

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Mirtazapina Aurovitas Spain 15 mg comprimidos bucodispersables EFG  
Mirtazapina Aurovitas Spain 30 mg comprimidos bucodispersables EFG  
Mirtazapina Aurovitas Spain 45 mg comprimidos bucodispersables EFG

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido bucodispersable de Mirtazapina Aurovitas Spain 15 mg contiene 15 mg de mirtazapina.  
Cada comprimido bucodispersable de Mirtazapina Aurovitas Spain 30 mg contiene 30 mg de mirtazapina.  
Cada comprimido bucodispersable de Mirtazapina Aurovitas Spain 45 mg contiene 45 mg de mirtazapina.

#### Excipientes con efecto conocido:

Cada comprimido bucodispersable de Mirtazapina Aurovitas Spain 15 mg contiene 3 mg de aspartamo.  
Cada comprimido bucodispersable de Mirtazapina Aurovitas Spain 30 mg contiene 6 mg de aspartamo.  
Cada comprimido bucodispersable de Mirtazapina Aurovitas Spain 45 mg contiene 9 mg de aspartamo

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

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido bucodispersable.

#### Mirtazapina Aurovitas Spain 15 mg comprimidos bucodispersables:

Comprimidos bucodispersables blancos, redondos, con un borde circular en relieve, marcados con "36" en un lado y "A" en el otro lado.

#### Mirtazapina Aurovitas Spain 30 mg comprimidos bucodispersables:

Comprimidos bucodispersables blancos, redondos, con un borde circular en relieve, marcados con "37" en un lado y "A" en el otro lado.

#### Mirtazapina Aurovitas Spain 45 mg comprimidos bucodispersables:

Comprimidos bucodispersables blancos, redondos, con un borde circular en relieve, marcados con "38" en un lado y "A" en el otro lado.

### 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 ó 30 mg.

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

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

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

#### *Pacientes de edad avanzada*

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

#### *Insuficiencia renal*

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

#### *Insuficiencia hepática*

El aclaramiento de mirtazapina puede disminuir en pacientes con insuficiencia hepática. Esto 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 ya que no se demostró la eficacia 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).

### Forma de administración

Mirtazapina tiene una semivida de eliminación de 20-40 horas, por lo que mirtazapina puede administrarse una vez al día. Debe tomarse preferiblemente una dosis única por la noche antes de acostarse. Mirtazapina también puede administrarse repartido en dos dosis (una por la mañana y otra por la noche, la dosis mayor debe tomarse por la noche).

Los comprimidos deben tomarse por vía oral. El comprimido se disgregará rápidamente y 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 monoaminoxidasa (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 ensayos clínicos con niños y adolescentes tratados con antidepresivos en comparación a aquellos tratados con placebo. Si, en base a las necesidades clínicas, se adoptase la decisión de tratar, debe supervisarse cuidadosamente la aparición de síntomas de suicidio en el paciente. Además, no hay datos sobre la seguridad a largo plazo en niños y adolescentes en lo que se refiere 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 de la depresión. Como la mejoría puede no aparecer hasta pasadas las primeras semanas de tratamiento, los pacientes deben ser controlados regularmente hasta que se evidencien efectos de mejoría. Según la experiencia clínica general, el riesgo de suicidio puede aumentar en las primeras fases de la recuperación.

Los pacientes con antecedentes de episodios suicidas, aquellos que presentan un grado significativo de ideación suicida antes de comenzar con el tratamiento, tienen un mayor riesgo de tener ideación suicida e intentos suicidas, y deben ser cuidadosamente controlados durante el tratamiento. Un meta-análisis de ensayos clínicos controlados con placebo de fármacos antidepresivos en pacientes adultos con trastornos psiquiátricos mostró un incremento en el riesgo de comportamiento suicida con antidepresivos en comparación con placebo en pacientes menores de 25 años.

El tratamiento con antidepresivos debe acompañarse de una supervisión cuidadosa de los pacientes y en particular de aquellos de alto riesgo, especialmente al inicio del tratamiento y tras los cambios de dosis. Debe alertarse a los pacientes (y a sus cuidadores) sobre la necesidad de controlar cualquier empeoramiento clínico, comportamiento o pensamientos suicidas y cualquier cambio inhabitual en la conducta y que consulten con su médico inmediatamente si se presentan estos síntomas. Respecto a la posibilidad de suicidio, en particular al inicio del tratamiento, debe proporcionarse al paciente solamente la menor cantidad de comprimidos de mirtazapina que permita un adecuado seguimiento 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.

##### 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 otros antidepresivos, mirtazapina debe introducirse con precaución en pacientes con antecedentes de convulsiones. El tratamiento debe suspenderse en cualquier paciente que desarrolle convulsiones, o cuando haya un incremento en 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  $\leq 40$  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  $\leq 80$  ml/min) en comparación con el grupo control.
- enfermedades cardíacas, tales como alteraciones de conducción, angina de pecho o infarto de miocardio reciente: en estas situaciones se deben tomar las precauciones habituales y administrar con precaución los medicamentos concomitantes.
- hipotensión.
- diabetes mellitus: los antidepresivos pueden alterar el control de la glucemia en pacientes diabéticos. Puede ser necesario ajustar las dosis de insulina y/o hipoglucemiante oral y se recomienda un riguroso control.

Al igual que con otros antidepresivos, se debe tener en cuenta que:

- Los síntomas psicóticos pueden empeorar cuando se administran antidepresivos a pacientes con esquizofrenia u otras alteraciones psicóticas; los pensamientos paranoicos pueden intensificarse.
- Cuando se trata la fase depresiva del trastorno bipolar, esta puede transformarse en una fase maníaca. Los pacientes con antecedentes de manía/hipomanía deben ser controlados cuidadosamente. Debe abandonarse el tratamiento con mirtazapina en caso de que el paciente entrase en una fase maníaca.
- Aunque mirtazapina no producen adicción, la experiencia tras la comercialización muestra que la interrupción brusca del tratamiento después de un tratamiento de larga duración a veces puede causar síndrome de abstinencia. La mayoría de las reacciones del síndrome de abstinencia son leves y autolimitadas. Entre los diferentes síntomas del síndrome de abstinencia notificados, los más frecuentes son mareos, agitación, ansiedad, cefalea y náuseas. Aunque estos síntomas han sido comunicados como de síndrome de abstinencia, debería tenerse en cuenta que pueden estar relacionados con la enfermedad subyacente. Tal y como se aconseja en la sección 4.2, se recomienda dejar el tratamiento con mirtazapina gradualmente.
- Se debe tener cuidado en pacientes con alteraciones de la micción, como hipertrofia prostática y en pacientes con glaucoma agudo de ángulo estrecho y presión intraocular elevada (aunque haya pocas probabilidades de problemas con mirtazapina ya que tiene una actividad anticolinérgica muy débil)
- Acatisia/inquietud psicomotora: Se ha asociado el uso de antidepresivos con el desarrollo de acatisia, caracterizada por una inquietud subjetivamente desagradable o angustiante y la necesidad de moverse a menudo, frecuentemente acompañada de la incapacidad de sentarse o estarse quieto. Esto podría ocurrir con más frecuencia en las primeras semanas de tratamiento. En pacientes que desarrollan estos síntomas, el aumento de dosis podría ser perjudicial.
- Tras la comercialización de mirtazapina, se han notificado casos de QT prolongado, Torsades de pointes, taquicardia ventricular y muerte repentina. La mayoría de las notificaciones se produjeron asociadas a sobredosis o en pacientes con otros factores de riesgo de QT prolongado, incluyendo el uso concomitante de medicamentos que prolongan el intervalo QTc (ver sección 4.5 y sección 4.9). Debe tenerse cuidado cuando se prescriba mirtazapina 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 (SIHAD). Se debe tener precaución en pacientes de riesgo, como pacientes de edad avanzada o pacientes tratados concomitantemente con medicamentos que se sabe que provocan hiponatremia.

### Síndrome serotoninérgico

En raras ocasiones puede aparecer un síndrome serotoninérgico cuando se dan inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRSs) en asociación con otros fármacos serotoninérgicos. Una combinación de síntomas, tales como rigidez, temblor, mioclonos, hipertermia, cambios en el estado mental como confusión, irritabilidad y agitación extrema que evoluciona a delirio y coma, inestabilidad del sistema nervioso con posibles fluctuaciones rápidas de las constantes vitales, anomalías neuromusculares, y / o síntomas gastrointestinales pueden indicar el desarrollo de este síndrome. Si esto ocurre, debe interrumpirse el tratamiento con mirtazapina si tienen lugar tales acontecimientos y debe iniciarse un 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 como monoterapia (ver sección 4.8)

La administración concomitante de mirtazapina y otros fármacos serotoninérgicos, como los inhibidores de la MAO, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (IRSN) o antidepresivos tricíclicos pueden provocar el síndrome serotoninérgico, enfermedad potencialmente mortal (ver sección 4.5).

Si está justificado clínicamente el tratamiento concomitante con otros fármacos serotoninérgicos, se aconseja una observación atenta del paciente, especialmente durante el inicio del tratamiento y los aumentos de dosis.

Si se sospecha un síndrome serotoninérgico, se considerará la reducción de la dosis o la interrupción del tratamiento, dependiendo de la gravedad de los síntomas.

### *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.

### *Reacciones adversas cutáneas graves*

Se han notificado en asociación con el tratamiento con Mirtazapina Aurovitas Spain 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 Aurovitas Spain.

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

### *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.

### *Aspartamo*

Este medicamento contiene 3 mg de aspartamo en cada comprimido bucodispersable de 15 mg, 6 mg de aspartamo en cada comprimido bucodispersable de 30 mg y 9 mg de aspartamo en cada comprimido bucodispersable de 45 mg.

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*

- Mirtazapina no debe administrarse simultáneamente con inhibidores de la MAO ni en las dos semanas posteriores a la suspensión del tratamiento con inhibidores de la MAO. De la misma manera, deben pasar aproximadamente dos semanas antes de que los pacientes tratados con mirtazapina sean tratados con inhibidores de la MAO (ver sección 4.3). Asimismo, al igual que con los ISRSs, la administración en combinación con otros principios activos serotoninérgicos (L-triptófano, triptanos, tramadol, linezolid, azul de metileno, ISRSs, venlafaxina, litio, y los preparados a base de Hierba de San Juan – *Hypericum perforatum*) puede conducir a efectos asociados a serotonina (síndrome serotoninérgico: ver sección 4.4). Se recomienda precaución y se requiere una supervisión clínica cuidadosa si se combinan estos principios activos con mirtazapina.
- Mirtazapina puede potenciar los efectos sedantes de benzodiazepinas y otros agentes sedantes (principalmente la mayoría de antipsicóticos, agonistas antihistamínicos H1, opioides). Deben tomarse precauciones cuando se prescriben estos medicamentos junto con mirtazapina.
- Mirtazapina puede potenciar la acción depresora del alcohol sobre el sistema nervioso central. Por tanto se debe advertir a los pacientes de que eviten las bebidas alcohólicas mientras toman mirtazapina.
- Mirtazapina, a dosis de 30 mg al día causó un reducido, pero estadísticamente significativo, incremento en el ratio internacional normalizado (INR) en sujetos tratados con warfarina. Como a una dosis más elevada de mirtazapina no puede excluirse que el efecto sea más pronunciado, se recomienda monitorizar el INR en caso de tratamiento concomitante de warfarina con mirtazapina.
- El riesgo de QT prolongado y/o arritmias ventriculares (por ejemplo, Torsades de pointes) puede incrementarse con el uso concomitante de medicamentos que prolongan el intervalo QTc (por ejemplo, algunos antipsicóticos y antibióticos).

### *Medicamentos que contienen buprenorfina*

- Mirtazapina Aurovitas Spain debe utilizarse con precaución cuando se administre conjuntamente con medicamentos que contengan buprenorfina, ya que aumenta el riesgo de síndrome serotoninérgico, enfermedad potencialmente mortal (ver sección 4.4).

### *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.
- Cuando se administra cimetidina (inhibidor débil de la CYP1A2, CYP2D6 y CYP3A4) con mirtazapina, la concentración plasmática media de mirtazapina podría aumentar más del 50%. Debe tenerse precaución y podría tenerse que disminuir la dosis si se administra mirtazapina con inhibidores potentes de la CYP3A4, inhibidores de la proteasa del HIV, antifúngicos azólicos, eritromicina, cimetidina o nefazodona.
- Estudios de interacción no han indicado ningún efecto farmacocinético relevante en tratamientos concomitantes de mirtazapina con paroxetina, amitriptilina, risperidona o litio.

### Población pediátrica

Los estudios de interacciones se han realizado sólo en adultos.

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

### Embarazo

Los datos limitados sobre la utilización de mirtazapina en mujeres embarazadas no muestran un riesgo incrementado de malformaciones congénitas. Los estudios en animales no han mostrado ningún efecto teratogénico de relevancia clínica, sin embargo se ha observado toxicidad del desarrollo (ver sección 5.3).

Los datos epidemiológicos sugieren que el uso de los ISRS en el embarazo, especialmente al final, puede aumentar el riesgo de hipertensión pulmonar persistente en el recién nacido (HPPRN). Aunque no se ha investigado la asociación de HPPRN con el tratamiento con mirtazapina, no se puede descartar el riesgo potencial teniendo en cuenta el mecanismo de acción (aumento de las concentraciones de serotonina).

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

### Lactancia

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

### Fertilidad

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

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

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

#### 4.8. Reacciones adversas

##### Resumen del perfil de seguridad

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 Aurovitas Spain (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 los debidos al tratamiento con mirtazapina.

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

Se han evaluado todos los ensayos clínicos aleatorizados y controlados con placebo (incluyendo indicaciones diferentes de la de episodios de depresión mayor) en cuanto a las reacciones adversas de mirtazapina. El meta-análisis hace referencia a 20 ensayos clínicos, con una duración programada de tratamiento de hasta 12 semanas, con 1.501 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 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 acontecimientos en los ensayos clínicos. La frecuencia de las reacciones adversas de notificaciones espontáneas para las que no se observaron casos con mirtazapina en los ensayos clínicos aleatorizados controlados con placebo, se ha clasificado como “no conocida”.



**Tabla 1. Reacciones adversas de mirtazapina**

<b>Sistema de clasificación de órganos</b>	<b>Muy frecuentes (≥1/10)</b>	<b>Frecuentes (≥1/100 a &lt;1/10)</b>	<b>Poco frecuentes (≥1/1000 a &lt;1/100)</b>	<b>Raras (≥1/10000 a &lt;1/1000)</b>	<b>Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)</b>
<i>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</i>					Depresión de la médula ósea (granulocitopenia , agranulocitosis, anemia aplásica y trombocitopenia)  Eosinofilia
<i>Trastornos endocrinos</i>					Secreción inadecuada de hormona antidiurética  Hiperprolactinemia (y síntomas relacionados con galactorrea y ginecomastia)
<i>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</i>	Aumento del apetito <sup>1</sup>  Aumento de peso <sup>1</sup>				Hiponatremia
<i>Trastornos psiquiátricos</i>		Sueños anormales  Confusión  Ansiedad <sup>2,5</sup>  Insomnio <sup>3,5</sup>	Pesadillas <sup>2</sup>  Manía  Agitación <sup>2</sup>  Alucinaciones  Inquietud psicomotora (incl. acatisia, hipercinesia)	Agresividad	Ideación suicida <sup>6</sup>  Comportamiento suicida <sup>6</sup>  Sonambulismo

<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	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
<b>Trastornos vasculares</b>		Hipotensión ortostática	Hipotensión <sup>2</sup>		
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	Boca seca	Náuseas <sup>3</sup> Diarrea <sup>2</sup> Vómitos <sup>2</sup> Estreñimiento <sup>1</sup>	Hipoestesia oral	Pancreatitis	Edema bucal Aumento de la salivación
<b>Trastornos hepatobiliares</b>				Aumentos en las actividades de las transaminasas séricas	
<b>Trastornos de la piel y tejido subcutáneo</b>		Exantema <sup>2</sup>			Síndrome de Stevens-Johnson Dermatitis bullosa Eritema multiforme Necrólisis epidérmica tóxica Reacción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS)
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>		Artralgia Mialgia Dolor de espalda <sup>1</sup>			Rabdomiólisis

<i>Trastornos renales y urinarios</i>					Retención urinaria
<i>Trastornos del sistema reproductor y de la mama</i>					Priapismo
<i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</i>		Edema periférico <sup>1</sup>  Fatiga			Edema generalizado  Edema localizado
<i>Exploraciones complementarias</i>					Aumento de la creatinquinasa

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

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

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

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

<sup>5</sup> En el tratamiento con antidepressivos en general, se puede desarrollar o agravar la ansiedad o el insomnio (que pueden ser síntomas de depresión). En el tratamiento con mirtazapina, se ha notificado desarrollo o agravamiento de la ansiedad y el insomnio.

<sup>6</sup> 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).

#### Notificación de sospechas de reacciones adversas

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

#### **4.9. Sobredosis**

La experiencia actual acerca de la sobredosis con mirtazapina sólo 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 suave. Sin embargo, existe la posibilidad de

efectos más graves (incluso mortales) a dosis muy por encima de la dosis terapéutica, sobre todo en sobredosis mixtas. En estos casos también se ha notificado QT prolongado y Torsades de pointes. Los casos de sobredosis deben recibir terapia sintomática apropiada y de apoyo de las funciones vitales. Debe realizarse monitorización del ECG. Debe considerarse el uso de carbón activado o el lavado gástrico.

