg comprimidos bucodispersables EFG.

Este medicamento contiene 9 mg de aspartamo en cada comprimido bucodispersable. El aspartamo contiene una fuente de fenilalanina que puede ser perjudicial en caso de padecer fenilcetonuria (FCN).

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Este medicamento contiene 0,14 mg de alcohol bencílico en cada comprimido bucodispersable. El alcohol bencílico puede provocar reacciones alérgicas. Los volúmenes elevados se deben utilizar con precaución y sólo en caso necesario, especialmente en pacientes con insuficiencia hepática o renal, o durante el embarazo o lactancia debido al riesgo de acumulación y toxicidad (acidosis metabólica).
El alcohol bencílico se ha relacionado con el riesgo de efectos adversos graves que incluyen problemas respiratorios ("síndrome de jadeo") en niños.

Este medicamento contiene aroma de menta que contiene pequeñas cantidades de sulfitos. Este medicamento puede producir reacciones alérgicas graves y broncoespasmo porque contiene pequeñas cantidades de sulfitos.

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

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Interacciones farmacodinámicas

- Mirtazapina no se debe administrar simultáneamente con inhibidores de la MAO ni en las dos semanas posteriores a la suspensión del tratamiento con el inhibidor de la MAO. Por el contrario, deben pasar aproximadamente dos semanas antes de que los pacientes tratados con mirtazapina sean tratados con inhibidores de la MAO (ver sección 4.3).
  Asimismo, al igual que con los ISRSs, la administración concomitante 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 preparados a base de *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 las benzodiazepinas y otros sedantes (principalmente la mayoría de antipsicóticos, agonistas antihistamínicos H1, opioides). Deben tomarse precauciones cuando se prescriben estos medicamentos junto con mirtazapina.
- Mirtazapina puede aumentar la acción depresora del alcohol sobre el sistema nervioso central. Por tanto, debe advertirse a los pacientes que eviten las bebidas alcohólicas mientras toman mirtazapina.
- Mirtazapina, a dosis de 30 mg al día 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 verse incrementado con el uso concomitante de medicinas que prolongan el intervalo QTc (por ejemplo algún antipsicótico y antibióticos).

Interacciones farmacocinéticas

- Carbamazepina y 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) al tratamiento 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.
- Si se administra cimetidina (inhibidor débil de la CYP1A2, CYP2D6 y CYP3A4) con mirtazapina, la concentración plasmática media de mirtazapina se podría incrementar más del 50%. Se debe tener

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

precaución y se podría tener 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 solo se han llevado a cabo 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 (ver sección 5.3).

Los datos epidemiológicos sugieren que el uso de ISRSs en el embarazo, particularmente al final, puede aumentar el riesgo de hipertensión pulmonar persistente en el recién nacido (HPPRN). Aunque no se han llevado a cabo estudios que evalúen la asociación de HPPRN con el tratamiento con mirtazapina, el riesgo potencial no se puede estimar teniendo en cuenta el mecanismo de acción relacionado (aumento en las concentraciones de serotonina).

Se debe tener precaución al prescribir en mujeres embarazadas. Si mirtazapina se usa hasta o un poco antes del nacimiento, se recomienda la monitorización postnatal del recién nacido para detectar los posibles efectos de abstinencia.

Lactancia

Estudios en animales y los datos limitados en humanos han mostrado que mirtazapina se excreta en cantidades muy pequeñas en la leche materna. La decisión sobre continuar/interrumpir la lactancia o continuar/interrumpir el tratamiento con mirtazapina se debe tomar teniendo en cuenta el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento con mirtazapina para la madre.

Fertilidad

Los estudios no clínicos de toxicidad reproductiva 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 (particularmente en la fase inicial del tratamiento). Los pacientes en tratamiento con antidepresivos deben evitar realizar actividades potencialmente peligrosas que requieran un estado de alerta y concentración, como conducir un vehículo o utilizar maquinaria.

4.8. Reacciones adversas

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

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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 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).

En todos los estudios randomizados controlados con placebo (incluyendo otras indicaciones distintas de la de episodios de depresión mayor) se han evaluado los efectos adversos por mirtazapina. El meta-análisis hace referencia a 20 ensayos clínicos, con una duración programada del tratamiento de hasta 12 semanas, con 1501 pacientes (134 años-persona) recibiendo dosis de mirtazapina hasta 60 mg y 850 pacientes (79 años-persona) que recibieron placebo. Las fases de ampliación de este ensayo se han excluido para mantener la comparabilidad del tratamiento con placebo.

