

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Mirtazapina Apotex 15 mg comprimidos bucodispersables EFG  
Mirtazapina Apotex 30 mg comprimidos bucodispersables EFG

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

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

Excipientes con efecto conocido:

Cada comprimido bucodispersable de Mirtazapina Apotex 15 mg contiene 6,0 mg de aspartamo (E951).

Cada comprimido bucodispersable de Mirtazapina Apotex 30 mg contiene 12,0 mg de aspartamo (E951).

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

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido bucodispersable.

Comprimido bucodispersable de 15 mg:

Blanco, redondo y biconvexo, marcado con 'M1' en una cara.

Comprimido bucodispersable de 30 mg:

Blanco, redondo y biconvexo, marcado con 'M2' en una cara.

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1. Indicaciones terapéuticas

Tratamiento de episodios de depresión mayor.

#### 4.2. Posología y forma de administración

##### *Adultos*

La dosis eficaz diaria que se utiliza generalmente es de entre 15 y 45 mg; la dosis de inicio es de 15 ó 30 mg.

En general, mirtazapina empieza a actuar después de 1-2 semanas de tratamiento. El tratamiento con una dosis adecuada debe proporcionar una respuesta positiva en 2-4 semanas. Si la respuesta es insuficiente, la dosis puede aumentarse hasta la dosis máxima, pero si no se produce respuesta en 2-4 semanas más, debe suspenderse el tratamiento.

##### *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.

##### *Niños y adolescentes menores de 18 años*

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

##### *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 Apotex 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 Apotex a estos pacientes, particularmente con insuficiencia hepática grave, ya que no se ha investigado en este grupo de pacientes (ver sección 4.4).

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

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 alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Uso concomitante de mirtazapina con inhibidores de la monoaminoxidasa (MAO) (ver sección 4.5).

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

Uso en niños y adolescentes menores de 18 años

Mirtazapina Apotex 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

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, 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, en particular al inicio del tratamiento, debe proporcionarse al paciente sólo una cantidad limitada de comprimidos de Mirtazapina Apotex.

#### Depresión de la médula ósea

Durante el tratamiento con Mirtazapina Apotex, 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 Apotex. Después de la comercialización de Mirtazapina Apotex, se han notificado agranulocitosis en casos muy raros, la mayoría reversibles, pero en algunos casos con resultado de muerte. La mayoría de estos casos mortales están relacionados con pacientes mayores de 65 años. El médico debe vigilar la aparición de síntomas como fiebre, dolor de garganta, estomatitis u otros signos de infección; si se presentan tales síntomas debe suspenderse el tratamiento y realizarse un hemograma.

#### Ictericia

El tratamiento debe suspenderse si se presenta ictericia.

#### Situaciones que necesitan supervisión

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, debe introducirse Mirtazapina Apotex con precaución en pacientes con antecedentes de convulsiones. El tratamiento debe interrumpirse en todo paciente que desarrolle convulsiones o cuando haya un incremento de la frecuencia de las convulsiones.
- insuficiencia hepática: tras una dosis oral única de 15 mg de mirtazapina, el aclaramiento de mirtazapina disminuyó aproximadamente un 35 % en pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada frente a sujetos con la función hepática normal. La concentración plasmática promedio de mirtazapina aumentó aproximadamente un 55 %.
- insuficiencia renal: tras una dosis oral única de 15 mg de mirtazapina, en pacientes con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina < 40 ml/min) y grave (aclaramiento de creatinina  $\leq$  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 Apotex 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 Apotex 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.

#### 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. Si estas sustancias se combinan con Mirtazapina, se recomienda tener precaución y realizar un estrecho seguimiento del paciente. Si aparece alguno de estos síntomas, se debe interrumpir el tratamiento e iniciar un nuevo tratamiento sintomático. A partir de la experiencia tras la comercialización se ha observado que el síndrome serotoninérgico se produce muy raramente en pacientes tratados con Mirtazapina Apotex 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 Apotex no se han notificado efectos adversos con más frecuencia en los pacientes de edad avanzada que en otros grupos de edad.

#### Reacciones adversas cutáneas graves

Se han notificado en asociación con el tratamiento con Mirtazapina Apotex 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 Apotex.

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

#### Aspartamo

Mirtazapina Apotex contiene aspartamo, que origina fenilalanina. Cada comprimido con 15 mg y 30 mg de mirtazapina corresponde a 3,368 mg, y 6,736 mg de fenilalanina, respectivamente. Este medicamento puede ser perjudicial para personas con fenilcetonuria porque contiene aspartamo que es una fuente de fenilalanina.

#### 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, 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 aumentar las propiedades sedantes de las benzodiazepinas y otros sedantes (principalmente la mayoría de antipsicóticos, agonistas antihistamínicos H<sub>1</sub>, 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.

##### Interacciones farmacocinéticas

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

La administración concomitante de ketoconazol, 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 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 epidemiológicos sugieren que el uso de ISRS durante el embarazo, especialmente en los últimos meses de embarazo, puede aumentar el riesgo de hipertensión pulmonar persistente del recién nacido (PPHN). Aunque no hay estudios en los que se haya investigado la asociación de hipertensión pulmonar persistente del recién nacido con el tratamiento con mirtazapina, no se puede descartar este riesgo potencial teniendo en cuenta el mecanismo de acción relacionado (aumento de las concentraciones de serotonina).

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

### Lactancia

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

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

Mirtazapina puede producir sedación, mareos. Por consiguiente, se debe indicar a los pacientes que si experimentan sedación o mareos, deben evitar la realización de tareas potencialmente peligrosas, como conducir o utilizar máquinas.

### 4.8. Reacciones adversas

#### Resumen del perfil de seguridad

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 Apotex (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 la propia enfermedad o debidos al tratamiento con Mirtazapina Apotex.

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia, que se dan en más del 5 % de pacientes tratados con Mirtazapina Apotex 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 Apotex. 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.

#### Efectos de clase

En los estudios epidemiológicos, llevados a cabo principalmente en pacientes de 50 o más años de edad, se observa un riesgo mayor de fracturas de hueso en los pacientes tratados con ISRSs y ATC. Se desconoce el mecanismo por el que aumenta este riesgo.

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 Apotex 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 Apotex

| Sistema orgánico | Muy frecuentes | Frecuentes ( $\geq 1/100$ a | Poco frecuentes | Raras ( $\geq 1/10.000$ | Frecuencia desconocida |
|------------------|----------------|-----------------------------|-----------------|-------------------------|------------------------|
|------------------|----------------|-----------------------------|-----------------|-------------------------|------------------------|

|  | (≥1/10)   | <1/10)  | (≥1/1.000 a <1/100)   | a <1/1.000)  |  |
|--|---|---|---|--|--|
| Trastornos de la sangre y del sistema linfático        |   |   |   |  | <ul style="list-style-type: none"> <li>•Depresión de la médula ósea (granulocitopenia, agranulocitosis, anemia aplásica y trombocitopenia) (ver sección 4.4 )</li> <li>•Eosinofilia</li> </ul> |
| Trastornos del metabolismo y de la nutrición           | <ul style="list-style-type: none"> <li>•Aumento del apetito<sup>1</sup></li> </ul>  |   |   |  | <ul style="list-style-type: none"> <li>•Hiponatremia</li> </ul>  |
| Trastornos psiquiátricos                               |   | <ul style="list-style-type: none"> <li>•Sueños anormales</li> <li>•Confusión</li> <li>•Ansiedad<sup>2,5</sup></li> <li>•Insomnio<sup>3,5</sup></li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>•Pesadillas<sup>2</sup></li> <li>•Manía</li> <li>•Agitación<sup>2</sup></li> <li>•Alucinaciones</li> <li>•Inquietud psicomotora (incluyendo acatisia, hipercinesia)</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Agresión</li> </ul>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>•Ideación suicida<sup>6</sup></li> <li>•Comportamiento suicida<sup>6</sup></li> </ul>   |
| Trastornos del sistema nervioso                        | <ul style="list-style-type: none"> <li>•Somnolencia<sup>1,4</sup></li> <li>•Sedación<sup>1,4</sup></li> <li>•Cefalea<sup>2</sup></li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>•Letargia<sup>1</sup></li> <li>•Mareo</li> <li>•Temblor</li> <li>• Amnesia*</li> </ul>                             | <ul style="list-style-type: none"> <li>•Parestesia<sup>2</sup></li> <li>•Síndrome de las piernas inquietas</li> <li>•Síncope</li> </ul>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>•Mioclono</li> </ul>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>•Síndrome serotoninérgico</li> <li>•Parestesia oral</li> <li>•Convulsiones (ataques)</li> <li>•Disartria</li> </ul>                                     |
| Trastornos vasculares                                  |   | <ul style="list-style-type: none"> <li>•Hipotensión (ortostática)</li> </ul>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>•Hipotensión<sup>2</sup></li> </ul>  |  |  |
| Trastornos gastrointestinales                          | <ul style="list-style-type: none"> <li>•Boca seca</li> </ul>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>•Náuseas<sup>3</sup></li> <li>•Diarrea<sup>2</sup></li> <li>•Vómitos<sup>2</sup></li> </ul>                        | <ul style="list-style-type: none"> <li>•Hipoestesia oral</li> </ul>   |  | <ul style="list-style-type: none"> <li>•Edema bucal</li> <li>•Aumento de la salivación</li> </ul>  |
| Trastornos hepatobiliares                              |   |   |   | <ul style="list-style-type: none"> <li>•Aumento en las actividades de las transaminasas séricas</li> </ul> |  |
| Trastornos de la piel y tejido subcutáneo              |   | <ul style="list-style-type: none"> <li>•Exantema<sup>2</sup></li> </ul>   |   |  |  |
| Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo |   | <ul style="list-style-type: none"> <li>•Artralgia</li> <li>•Mialgia</li> <li>•Dolor de espalda<sup>1</sup></li> </ul>                                     |   |  | <ul style="list-style-type: none"> <li>•Reacción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS)</li> </ul>  |
| Trastornos generales y alteraciones en                 |   | <ul style="list-style-type: none"> <li>•Edema periférico<sup>1</sup></li> <li>•Fatiga</li> </ul>  |   |  | <ul style="list-style-type: none"> <li>•Sonambulismo</li> </ul>  |

|                               |                               |  |  |  |  |
|-------------------------------|-------------------------------|--|--|--|--|
| el lugar de administración    |                               |  |  |  |  |
| Trastornos endocrinos         |                               |  |  |  | •Secreción inadecuada de hormona antidiurética |
| Exploraciones complementarias | •Aumento de peso <sup>1</sup> |  |  |  |  |

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

<sup>2</sup> En ensayos clínicos estos eventos ocurrieron con más frecuencia durante el tratamiento con placebo que con Mirtazapina Apotex, 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 Apotex.

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

<sup>5</sup> En el tratamiento con antidepressivos en general, se puede desarrollar o agravar la ansiedad o el insomnio (que pueden ser síntomas de depresión). En el tratamiento con Mirtazapina Apotex, 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 Apotex que con el placebo).

#### Población pediátrica

En ensayos clínicos en niños se observaron los siguientes efectos adversos de forma frecuente: aumento de peso, urticaria e hipertrigliceridemia (ver también la sección 5.1).

#### Notificación de sospechas de reacciones adversas

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 Apotex solo, 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, sobre todo con sobredosificaciones mixtas.

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

## 5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: otros antidepressivos, código ATC: N06AX11



Mirtazapina es un antagonista central alfa<sub>2</sub> presináptico, que aumenta la neurotransmisión noradrenérgica y serotoninérgica a nivel central. La intensificación de la neurotransmisión serotoninérgica está mediada específicamente por los receptores 5HT<sub>1</sub>, ya que la mirtazapina bloquea los receptores 5HT<sub>2</sub> y 5HT<sub>3</sub>. Se cree que ambos enantiómeros de mirtazapina contribuyen a la actividad antidepressiva, el enantiómero S (+) bloqueando los receptores alfa<sub>2</sub> y 5HT<sub>2</sub> y el enantiómero R (-) bloqueando los receptores 5HT<sub>3</sub>. La actividad antihistamínica H<sub>1</sub> de mirtazapina se asocia a sus propiedades sedantes. Su actividad anticolinérgica es prácticamente nula y a dosis terapéuticas, prácticamente no tiene efectos sobre el sistema cardiovascular.

#### Población pediátrica:

Dos ensayos aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo en niños con edades comprendidas entre 7 y 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 ó 45 mg de mirtazapina) durante otras 4 semanas no han demostrado diferencias significativas entre mirtazapina y el placebo en el criterio de valoración primario y en todos los criterios de valoración secundarios. Se observó un aumento de peso significativo (≥ 7%) en el 48,8% de los sujetos tratados con mirtazapina en comparación con el 5,7% del grupo placebo. Se observó también de forma frecuente urticaria (11,8% vs 6,8%) e hipertrigliceridemia (2,9% vs 0%).

## 5.2. Propiedades farmacocinéticas

Después de la administración oral de Mirtazapina Apotex, el principio activo mirtazapina se absorbe bien y rápidamente (biodisponibilidad ≈ 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 muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas, potencial carcinogénico o genotoxicidad.

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 DNA. 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 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**

Manitol DC  
Celulosa microcristalina  
Carbonato magnésico pesado  
Hidroxipropilcelulosa de baja sustitución  
Crospovidona  
Sílice coloidal anhidra  
L-metionina  
Celulosa microcristalina y goma guar (Avicel CE-15)  
Aspartamo (E-951)  
Aroma de naranja silesia  
Estearato magnésico

### **6.2. Incompatibilidades**

No procede.

### **6.3. Periodo de validez**

3 años.

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

No conservar a temperatura superior a 25°C  
Conservar en el envase original para protegerlo de la luz y de la humedad.

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

Envase blister de aluminio-aluminio o aluminio peel-off y frasco de PP con tapón roscado de LDPE  
Tamaños de los envases:  
Envases blister: 30 y 500 (envase clínico) comprimidos bucodispersables

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

Ninguna especial.  
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**

Apotex Europe B.V.  
Archimedesweg 2,  
2333 CN Leiden  
Países Bajos

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

71842  
71843

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

Fecha de la primera autorización 26/Enero/2010

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

Noviembre 2020