FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Mirtazapina Flas Teva-ratiopharm 15 mg comprimidos bucodispersables EFG
Mirtazapina Flas Teva-ratiopharm 30 mg comprimidos bucodispersables EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Mirtazapina Flas Teva-ratiopharm 15 mg comprimidos bucodispersables EFG: cada comprimido bucodispersable contiene 15 mg de mirtazapina.
Mirtazapina Flas Teva-ratiopharm 30 mg comprimidos bucodispersables EFG: cada comprimido bucodispersable contiene 30 mg de mirtazapina.

Excipientes con efecto conocido:
Cada comprimido bucodispersable de Mirtazapina Flas Teva-ratiopharm 15 mg contiene 3 mg de aspartamo y 0,24 µg de alcohol bencílico.
Cada comprimido bucodispersable de Mirtazapina Flas Teva-ratiopharm 30 mg contiene 6 mg de aspartamo y 0,48 µg de alcohol bencílico.

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido bucodispersable.

Mirtazapina Flas Teva-ratiopharm 15 mg comprimidos bucodispersables:
Comprimidos redondos, blancos, marcados con “36” en una cara y con “A” por la otra cara, con un borde circular en relieve.

Mirtazapina Flas Teva-ratiopharm 30 mg comprimidos bucodispersables:
Comprimidos redondos, blancos, marcados con “37” en una cara y con “A” por la otra cara, con un borde circular en relieve.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

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

4.2. Posología y forma de administración

Posología

Adultos
La dosis eficaz diaria que se utiliza generalmente es de entre 15 y 45 mg; la dosis de inicio es de 15 o 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

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

dosis puede aumentarse hasta la dosis máxima, pero si no se produce respuesta en 2-4 semanas más, debe suspenderse el tratamiento.

A los pacientes con depresión se les debe tratar durante un periodo suficiente de al menos 6 meses para asegurarse de que no tienen síntomas.

Se recomienda abandonar el tratamiento con mirtazapina gradualmente para evitar un síndrome de abstinencia (ver sección 4.4).

Pacientes de edad avanzada
La dosis recomendada es la misma que para los adultos. En pacientes ancianos, el aumento de dosis debe realizarse bajo estrecha supervisión para conseguir una respuesta satisfactoria y segura.

Insuficiencia renal
El aclaramiento de mirtazapina puede disminuir en pacientes con insuficiencia renal de moderada a grave (aclaramiento de creatinina <40 ml/min). Esto debe tenerse en cuenta cuando se prescribe mirtazapina a estos pacientes (ver sección 4.4)

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

Población pediátrica
Mirtazapina no debe utilizarse en niños y adolescentes menores de 18 años debido a que la eficacia no ha sido demostrada en dos ensayos clínicos a corto plazo (ver sección 5.1) y debido a razones 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 puede administrarse una vez al día. Debe tomarse preferiblemente una dosis única por la noche antes de acostarse. 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 puede tragarse sin 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 monoaminooxidasa (MAO) (ver sección 4.5)

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Población pediátrica
Mirtazapina no debe utilizarse en el tratamiento de niños y adolescentes menores de 18 años. Se observaron comportamientos suicidas (intentos de suicidio e ideación suicida), y hostilidad (predominantemente 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, debe supervisarse cuidadosamente la aparición de síntomas de suicidio en el paciente. Además, no hay datos de seguridad a largo plazo en niños y adolescentes en cuanto al crecimiento, la madurez y el desarrollo cognitivo y conductual.

Suicidio / ideación suicida o empeoramiento clínico

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

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. 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 fármacos 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 debe acompañarse de una supervisión cuidadosa de los pacientes, en particular aquellos de alto riesgo, especialmente al principio del tratamiento y cuando se modifica la dosis. Debe alertarse a los pacientes (y a sus cuidadores) sobre la necesidad de controlar la aparición de un empeoramiento clínico, pensamiento 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, en particular al inicio del tratamiento, debe proporcionarse al paciente solamente la menor cantidad de comprimidos bucodispersables de mirtazapina acorde con el tratamiento del paciente, con el fin de reducir el riesgo de sobredosis.

Depresión de la médula ósea
Durante el tratamiento con mirtazapina, se han notificado casos de depresión de la médula ósea, que normalmente se presentan como granulocitopenia o agranulocitosis. Se han notificado casos de agranulocitosis reversible como acontecimiento adverso raro en ensayos clínicos con mirtazapina. Después de la comercialización de mirtazapina, se han notificado agranulocitosis en casos muy raros, la mayoría reversibles, pero en algunos casos con resultado de muerte. La mayoría de estos casos mortales están relacionados con pacientes mayores de 65 años. El médico 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.

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

Ictericia
El tratamiento debe suspenderse si se presenta ictericia.

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

- 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 debe introducirse 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

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

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 e infarto de miocardio reciente, en estas situaciones 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, debe tenerse en cuenta lo siguiente:
- Puede darse un empeoramiento de los síntomas psicóticos cuando se administran antidepresivos a pacientes con esquizofrenia u otras alteraciones psicóticas; pueden intensificarse los pensamientos 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. Debe abandonarse el tratamiento con mirtazapina en caso de que el paciente entrase en una fase maníaca,
- Aunque mirtazapina no produce adicción, la experiencia tras la comercialización muestra que la suspensión brusca del tratamiento después de la administración a largo plazo a veces puede causar síndrome de abstinencia. La mayoría de las reacciones del síndrome de abstinencia son leves y autolimitadas. Entre los diferentes síntomas del síndrome de abstinencia citado, los más frecuentes son mareos, agitación, ansiedad, cefalea y náuseas. Aunque estos síntomas han sido comunicados como 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 estar 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.

<u>Hiponatremia</u>

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

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

Síndrome Serotoninérgico

Interacción con fármacos serotoninérgicos: puede aparecer un síndrome serotoninérgico cuando se dan inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRSs) en asociación con otros fármacos serotoninérgicos (ver sección 4.5). Los síntomas del síndrome serotoninérgico pueden ser: hipertermia, rigidez, mioclono, inestabilidad del sistema nervioso con posibles fluctuaciones rápidas de las constantes vitales, cambios en el estado mental como confusión, irritabilidad y agitación extrema que evoluciona a delirio y coma. Se recomienda precaución y se requiere una supervisión clínica estrecha cuando se combinan estos medicamentos con mirtazapina. Debe interrumpirse el tratamiento con mirtazapina si ocurren tales acontecimientos e iniciarse el tratamiento sintomático de apoyo. A partir de la experiencia tras la comercialización se ha observado que el síndrome serotoninérgico se produce muy raramente en pacientes tratados con mirtazapina como monoterapia (ver sección 4.8).

Pacientes de edad avanzada

Los pacientes de edad avanzada son 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.

Excipientes

Aspartamo (E951)

El aspartamo se hidroliza en el tracto gastrointestinal cuando se ingiere por vía oral. Uno de los principales productos de hidrólisis es la fenilalanina.

Puede ser perjudicial en caso de padecer fenilcetonuria (FCN).

Alcohol bencílico

El alcohol bencílico puede provocar reacciones alérgicas.

Se pueden acumular grandes cantidades de alcohol bencílico en el organismo y pueden producir efectos secundarios (acidos metabólica). Se de debe utilizar con precaución y solo en caso necesario, especialmente en pacientes con insuficiencia hepática o renal y en mujeres en periodo de lactancia.

Sodio

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

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 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, tramadol, linezolid, azul de metileno, ISRSs, venlafaxina, litio, y los preparados a base de Hierba de San Juan-*Hypericum perforatum*) puede conducir a efectos

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

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 SNC. 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 mas elevada de mirtazapina no puede excluirse que el efecto sea más pronunciado, se recomienda monitorizar el Ratio Internacional Normalizado (INR) en caso de tratamiento concomitante de warfarina con mirtazapina.
- El riesgo de QT prolongado y/o arritmias ventriculares (por ejemplo, Torsades de pointes) puede incrementarse con el uso concomitante de medicamentos que prolongan el intervalo QTc (por ejemplo, algunos antipsicóticos y antibióticos).

Interacciones farmacocinéticas

- La carbamazepina y la fenitoína, inductores de la CYP3A4, aumentaron aproximadamente dos veces el aclaramiento de mirtazapina, lo que resultó en una disminución de las concentraciones plasmáticas promedio de mirtazapina de 60% y 45% respectivamente. Si a la terapia con mirtazapina se añade carbamazepina u otro inductor del metabolismo hepático (como rifampicina), 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 enzima CYP3A4, aumentó los niveles plasmáticos máximos y el 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 podía 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 VIH, 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 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 el último periodo del mismo, puede aumentar el riesgo de hipertensión pulmonar persistente en recién nacidos (HPPN). Aunque no se dispone de estudios que investiguen la asociación de la hipertensión pulmonar persistente con el tratamiento de mirtazapina, este riesgo potencial no se puede descartar teniendo en cuenta los mecanismos de acción relacionados (incremento de las concentraciones de serotonina).

Debe tenerse precaución cuando se prescriba a mujeres embarazadas. Si mirtazapina se utiliza hasta el parto o poco antes, se recomienda la monitorización postnatal del recién nacido para considerar los posibles efectos de la abstinencia

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

Lactancia
Los estudios en animales y datos limitados en humanos han mostrado que mirtazapina se excreta sólo en muy pequeñas cantidades en la leche materna. La decisión de continuar/interrumpir el periodo de lactancia o continuar/interrumpir el tratamiento con mirtazapina debe tomarse teniendo en cuenta el beneficio del periodo de lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento con mirtazapina para la mujer.

Fertilidad
Los estudios no clínicos de toxicidad reproductiva en animales no mostraron ningún efecto sobre la fertilidad.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de mirtazapina sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es de leve a moderada. Mirtazapina puede disminuir la concentración y el estado de alerta (especialmente en la fase inicial del tratamiento). Los pacientes deben evitar realizar actividades potencialmente peligrosas que requieran un estado de alerta y concentración, como conducir un vehículo a motor o manejar maquinaria, en cualquier momento cuando se vean afectados.

4.8. Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Los pacientes con depresión presentan 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.

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia, que se dan en mas del 5% de pacientes tratados con mirtazapina en ensayos clínicos controlados con placebo (ver mas adelante) son somnolencia, sedación, boca seca, aumento de peso, aumento del apetito, mareo y fatiga.

Se han notificado reacciones adversas cutáneas graves (RACG), como síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), necrólisis epidérmica tóxica (NET), reacción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), dermatitis ampollosa y eritema multiforme en asociación con el tratamiento con mirtazapina (ver sección 4.4).

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

Tabla 1. Reacciones adversas de Mirtazapina Flas Teva-ratiopharm

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

Sistema de clasificación de órganos	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)	Frecuencia desconocida (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, galactorrea y ginecomastia)
Trastornos del metabolismo y la nutrición	Aumento del apetito[1] Aumento de peso[1]				Hiponatremia
Trastornos pisquiátricos		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	Letargia[1] Mareo Temblor Amnesia[7]*	Parestesia[3] Síndrome de las piernas inquietas Síncope	Mioclono	Convulsiones (ataques) Síndrome serotoninérgico Parestesia oral Disartria
Trastornos vasculares		Hipotensión ortostática	Hipotensión[2]		
Trastornos gastrointestinales	Boca seca	Nauseas[3] Diarrea[2] Vómitos[2] Estreñimiento[1]	Hipoestesia oral	Pancreatitis	Edema bucal Salivación aumentada
Trastornos hepatobiliares				Aumento en las actividades de las transaminasas séricas Ictericia	

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

Sistema de clasificación de órganos	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)	Frecuencia desconocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Exantema[2]			Síndrome de Stevens-Johnson Dermatitis bullosa Eritema multiforme Necrolisis epidérmica tóxica, Reacción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS).
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Artralgia Mialgia Dolor de espalda[1]			Rabdomiólisis
Trastornos renales y urinarios					Retención 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					Creatina cinasa aumentada

[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 antidepresiva.
[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 recuperaron tras la retirada del fármaco.

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

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

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

Población pediátrica
En ensayos clínicos en niños se observaron frecuentemente las siguientes reacciones adversas: aumento de peso, urticaria e hipertrigliceridemia (ver también sección 5.1).

Notificación de sospechas de reacciones adversas:

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de Uso Humano: https://www.notificaram.es.

4.9. Sobredosis

La experiencia hasta el momento respecto a la sobredosis con mirtazapina sola, indica que los síntomas son en general leves. Se han notificado casos de depresión del sistema nervioso central con desorientación y sedación prolongada, junto con taquicardia e hiper- o hipotensión leves. Sin embargo, existe la posibilidad de que se presenten efectos más graves (incluso mortales) a dosis muy por encima de la dosis terapéutica, sobretodo con sobredosificaciones mixtas. En estos casos también se ha notificado QT prolongado y Torsades de pointes.

Los casos de sobredosis deben recibir terapia sintomática apropiada y de apoyo de las funciones vitales. Debe de realizarse monitorización del ECG. 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 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 mirtazapina bloquea los receptores 5-HT_2 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
La actividad antihistamínica H_1 de mirtazapina se asocia a sus propiedades sedantes. Su actividad anticolinérgica es prácticamente nula y, a dosis terapéuticas, tiene efectos limitados (por ejemplo, hipotensión ortostática) sobre el sistema cardiovascular.

El efecto de mirtazapina sobre el intervalo QTc se evaluó en un ensayo clínico aleatorizado, controlado con placebo y con moxifloxacino, en el que participaron 54 voluntarios sanos utilizando una dosis habitual de 45 mg y una dosis superior a la terapéutica de 75 mg. El modelo lineal e-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

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

Se llevaron a cabo dos estudios aleatorizados, doble ciego, placebo controlados en niños con edades comprendidas entre 7 y 18 años de edad, con trastornos depresivos mayores (n=259) usando una dosis flexible durante las primeras 4 semanas de tratamiento (15-45 mg de mirtazapina), seguido por una dosis fija (15, 30 ó 45 mg de mirtazapina) durante otras 4 semanas. Se observaron diferencias significativas entre mirtazapina y placebo en la primera fase del tratamiento y en la segunda fase del tratamiento.
El aumento de peso fue significativo (≥ 7%) y se observó en el 48,8 % de los pacientes tratados con mirtazapina en comparación al brazo de placebo donde se observó en el 5,7 % de los pacientes.
También se observó urticaria (11.8 % vs 6.8 %) e hipertrigliceridemia (2.9 % vs 0 %).

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción
Después de la administración oral de mirtazapina, el principio activo mirtazapina se absorbe bien y rápidamente (biodisponibilidad ≈ 50%), alcanzando los niveles plasmáticos máximos después de aproximadamente 2 horas. La ingesta de alimentos no influye en la farmacocinética de la mirtazapina.

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

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

Eliminación
Mirtazapina se metaboliza en su mayor parte y se elimina por la orina y las heces en pocos días.
La semivida media de eliminación es de 20 a 40 horas; se han registrado ocasionalmente semividas más largas, de hasta 65 horas así como semividas más cortas en varones jóvenes. Esta semivida de eliminación es suficiente para justificar una administración única al día. El estado estacionario se alcanza en 3-4 días, sin que se produzca acumulación posteriormente.

Linealidad/No linealidad
La mirtazapina presenta una farmacocinética lineal en el intervalo de dosis recomendado.

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 de toxicidad para la reproducción 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 post-implantación, 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 se consideró genotóxica en una serie de ensayos de mutación génica y cromosómica y de alteración del ADN. Los tumores de las glándulas tiroideas encontrados en un estudio de carcinogénesis en ratas y las neoplasias hepatocelulares encontradas en un estudio de carcinogenicidad en ratones se

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

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

Crospovidona (tipo B)
Manitol (E421)
Celulosa microcristalina (E460)
Aspartamo (E951)
Sílice coloidal anhidra
Estearato de magnesio (E572)
Aroma de fresa (aromas artificiales, maltodextrina de maíz, trietilcitrato, propilenglicol, sodio y alcohol bencílico)
Aroma de menta (aromas artificiales, almidón de maíz)

6.2. Incompatibilidades

No aplicable.

6.3. Periodo de validez

2 años.

6.4. Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Blíster perforado PVC/Poliamida/Aluminio/Poliéster.
Envases conteniendo 6, 10, 18, 20, 30, 48, 50, 60, 90, 96 y 100 comprimidos.

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

Teva GmbH
Graf-Arco-Str. 3 Ulm, 89079
Alemania

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Mirtazapina Flas Teva-ratiopharm 15 mg comprimidos bucodispersables EFG: Nº Reg.:69.705
Mirtazapina Flas Teva-ratiopharm 30 mg comprimidos bucodispersables EFG: Nº Reg.: 69.704

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

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

Fecha de la primera autorización: 28 de marzo de 2008
Fecha de la renovación de la autorización: 20 de abril de 2014

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Diciembre 2024