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 “no conocida”.

Tabla 1. Reacciones adversas de Mirtazapina Sandoz

Sistema orgánico	**Muy frecuentes (≥1/10)**	**Frecuentes (≥1/100 a <1/10)**	**Poco frecuentes (≥1/1.000 a <1/100)**	**Raras (≥1/10.000 a <1/1.000)**	**No conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)**
Trastornos de la sangre y del 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 como galactorrea y ginecomastia)

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Sistema orgánico	Muy frecuentes (≥1/10)	Frecuentes (≥1/100 a <1/10)	Poco frecuentes (≥1/1.000 a <1/100)	Raras (≥1/10.000 a <1/1.000)	No conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)
Trastornos del metabolismo y de 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, hipercinesia)	Agresión	Ideación suicida[6] Comportamiento suicida[6] Sonambulismo
Trastornos del sistema nervioso	Somnolencia[1,4] Sedación[1,4] Cefalea[2]	Letargo[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 las actividades de las transaminasas séricas	

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Sistema orgánico	Muy frecuentes (≥1/10)	Frecuentes (≥1/100 a <1/10)	Poco frecuentes (≥1/1.000 a <1/100)	Raras (≥1/10.000 a <1/1.000)	No conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo		Exantema[2]			Síndrome de Stevens-Johnson Dermatitis bullosa Eritema multiforme Necrólisis epidermica toxica Reacción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS)
Trastornos músculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Artralgia Mialgia Dolor de espalda[1]			Rabdomiolisis
Trastornos renales y urinarios					Retencion urinaria
Trastornos del aparato reproductor y de la mama					Priapismo
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		Edema periférico[1] Fatiga			Edema generalizado Edema localizado
Exploraciones complementarias					Aumento de la creatinin kinasa

[1] En ensayos clínicos este evento ocurrió 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 acontecimientos 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, pero puede comprometer la eficacia antidepresiva.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

[5] En el tratamiento con antidepresivos 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 mayoría de los casos, los pacientes se recuperan tras la retirada del medicamento.

En las pruebas de laboratorio realizadas en ensayos clínicos, se han observado aumentos pasajeros de transaminasas y gamma-glutamil transferasa (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 habitualmente en los ensayos clínicos con niños: aumento de peso, urticaria e hipertrigliceridemia (véase 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 hasta el momento respecto a la sobredosis con mirtazapina en monoterapia, indica que los síntomas son normalmente leves. Se ha descrito depresión del sistema nervioso central con desorientación y sedación prolongada, junto con taquicardia e hipertensión o hipotensión leves. Sin embargo, existe la posibilidad de resultados más graves (incluso mortales) a dosis muy superiores a la dosis terapéutica, en especial con sobredosificaciones mixtas. En estos casos también se ha detectado prolongación QT y Torsade de Pointes.

Los casos de sobredosis deberán recibir una terapia sintomática apropiada y de soporte respecto a las funciones vitales. La monitorización ECG también debe tenerse en cuenta. También se debe considerar el lavado gástrico o el carbón activado.

Población pediátrica

Las acciones apropiadas según se describen para adultos deben llevarse a cabo en caso de sobredosificación en pacientes pediátricos.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: otros antidepresivos
Código ATC: NO6AX11.

Mecanismo de acción/efectos farmacodinámicos
Mirtazapina es un antagonista activo central α_2-presináptico, que aumenta la neurotransmisión noradrenérgica y serotoninérgica a nivel central. La intensificación de la neurotransmisión serotoninérgica está mediada específicamente por los receptores 5-HT_1, ya que la mirtazapina bloquea los receptores 5-HT_2

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

y 5-HT_3. Se cree que ambos enantiómeros de mirtazapina contribuyen a la actividad antidepresiva, el enantiómero S (+) bloqueando los receptores α_2 y 5-HT_2 y el enantiómero R (-) bloqueando los receptores 5-HT_3.

Eficacia clínica y seguridad

Mirtazapina es un antagonista de los receptores H_1 de la histamina. Esto explica su efecto sedante. Su actividad anticolinérgica es prácticamente nula y, a dosis terapéuticas, solamente tiene efectos limitados (por ejemplo hipotensión ortostatica) 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-max indicó que la prolongación de los intervalos QTc permanecieron por debajo del umbral para una prolongación clínicamente significativa (ver sección 4.4).

