

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Mirtazapina Flas Bluefish 15 mg comprimidos bucodispersables EFG

Mirtazapina Flas Bluefish 30 mg comprimidos bucodispersables EFG

Mirtazapina Flas Bluefish 45 mg comprimidos bucodispersables EFG

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido bucodispersable de Mirtazapina Flas Bluefish 15 mg contiene 15 mg de mirtazapina.  
Excipiente(s) con efecto conocido: Aspartamo 3 mg por comprimido.

Cada comprimido bucodispersable de Mirtazapina Flas Bluefish 30 mg contiene 30 mg de mirtazapina.  
Excipiente(s) con efecto conocido: Aspartamo 6 mg por comprimido.

Cada comprimido bucodispersable de Mirtazapina Flas Bluefish 45 mg contiene 45 mg de mirtazapina.  
Excipiente(s) con efecto conocido: Aspartamo 9 mg por comprimido.

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

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido bucodispersable.

Mirtazapina Flas Bluefish 15 mg son comprimidos bucodispersables redondos impresos con “36” por una cara y con “A” por la otra con un reborde circular saliente.

Mirtazapina Flas Bluefish 30 mg son comprimidos bucodispersables redondos impresos con “37” por una cara y con “A” por la otra con un reborde circular saliente.

Mirtazapina Flas Bluefish 45 mg son comprimidos bucodispersables redondos impresos con “38” por una cara y con “A” por la otra con un reborde circular saliente.

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1. Indicaciones terapéuticas

Tratamiento de episodios de depresión mayor.

#### 4.2. Posología y forma de administración

##### Posología

##### Adultos:

La dosis diaria eficaz se encuentra normalmente entre 15 y 45 mg al día; el tratamiento se inicia con 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.

##### 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 para el tratamiento de niños y adolescentes menores de 18 años de edad porque la eficacia no ha sido demostrada en dos ensayos clínicos a corto plazo (ver sección 5.1) y por razones de seguridad (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 20-40 horas, por lo que puede administrarse una vez al día, preferiblemente como dosis única por la noche antes de acostarse. También puede administrarse en dos dosis (una por la mañana y una por la noche; la dosis más alta debe tomarse por la noche). Los comprimidos deben tomarse vía oral con líquido y tragarse sin masticar.

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).

### **4.3. Contraindicaciones**

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

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

#### Población pediátrica

Mirtazapina no 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.

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

La depresión está asociada a un incremento del riesgo de ideas de suicidio, autolesiones y suicidio (episodios suicidas). Este riesgo persiste hasta que se produce una remisión significativa de la depresión. Como la mejoría puede no aparecer durante las primeras semanas 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 ideas de suicidio o intentos de suicidio, y deben ser cuidadosamente controlados durante el tratamiento. Un metaanálisis 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.

Deberá ejercerse una estrecha supervisión de los pacientes y en particular de aquéllos de alto riesgo mientras estén sometidos a la terapia con el fármaco 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, conducta o pensamientos suicidas y cualquier cambio inhabitual en la conducta y consultar al médico inmediatamente si estos síntomas se manifestaran.

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

#### Depresión de la médula ósea

Durante el tratamiento con mirtzapina, se ha descrito depresión de la médula ósea, que normalmente se presenta como granulocitopenia o agranulocitosis. Se ha informado de agranulocitosis reversible como acontecimiento adverso raro en estudios clínicos con mirtzapina. Después de la comercialización de mirtzapina, se ha informado en casos muy raros de agranulocitosis, la mayoría reversibles, pero en algunos casos mortales. La mayoría de los casos mortales están relacionados con pacientes mayores de 65 años. El médico deberá vigilar la aparición de síntomas como fiebre, dolor de garganta, estomatitis u otros signos de infección; si se presentan tales síntomas deberá suspenderse el tratamiento y realizarse un hemograma.

#### Reacciones adversas cutáneas graves

Se han notificado en asociación con el tratamiento con Mirtzapina Bluefish 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 Mirtzapina Bluefish.

Si el paciente ha experimentado una de estas reacciones con el uso de Mirtzapina Bluefish, no deberá reanudarse el tratamiento con Mirtzapina Bluefish 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 mirtzapina, al igual que con otros antidepresivos, debe introducirse mirtzapina 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 mirtzapina, el aclaramiento de mirtzapina 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 mirtzapina aumentó aproximadamente un 55 %.
- insuficiencia renal: tras una dosis oral única de 15 mg de mirtzapina, en pacientes con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina < 40 ml/min) y grave (aclaramiento de creatinina  $\leq$  10 ml/min) el aclaramiento de mirtzapina disminuyó aproximadamente un 30 % y 50 % respectivamente, frente a sujetos normales. La concentración plasmática promedio de mirtzapina 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 paranoides.
- si se trata la fase depresiva del trastorno bipolar puede transformarse en fase maníaca. Los pacientes con antecedentes de manía/hipomanía deben ser controlados cuidadosamente. Debe abandonarse el tratamiento con mirtazapina en caso de que el paciente entrase en una fase maníaca.
- aunque mirtazapina no produce adicción, la experiencia tras la comercialización muestra que la suspensión brusca del tratamiento después de la administración a largo plazo a veces puede causar síndrome de abstinencia. La mayoría de las reacciones del síndrome de abstinencia son leves y autolimitadas. Entre los diferentes síntomas del síndrome de abstinencia citados, los más frecuentes son mareos, agitación, ansiedad, cefalea y náuseas. Aunque estos síntomas han sido comunicados como de síndrome de abstinencia, debería tenerse en cuenta que pueden estar relacionados con la enfermedad subyacente. Tal y como se aconseja en la sección 4.2, se recomienda dejar el tratamiento con mirtazapina gradualmente.
- debe tenerse cuidado en pacientes con alteraciones de la micción como hipertrofia prostática y en pacientes con glaucoma agudo de ángulo estrecho y presión intraocular elevada (aunque haya pocas probabilidades de problemas con mirtazapina ya que tiene una actividad anticolinérgica muy débil).
- acatisia/inquietud psicomotora: se ha asociado el uso de antidepresivos con el desarrollo de acatisia, caracterizada por una inquietud subjetivamente desagradable o angustiante y la necesidad de moverse a menudo, frecuentemente acompañada de la incapacidad de sentarse o estarse quieto. Esto podría ocurrir con más frecuencia en las primeras semanas de tratamiento. En pacientes que desarrollan estos síntomas, el aumento de dosis podría ser perjudicial.
- tras la comercialización de mirtazapina, se han notificado casos de QT prolongado, Torsades de pointes, taquicardia ventricular y muerte repentina. La mayoría de las notificaciones se produjeron asociadas a sobredosis o en pacientes con otros factores de riesgo de QT prolongado, incluyendo el uso concomitante de medicamentos que prolongan el intervalo QTc (ver sección 4.5 y sección 4.9). Se debe tener cuidado cuando se prescribe Mirtazapina Flas Bluefish a pacientes con enfermedad cardiovascular conocida o con antecedentes familiares de QT prolongado, y con el uso concomitante de otros medicamentos que prolonguen el intervalo QTc.

### Hiponatremia

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

### Síndrome serotoninérgico

Interacción con fármacos serotoninérgicos: puede aparecer un síndrome serotoninérgico cuando se dan inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRSs) en asociación con otros fármacos serotoninérgicos (ver sección 4.5). Los síntomas del síndrome serotoninérgico pueden ser hipertermia, rigidez, mioclono, inestabilidad del sistema nervioso con posibles fluctuaciones rápidas de las constantes vitales, cambios en el estado mental como confusión, irritabilidad y agitación extrema que evoluciona a delirio y coma. Se aconseja precaución y una estrecha monitorización clínica cuando estas sustancias activas se combinan con mirtazapina. El tratamiento con mirtazapina debe interrumpirse si ocurre alguno de estos efectos y debe iniciarse tratamiento 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.

#### Mirtazapina Bluefish contiene Aspartamo

Cada comprimido con 15 mg, 30 mg y 45 mg de mirtazapina contienen 3mg, 6 mg y 9 mg de aspartamo respectivamente. El aspartamo contiene una fuente de fenilalanina que puede ser perjudicial en caso de padecer fenilcetonuria (FCN).

No hay datos clínicos o preclínicos disponibles que permitan evaluar el uso de aspartamo en lactantes por debajo de 12 semanas de edad.

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

#### *Interacciones farmacodinámicas*

- No se debe administrar mirtazapina de manera concomitante con inhibidores de la monoaminooxidasa (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 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 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 potenciar la acción depresiva 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 la RNI en caso de tratamiento concomitante de warfarina con mirtazapina.
- El riesgo de QT prolongado y/o arritmias ventriculares (por ejemplo, Torsades de pointes) se puede incrementar con el uso concomitante de medicamentos que prolongan el intervalo QTc (por ejemplo, algunos antipsicóticos 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 del 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 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 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.

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

##### Embarazo

Los datos limitados sobre la utilización de mirtazapina en mujeres embarazadas no muestran un riesgo incrementado de malformaciones congénitas.

Estudios en animales no han mostrado ningún efecto teratogénico ni de toxicidad sobre la reproducción de relevancia clínica (ver sección 5.3). Se desconoce el riesgo potencial en humanos. Mirtazapina no debe usarse durante el embarazo a menos que esté claramente indicado, después de una cuidadosa valoración clínica riesgo/beneficio.

Datos epidemiológicos sugieren que el uso de ISRS durante el embarazo, particularmente al final pueden aumentar el riesgo de hipertensión pulmonar persistente en neonatos (HPPN). Aunque ningún estudio ha investigado la asociación de la HPPN con el tratamiento con mirtazapina, este riesgo potencial no puede descartarse teniendo en cuenta su mecanismo de acción (aumento de los niveles de serotonina).

##### Lactancia

Se desconoce si mirtazapina se excreta en la leche materna. Estudios en animales han mostrado que mirtazapina se excreta sólo en muy pequeñas cantidades por la leche. La decisión de continuar/interrumpir la lactancia o continuar/interrumpir el tratamiento con mirtazapina debe tomarse teniendo en cuenta el beneficio de dar el pecho al niño y el beneficio del tratamiento con mirtazapina para la mujer.

#### **4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

Mirtazapina tiene una influencia de leve a moderada en la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Mirtazapina puede disminuir la concentración y la alerta. Los pacientes en tratamiento con antidepresivos deben evitar realizar actividades potencialmente peligrosas que requieran un estado de alerta y concentración como conducir un vehículo a motor o manejar maquinaria.

#### **4.8. Reacciones adversas**

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).

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 su propia enfermedad de los debidos al tratamiento con mirtazapina.

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

Se han 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 metaanálisis hace referencia a 20 ensayos clínicos, con una duración programada de tratamiento de hasta 12 semanas, con 1501 pacientes (134 personas años) que recibieron dosis de mirtazapina de hasta 60 mg y 850 pacientes (79 personas años) que recibieron placebo. Se han excluido las fases de ampliación de estos ensayos clínicos para mantener la posibilidad de comparación con el placebo.

La siguiente tabla 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”.

Órgano-sistema	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 no conocida
<i>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</i>					Depresión de la médula ósea (granulocitopenia, agranulocitosis, anemia aplásica y trombocitopenia) Eosinofilia
<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 Amnesia*	Parestesia <sup>2</sup> Síndrome de las piernas inquietas Síncope	Mioclono	Convulsiones (Ataques) Síndrome serotoninérgico Parestesia oral Disartria
<i>Trastornos gastrointestinales</i>	Boca seca	Náuseas <sup>3</sup> Diarreas <sup>2</sup> Vómitos <sup>2</sup> Estreñimiento <sup>1</sup>	Hipoestesia oral	Pancreatitis	Edema bucal Incremento en la salivación
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>		Exantema <sup>2</sup>			Síndrome de Steve-Johnson Dermatitis bullosa Eritema multiforme Necrólisis epidérmica tóxica Reacción medicamentosa con eosinofilia y

					síntomas sistémicos (DRESS)
<i>Trastornos musculoesqueléticos, del tejido conjuntivo y de los huesos</i>		Artralgia Mialgia Dolor de espalda <sup>1</sup>			Rabdomiólisis
<i>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</i>	Aumento del apetito <sup>1</sup> Aumento del peso <sup>1</sup>				Hiponatremia
<i>Trastornos vasculares</i>		Hipotensión ortostática	Hipotensión <sup>2</sup>		
<i>Trastornos generales y en el lugar de la administración</i>		Edema periférico Fatiga <sup>1</sup>			Sonambulismo
<i>Trastornos hepatobiliares</i>				Aumento en las actividades de las transaminasas séricas	
<i>Trastornos renales y urinarios</i>					Retención urinaria
<i>Trastornos psiquiátricos</i>		Sueños anormales Confusión Ansiedad <sup>2,5</sup> Insomnio <sup>3,5</sup>	Pesadillas <sup>2</sup> Manías Agitación <sup>2</sup> Alucinaciones Inquietud psicomotora (incluyendo acatisia, hipercinesia)	Agresión	Ideación suicida <sup>6</sup> Comportamiento suicida <sup>6</sup>
<i>Trastornos endocrinos</i>					Secreción inadecuada de la hormona antidiurética
<i>Exploraciones complementarias</i>					Incremento de la creatinina cinasa

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

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

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

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



<sup>5</sup> En el tratamiento con 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.

<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).

\* En la mayoría de los casos los pacientes se recuperaron tras la retirada del fármaco.

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

### Población pediátrica

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

### **Comunicación de efectos adversos**

Es importante notificar las 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: [www.notificaRAM.es](http://www.notificaRAM.es)

### **4.9. Sobredosis**

La experiencia hasta el momento respecto a la sobredosis con mirtazapina sola, indica que los síntomas son, por lo general, suaves. Se ha descrito depresión del sistema nervioso central con desorientación y sedación prolongada, junto con taquicardia e híper o hipotensión leves. Sin embargo, existe la posibilidad de que se presenten efectos más graves (incluso fatales) a dosis mucho más alta que la dosis terapéutica, sobre todo con sobredosis mixtas. En estos casos también se han notificado QT prolongado y Torsades de Pointes.

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

## **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1. Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: Otros antidepresivos, código ATC: N06AX11.

#### Mecanismo de acción

Mirtazapina es un antagonista central  $\alpha_2$ -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<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(+) bloqueando los receptores  $\alpha_2$  y 5-HT<sub>2</sub> y el enantiómero R(-) bloqueando los receptores 5-HT<sub>3</sub>.

#### Efectos farmacodinámicos

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, no tiene prácticamente efectos sobre el sistema cardiovascular.

## Población pediátrica

Dos estudios aleatorizados, doble ciego, placebo-control en niños con edades comprendidas entre los 7 y los 18 años con trastorno depresivo mayor (n=259) con una dosis flexible para 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 no mostraron diferencias significativas entre mirtazapina y el placebo en los objetivos primarios y secundarios. El significativo aumento de peso ( $\geq 7\%$ ) se observó en el 48,8% de los sujetos tratados con mirtazapina frente al 5,7% en el grupo placebo. Urticaria (11,8% vs 6,8%) e hipertrigliceridemia (2,9% vs 0%) fueron también observados.

### **5.2. Propiedades farmacocinéticas**

Después de la administración oral de Mirtazapina Bluefish, el principio activo mirtazapina se absorbe bien y rápidamente (biodisponibilidad  $\approx 50\%$ ), alcanzando los niveles plasmáticos máximos después de aproximadamente 2 horas. La unión de la mirtazapina a las proteínas plasmáticas es aproximadamente del 85 % y la semivida media de eliminación es 20-40 horas; se han registrado ocasionalmente semividas más largas, de hasta 65 horas, así como semividas más cortas en varones jóvenes. Esta semivida de eliminación es suficiente para justificar una administración única al día. El estado estacionario se alcanza en 3-4 días, sin que se produzca acumulación posteriormente. La mirtazapina presenta una farmacocinética lineal en el intervalo de dosis recomendado. La ingesta de alimentos no influye en la farmacocinética de la mirtazapina.

Mirtazapina se metaboliza en su mayor parte y se elimina por la orina y las heces en pocos días. 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.

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

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

Los datos preclínicos no revelan ningún riesgo especial para humanos basándose en los estudios farmacológicos convencionales de seguridad, toxicidad a dosis repetidas, carcinogenicidad, genotoxicidad o toxicidad sobre la reproducción.

Mirtazapina no indujo efectos clínicos relevantes en estudios de seguridad a largo plazo en ratas o conejos. En estudios de toxicidad sobre la reproducción en ratas o en conejos no se observaron efectos teratogénicos. A las dosis elevadas en ratas, 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 genotóxico en una serie de ensayos 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 consideraron especie-específicos siendo respuestas no genotóxicas asociadas a un tratamiento a largo plazo con dosis altas de inductores de enzimas hepáticos.

## **6 . DATOS FARMACÉUTICOS**

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

Crospovidona (tipo B)  
Manitol (E421)

Celulosa microcristalina  
Aspartamo (E951)  
Sílice coloidal anhidra  
Estearato de magnesio  
Sabor a fresa guaraná [maltodextrina, propilenglicol, sabores artificiales, ácido acético (<1%)]  
Sabor a menta (sabores artificiales, almidón de maíz sin gluten)

## **6.2. Incompatibilidades**

No procede.

## **6.3. Periodo de validez**

3 años.

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

No se requieren condiciones especiales de conservación.

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

Blíster unidosis perforado de poliamida /aluminio/ PVC/ papel/ poliéster/ aluminio.

Presentaciones:

15mg y 30mg:

6, 18, 30, 48, 60, 90 y 96 comprimidos.

45mg:

6, 18, 30, 48, 90 y 96 comprimidos.

Puede que no se comercialicen todos los tamaños de envase.

## **6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**

Ninguna especial.

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

Bluefish Pharmaceuticals AB  
P.O.Box 49013,  
100 28 Estocolmo  
Suecia.

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

Mirtazapina Flas Bluefish 15 mg comprimidos bucodispersables EFG 71.806

Mirtazapina Flas Bluefish 30 mg comprimidos bucodispersables EFG 71.807

Mirtazapina Flas Bluefish 45 mg comprimidos bucodispersables EFG 71.808

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

23/02/2010

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

Noviembre 2020