#### Población pediátrica

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

## **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1. Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: Otros antidepresivos, código ATC: N06AX11

#### Mecanismo de acción/efectos farmacodinámicos

Mirtazapina es un antagonista central  $\alpha_2$  – presináptico que aumenta la neurotransmisión noradrenérgica y serotoninérgica en el sistema nervioso central. La intensificación de la neurotransmisión serotoninérgica está mediada específicamente por los receptores 5-HT<sub>1</sub>, ya que mirtazapina bloquea los receptores 5-HT<sub>2</sub> y 5-HT<sub>3</sub>. Se cree que ambos enantiómeros de mirtazapina contribuyen a la actividad antidepresiva, el enantiómero S(+) bloquea los receptores  $\alpha_2$  y 5 – HT<sub>2</sub> y el enantiómero R(-) bloquea los receptores 5 – HT<sub>3</sub>.

#### Eficacia clínica y seguridad

La actividad antihistamínica H<sub>1</sub> de mirtazapina se asocia a sus propiedades sedantes. Su actividad anticolinérgica es prácticamente nula y, a dosis terapéuticas, sólo tiene efectos limitados (por ejemplo, hipotensión ortostática) sobre el sistema cardiovascular.

El efecto de la 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 que recibieron una dosis regular de 45 mg y una dosis supra-terapéutica de 75 mg. El modelo lineal e-max sugirió que la prolongación de los intervalos QTc se mantuvo por debajo del umbral para una prolongación clínicamente significativa (ver sección 4.4).

#### Población pediátrica

Dos ensayos clínicos aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo en niños con edades comprendidas entre los 7 y los 18 años con trastorno depresivo mayor (n=259), utilizando una dosis flexible para las primeras 4 semanas (15-45 mg de mirtazapina) seguida de una dosis fija (15, 30 o 45 mg de mirtazapina) durante otras 4 semanas, no demostraron diferencias significativas entre la mirtazapina y el placebo en el criterio principal y en todos los criterios secundarios de valoración. Se observó un considerable aumento de peso ( $\geq 7\%$ ) en un 48,8% de los pacientes tratados con mirtazapina, frente al 5,7% del grupo placebo. También se observó frecuentemente urticaria (11,8% frente al 6,8%) e hipertrigliceridemia (2,9% frente al 0%).

## 5.2. Propiedades farmacocinéticas

### Absorción

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

### Distribución

Aproximadamente el 85% de mirtazapina se une a proteínas plasmáticas.

### Biotransformación

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

### Eliminación

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

La semivida media de eliminación es de 20 a 40 horas; ocasionalmente se han registrado semividas más largas, de hasta 65 horas, así como semividas más cortas en varones jóvenes. Esta semivida de eliminación es suficiente para justificar una administración única al día. El estado estacionario se alcanza en 3-4 días, sin que se produzca acumulación posteriormente.

### Linealidad/No linealidad

Mirtazapina presenta una farmacocinética lineal en el intervalo de dosis recomendado.

### Poblaciones especiales

El aclaramiento de mirtazapina puede disminuir en pacientes con insuficiencia renal o hepática.

## 5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad, potencial carcinogénico, toxicidad sobre 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 considera genotóxica en una serie de pruebas de mutación génica y cromosómica y de alteración del ADN. Los tumores de glándulas tiroideas encontrados en un estudio de 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

Crospovidona (tipo B)

Manitol

Celulosa microcristalina

Aspartamo

Sílice coloidal anhidra

Estearato de magnesio

Aroma a guaraná de fresa (maltodextrina, propilenglicol, aromas artificiales, ácido acético)

Aroma a menta (sabores artificiales, almidón de maíz)

### 6.2. Incompatibilidades

No procede.

### 6.3. Periodo de validez

3 años.

### 6.4. Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación.

### 6.5. Naturaleza y contenido del envase

Blíster perforado divisible en dosis individuales: poliamida/Aluminio/PVC/Papel/Poliéster.

*Tamaños de envase:*

15mg: 6 y 30 comprimidos bucodispersibles

30 mg y 45 mg: 30 comprimidos bucodispersibles.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envase.

### 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

Aurovitas Spain, S.A.U.

Avda. de Burgos, 16-D

28036 Madrid

España

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

Mirtazapina Aurovitas Spain 15 mg comprimidos bucodispersables EFG: 85.207

Mirtazapina Aurovitas Spain 30 mg comprimidos bucodispersables EFG: 85.208

Mirtazapina Aurovitas Spain 45 mg comprimidos bucodispersables EFG: 85.209

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

Fecha de la primera autorización: Junio 2020

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

Septiembre 2021

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