Población pediátrica

Dos estudios randomizados, doble ciego, controlados por placebo en niños entre 7 y 18 años con trastorno de depresión mayor (n=259) utilizando una dosis flexible durante las primeras 4 semanas (15 a 45 mg de mirtazapina) seguidos de una dosis fija (15, 30 ó 45 mg de mirtazapina) durante otras 4 semanas no han demostrado diferencias significativas entre mirtazapina y el placebo en el final del tratamiento primario y secundario. Un aumento de peso significativo (≥7%) se observó en un 48,8% de los pacientes tratados con mirtazapina comparado con el 5,7% tratado con placebo. Urticaria (11,8% vs 6,8%) e hipertrigliceridemia (2,9% vs 0%) se observaron también frecuentemente.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Tras la administración oral del medicamento, el principio activo mirtazapina se absorbe bien y rápidamente (biodisponibilidad aproximadamente del 50%), alcanzando los niveles plasmáticos máximos después de aproximadamente 2 horas. La ingesta de alimentos no tiene influencia en la farmacocinética de mirtazapina.

Distribución

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

Biotransformación

Las vías principales de biotransformación son la desmetilacion y oxidación, seguidos por conjugación. Los datos in vitro de microsomas hepáticos humanos indican que las enzimas CYP2D6 y CYP1A2 del citocromo P450 están implicadas en la formación del metabolito 8-hidroxi de mirtazapina, mientras que CYP3A4 se considera el responsable para la formación de metabolitos N-demetil y N-oxido. El metabolito demetil es farmacológicamente activo y parece tener el mismo perfil farmacocinéticos que el compuesto principal.

Eliminación

Mirtazapina se metaboliza extensivamente y se elimina por vía urinaria y heces dentro de unos cuantos días. La semivida de eliminación es de 20-40 horas; ocasionalmente se han registrado semividas más largas, de hasta 65 horas, así como semividas más cortas en varones jóvenes.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

La 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.

Poblaciones especiales
El aclaramiento de mirtazapina puede disminuir a causa de insuficiencia hepática o renal.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos no clínicos de seguridad no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad, potencial carcinogénico, toxicidad en la reproducción y en el desarrollo..

No se observaron efectos teratogénicos en estudios de toxicidad reproductiva en ratas y conejos. En ratas, a una exposición sistémica dos veces más elevada en comparación con la máxima exposición terapéutica en seres humanos, hubo un aumento de pérdidas postimplantación, disminución del peso de las crías y reducción de la supervivencia durante los primeros tres días de lactancia.

Mirtazapina no se consideró genotóxica en una serie de ensayos de mutación génica y cromosómica y de alteración del ADN. En estudios de carcinogénesis se observaron tumores de las glándulas tiroideas en ratas y neoplasia hepatocelular en ratones. Estas respuestas se consideran específicas de la especie, no respuestas genotóxicas asociadas a un tratamiento a largo plazo con dosis altas de inductores de enzimas hepáticos.

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Manitol (E 421)
Povidona K30
Crospovidona
Sílice coloidal anhidra
Aspartamo (E 951)
Estearato de calcio
Aroma de naranja (maltodextrina, aromas naturales y artificiales, dl-alfa-tocoferol, alcohol bencílico, sodio)
Aroma de menta (maltodextrina, aromas naturales, dextrina, sulfitos.)

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

3 años.

6.4. Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 30°C.
Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Mirtazapina Sandoz 15 mg:
Blíster de Aluminio/Aluminio conteniendo 6, 10, 18, 28, 30, 48, 84, 90 ó 96 comprimidos bucodispersables.

Mirtazapina Sandoz 30 mg y 45 mg:
Blíster de Aluminio/Aluminio conteniendo 6, 18, 28, 30, 48, 84, 90 ó 96 comprimidos bucodispersables.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Sandoz Farmacéutica, S.A.
Centro Empresarial Parque Norte
Edificio Roble
C/ Serrano Galvache, 56
28033 Madrid
España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Mirtazapina Sandoz 15 mg comprimidos bucodispersables EFG: 69.490
Mirtazapina Sandoz 30 mg comprimidos bucodispersables EFG: 69.491
Mirtazapina Sandoz 45 mg comprimidos bucodispersables EFG: 69.492

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

Fecha de la primera autorización: 26 /diciembre/ 2007
Fecha de la última renovación: 11/agosto/2010

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

08/2025

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) (http://www.aemps.gob.es/).

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios