

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Mirtzapina Aristo 15 mg comprimidos bucodispersables EFG  
Mirtzapina Aristo 30 mg comprimidos bucodispersables EFG

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido bucodispersable de Mirtzapina Aristo 15 mg contiene 15 mg de mirtzapina.  
Cada comprimido bucodispersable de Mirtzapina Aristo 30 mg contiene 30 mg de mirtzapina.

#### Composición cualitativa y cuantitativa

Cada comprimido bucodispersable de Mirtzapina Aristo 15 mg contiene 15 mg de mirtzapina.  
Cada comprimido bucodispersable de Mirtzapina Aristo 30 mg contiene 30 mg de mirtzapina.  
Cada comprimido bucodispersable de Mirtzapina Aristo 45 mg contiene 45 mg de mirtzapina.

#### Excipiente(s) con efecto conocido

Cada comprimido bucodispersable de Mirtzapina Aristo 15 mg contiene 3 mg de aspartamo y glucosa en maltodextrina procedente de maíz dentado.  
Cada comprimido bucodispersable de Mirtzapina Aristo 30 mg contiene 6 mg de aspartamo y glucosa en maltodextrina procedente de maíz dentado.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido bucodispersable.

Comprimidos bucodispersables 15 mg:  
Comprimidos bucodispersables blancos, redondos, biconvexos y ranurados en una cara.

Comprimidos bucodispersables 30 mg:  
Comprimidos bucodispersables blancos, redondos, biconvexos lisos.

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1. Indicaciones terapéuticas

Mirtzapina Aristo está indicado en el tratamiento de episodios de depresión mayor en adultos.

#### 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, mirtzapina 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. 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 interrumpir el tratamiento con mirtazapina gradualmente para evitar un síndrome de abstinencia (ver sección 4.4).

#### Pacientes de edad avanzada

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

#### Insuficiencia renal

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

#### Insuficiencia hepática

El aclaramiento de mirtazapina puede disminuir en pacientes con insuficiencia hepática. Esto debe tenerse en cuenta cuando se prescribe Mirtazapina Aristo 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

No se debe utilizar mirtazapina en niños y adolescentes menores de 18 años ya que no se ha demostrado la eficacia en dos ensayos clínicos a corto plazo (ver sección 5.1) y por problemas 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**

#### Uso en niños y adolescentes menores de 18 años

Mirtazapina no debe utilizarse en el tratamiento de niños y adolescentes menores de 18 años. Se observaron comportamientos suicidas (intentos de suicidio e ideación suicida), y hostilidad (predominantemente agresión, comportamiento de confrontación e irritación) en los ensayos clínicos, con más frecuencia en niños y adolescentes tratados con antidepresivos frente a aquellos tratados con placebo. Si, en base a las necesidades clínicas, no obstante 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 maduración y el desarrollo cognitivo y conductual.

#### Suicidio/ideación suicida o empeoramiento clínico

La depresión está asociada con 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 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, o aquellos que presentan un grado significativo de ideación suicida antes de comenzar con el tratamiento, se sabe que tienen un mayor riesgo de ideación suicida e intentos de suicidio, y deben ser estrechamente 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 frente a placebo en pacientes menores de 25 años.

El tratamiento con antidepresivos debe acompañarse de una supervisión estrecha de los pacientes y en particular de aquéllos de alto riesgo, especialmente al inicio del tratamiento y cuando se modifica la 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 sólo una cantidad limitada de comprimidos bucodispersables de Mirtazapina Aristo.

### 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 con otros antidepresivos, mirtazapina debe introducirse con precaución en pacientes con antecedentes de convulsiones. El tratamiento debe interrumpirse 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 con respecto 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 un 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 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 lo siguiente:

- Los síntomas psicóticos pueden empeorar cuando se administran antidepresivos a pacientes con esquizofrenia u otras alteraciones psicóticas; pueden intensificarse los pensamientos paranoicos.
- Cuando se trata la fase depresiva del trastorno bipolar, ésta puede transformarse en una fase maníaca. Los pacientes con antecedentes de manía/hipomanía deben ser controlados estrechamente. Debe suspenderse 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 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, náuseas y cefalea. 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 interrumpir 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 Aristo ya que tiene una actividad anticolinérgica muy débil).
- Acatisia/inquietud psicomotora: el uso de antidepresivos se ha asociado con el desarrollo de acatisia, caracterizada por una inquietud subjetivamente desagradable o angustiante y la necesidad de moverse a menudo acompañada de la incapacidad de sentarse o 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 (ADH). 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, enfermedad potencialmente mortal, cuando se administran inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRSs) en asociación con otros fármacos serotoninérgicos como inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (IRSN), antidepresivos tricíclicos o buprenorfina (ver sección 4.5). Los síntomas del síndrome serotoninérgico pueden ser hipertermia, alteraciones neuromusculares como rigidez y mioclono, inestabilidad del sistema nervioso autónomo con posibles fluctuaciones rápidas de las constantes vitales, síntomas gastrointestinales, cambios en el estado mental como confusión, irritabilidad y agitación extrema que evoluciona a delirio y coma. Se debe aconsejar precaución y se requiere una estrecha monitorización cuando estos fármacos se combinan con mirtazapina, especialmente durante el inicio del tratamiento o el aumento de dosis. Se debe interrumpir el tratamiento con mirtazapina si aparece esta situación y se debe iniciar un tratamiento de apoyo 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).

#### Reacciones adversas cutáneas graves

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

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

### Pacientes de edad avanzada

Los pacientes de edad avanzada son frecuentemente más sensibles, especialmente a los efectos adversos de los antidepresivos. Durante 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.

### Aspartamo

Este medicamento puede ser perjudicial para personas con fenilcetonuria porque contiene aspartamo que es una fuente de fenilalanina. Cada comprimido con 15 mg, 30 mg y 45 mg de mirtazapina corresponden a 3 mg, 6 mg y 9 mg de fenilalanina respectivamente.

### Glucosa

Este medicamento contiene glucosa. Los pacientes con malabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

## **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. Por el contrario, deben pasar aproximadamente dos semanas antes de que los pacientes tratados con mirtazapina puedan ser 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, triptanes, tramadol, buprenorfina, 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, una enfermedad potencialmente mortal: ver sección 4.4). Se recomienda precaución y se requiere una supervisión clínica estrecha cuando se combinan estos principios activos con mirtazapina.
- Mirtazapina puede aumentar las propiedades sedantes de las benzodiazepinas y de otros agentes sedantes (principalmente la mayoría de antipsicóticos, antagonistas 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 se debe advertir 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 del 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. Cuando 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 co-administración de ketoconazol, potente inhibidor del CYP3A4, aumentó los niveles plasmáticos máximos y el AUC de mirtazapina aproximadamente en un 40 % y 50 %, respectivamente.
- Cuando se administra cimetidina (inhibidor débil de los 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 co-administra mirtazapina con inhibidores potentes del CYP3A4, inhibidores de la proteasa del VIH, antifúngicos azólicos, eritromicina, cimetidina o nefazodona.
- Estudios de interacción no han indicado ningún efecto farmacocinético relevante en tratamientos concomitantes de mirtazapina con paroxetina, amitriptilina, risperidona o litio.

### Población pediátrica

Los estudios de interacción 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).

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

Los resultados de estudios epidemiológicos sugieren que el uso de ISRSs durante el embarazo, en particular durante la etapa final del mismo, puede incrementar el riesgo de hipertensión pulmonar persistente neonatal (HPPN). A pesar de que no hay estudios en los que se haya estudiado la asociación de HPPN con el tratamiento con mirtazapina, este riesgo no se puede descartar al considerar el mecanismo de acción (aumento de las concentraciones de serotonina).

### 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 la 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 realizados en animales no han mostrado efectos en 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 acciones potencialmente peligrosas que requieran un estado de alerta y concentración, como conducir un vehículo a motor o manejar maquinaria, en cualquier momento cuando se vean afectados.



#### 4.8. Reacciones adversas

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 los pacientes tratados con mirtazapina en ensayos clínicos aleatorizados controlados con placebo (ver más adelante) son somnolencia, sedación, boca seca, aumento de peso, aumento del apetito, mareos y fatiga.

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

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

**Tabla 1. Reacciones adversas de mirtazapina**

<i>Sistema de Clasificación de órganos</i>	<b>Muy frecuentes (≥1/10)</b>	<b>Frecuentes (≥1/100 a &lt;1/10)</b>	<b>Poco frecuentes (≥1/1.000 a &lt;1/100)</b>	<b>Raras (≥1/10.000 a &lt;1/1.000)</b>	<b>No conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)</b>
<b><i>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</i></b>					-Depresión de la médula ósea (granulocitopenia, agranulocitosis, anemia aplásica y trombocitopenia) (ver también sección 4.4)  -Eosinofilia
<b><i>Trastornos endocrinos</i></b>					-Secreción inadecuada de hormona antidiurética

<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>	-Aumento de peso <sup>1</sup> -Aumento del apetito <sup>1</sup>				-Hiponatremia
<b>Trastornos psiquiátricos</b>		-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 (incluyendo acatisia, hipercinesia)	Agresividad	-Ideación suicida <sup>6</sup> -Comportamiento suicida <sup>6</sup>
<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> - -Extreñimiento <sup>01</sup>	-Hipoestesia oral	- Pancreatitis	-Edema bucal -Aumento de la salivación
<b>Trastornos hepato biliares</b>			Aumento de la actividad de las transaminasas séricas		
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>		Exantema <sup>2</sup>			-Síndrome de Stevens-Johnson -Dermatitis bullosa -Eritema multiforme -Necrolisis epidérmica tóxica - Reacción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS)



<b>Trastornos músculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>		-Artralgia -Mialgia -Dolor de espalda <sup>1</sup>			-Rabdomiolisis
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>		-Edema periférico <sup>1</sup> -Fatiga			-Sonambulismo -Edema generalizado -Edema localizado
<b>Exploraciones complementarias</b>					Aumento de la creatinina quinasa
<b>Trastornos renales</b>					Retención urinaria

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

<sup>1</sup> En ensayos clínicos estos eventos ocurrieron de forma estadísticamente 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 la mayor frecuencia no fue estadísticamente significativa.

<sup>3</sup> En ensayos clínicos estos eventos ocurrieron de forma estadísticamente 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 las pruebas de laboratorio realizadas en ensayos clínicos, se han observado aumentos transitorios de las transaminasas y la gamma-glutamilttransferasa (sin embargo no se han notificado reacciones adversas asociadas de forma estadísticamente significativa con más frecuencia con mirtazapina que con el placebo).

#### 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: <https://www.notificaram.es>.

#### Población pediátrica

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

#### 4.9. Sobredosis

La experiencia actual acerca de la sobredosis con mirtazapina sola, indica que los síntomas son, en general, leves. Se han notificado casos de depresión del sistema nervioso central con desorientación y sedación prolongada, junto con taquicardia e hiper- o hipotensión leves. Sin embargo, existe la posibilidad de efectos más graves (incluso mortales) a dosis muy por encima de la dosis terapéutica, sobre todo en 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

#### Población pediátrica

En el caso de una sobredosis en pacientes pediátricos, se debe seguir las mismas medidas que las descritas para adultos.

### 5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

#### 5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Otros antidepresivos, código ATC: N06AX11

#### Mecanismo de acción

Mecanismo de acción/ efectos farmacodinámicos

Mirtazapina es un antagonista  $\alpha_2$  – presináptico activo a nivel central 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 con sus propiedades sedantes. Su actividad anticolinérgica es prácticamente nula y a dosis terapéuticas, tiene sólo efectos limitados (por ejemplo, hipotensión ortostática) sobre el sistema cardiovascular.

#### Población pediátrica

Dos ensayos clínicos aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo, llevados a cabo en niños con edades comprendidas entre los 7 y los 18 años con trastorno depresivo mayor (n=259) usando una dosis flexible durante las cuatro primeras semanas (15-45 mg de mirtazapina) seguido de una dosis fija (15, 30 o 45 mg de mirtazapina) durante otras 4 semanas, no pudieron demostrar diferencias significativas entre mirtazapina y placebo en la variable principal ni en todas las secundarias.

Se observó un aumento de peso significativo (mayor del 7%) en el 48,8% de los pacientes tratados con mirtazapina comparado con el 5,7% de los tratados con placebo. También se observó frecuentemente urticaria (11,8% vs 6,8%) e hipertrigliceridemia (2,9% vs 0%).

## 5.2. Propiedades farmacocinéticas

### Absorción

Después de la administración oral de mirtazapina comprimidos bucodispersables, 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.

### Metabolismo o Biotransformación

Las vías principales de biotransformación son la desmetilación y la oxidación, seguidas de conjugación. Los estudios 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 unos 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

La mirtazapina presenta una farmacocinética lineal en el intervalo de dosis recomendado.

### Datos de farmacocinética/ farmacodinamia(s)

#### Poblaciones especiales

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

## 5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

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

Mirtazapina no se consideró 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 (E 421)

Celulosa microcristalina

Aspartamo (E 951)

Sílice coloidal anhidra

Estearato de magnesio

Sabor fresa guaraná (glucosa en maltodextrina procedente de maíz dentado, propilenglicol, sabores artificiales, ácido acético (<1%)).

Sabor menta (sabores artificiales, almidón de maíz).

### **6.2. Incompatibilidades**

No aplicable.

### **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**

Blisters de Polamida / Aluminio / PVC / Papel / Poliester / Aluminio perforados para unidosis.

Tamaños de envases:

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

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

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

Ninguna especial.

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

Aristo Pharma Iberia, S.L.

C/Solana, 26

28850 Torrejón de Ardoz, Madrid

España

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

Mirtazapina Aristo 15 mg comprimidos bucodispersables EFG: 72788

Mirtazapina Aristo 30 mg comprimidos bucodispersables EFG: 72789

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

Fecha de la primera autorización: 27/12/2011

Fecha de la renovación de la autorización: 31/05/2017

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

Febrero 2022