

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Mirtazapina Grindeks 15 mg comprimidos bucodispersables EFG

Mirtazapina Grindeks 30 mg comprimidos bucodispersables EFG

Mirtazapina Grindeks 45 mg comprimidos bucodispersables EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Mirtazapina Grindeks 15 mg comprimidos bucodispersables EFG

Cada comprimido bucodispersable contiene 15 mg de mirtazapina.

Excipiente con efecto conocido:

Cada comprimido bucodispersable contiene 1,5 mg de aspartamo.

Mirtazapina Grindeks 30 mg comprimidos bucodispersables EFG

Cada comprimido bucodispersable contiene 30 mg de mirtazapina.

Excipiente con efecto conocido:

Cada comprimido bucodispersable contiene 3 mg de aspartamo.

Mirtazapina Grindeks 45 mg comprimidos bucodispersables EFG

Cada comprimido bucodispersable contiene 45 mg de mirtazapina.

Excipiente con efecto conocido:

Cada comprimido bucodispersable contiene 4,5 mg de aspartamo.

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido bucodispersable.

Mirtazapina Grindeks 15 mg comprimidos bucodispersables EFG

Comprimido redondo, de blanco a blanquecino, con bordes biselados y grabado con la marca «15» en una cara. El tamaño del comprimido es de 7,5 mm de diámetro.

Mirtazapina Grindeks 30 mg comprimidos bucodispersables EFG

Comprimido redondo, de blanco a blanquecino, con bordes biselados y grabado con la marca «30» en una cara. El tamaño del comprimido es de 9 mm de diámetro.

Mirtazapina Grindeks 45 mg comprimidos bucodispersables EFG

Comprimido redondo, de blanco a blanquecino, con bordes biselados y grabado con la marca «45» en una cara. El tamaño del comprimido es de 11 mm de diámetro.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

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

4.2 Posología y forma de administración

Posología

Adultos

La dosis diaria eficaz está comprendida por lo general entre 15 y 45 mg; la dosis de inicio es de 15 o 30 mg.

En términos generales, mirtazapina comienza a ejercer su efecto transcurridas 1-2 semanas de tratamiento. El tratamiento con una dosis adecuada debe tener una respuesta positiva en el plazo de 2-4 semanas. Si la respuesta es insuficiente, la dosis se puede aumentar hasta la dosis máxima. Si transcurridas otras 2-4 semanas, no se observa el efecto clínico, se debe suspender el tratamiento.

Los pacientes con depresión deben recibir tratamiento durante un período de tiempo suficiente de al menos 6 meses para garantizar que se muestren asintomáticos.

Para evitar la aparición de síntomas de abstinencia, se recomienda retirar el tratamiento gradualmente (ver sección 4.4).

Pacientes de edad avanzada

La dosis recomendada es la misma que la de los adultos. En los pacientes de edad avanzada, el aumento de la dosis se debe efectuar bajo una supervisión estrecha para garantizar una respuesta terapéutica satisfactoria y segura.

Insuficiencia renal

El aclaramiento de mirtazapina se puede ver reducido en los pacientes con insuficiencia renal de moderada a grave (aclaramiento de creatinina < 40 ml/min). Esto se debe tener en cuenta cuando se prescriba mirtazapina a este grupo de pacientes (ver sección 4.4).

Insuficiencia hepática

El aclaramiento de mirtazapina se puede ver reducida en los pacientes con insuficiencia hepática. Esto se debe tener en cuenta cuando se prescriba mirtazapina a este grupo de pacientes, en especial, en la insuficiencia hepática grave, ya que no se ha estudiado el tratamiento con mirtazapina en estos pacientes (ver sección 4.4).

Población pediátrica

Mirtazapina no se debe utilizar en niños ni adolescentes menores de 18 años de edad, ya que no se ha demostrado su eficacia en los dos ensayos clínicos a corto plazo que se han llevado a cabo (ver sección 5.1), así como por motivos de seguridad (ver las secciones 4.4, 4.8 y 5.1).

Forma de administración

Mirtazapina posee una semivida de eliminación de 20-40 horas y, por tanto, su uso es adecuado en una dosis de una vez al día. Se debe tomar preferiblemente como una dosis única antes de acostarse por la noche. Mirtazapina también se puede administrar en dos dosis divididas (una por la mañana y otra por la noche; la dosis más alta se debe tomar por la noche).

Los comprimidos se deben tomar por vía oral. Se disuelven rápidamente y se pueden tragar sin agua.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Tratamiento concomitante con inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO) (ver sección 4.5).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Población pediátrica

Mirtazapina no se debe utilizar en el tratamiento de niños ni adolescentes menores de 18 años de edad. En los ensayos clínicos, se observaron con mayor frecuencia comportamientos suicidas (intentos de suicidio y pensamientos suicidas) y hostilidad (principalmente, agresividad, comportamiento negativista e irritación) en niños y adolescentes tratados con antidepresivos, en comparación con los tratados con placebo. Si aun así se toma la decisión de tratar a un paciente menor de 18 años por una necesidad clínica, se debe someter a una vigilancia estrecha por si aparecen síntomas suicidas. Además, no se dispone de datos de seguridad a

largo plazo en niños y adolescentes relativos al crecimiento, la madurez y el desarrollo conductual y cognitivo.

Suicidio/pensamientos suicidas o deterioro clínico

La depresión está relacionada con un aumento del riesgo de pensamientos suicidas, acciones autolesivas y suicidio. Este riesgo persiste hasta que se produce una mejoría considerable. Dado que es posible que la mejoría no se produzca durante las primeras semanas de tratamiento (o incluso más adelante), se debe vigilar estrechamente al paciente hasta que se produzca dicha mejoría. La experiencia clínica general demuestra que el riesgo de suicidio puede aumentar en las primeras etapas de la recuperación.

Los pacientes con antecedentes de episodios suicidas o los que presenten un grado significativo de ideación suicida antes de iniciar el tratamiento, tienen un mayor riesgo de padecer pensamientos suicidas o intentos de suicidio y se deben someter a una vigilancia estrecha durante el tratamiento. Un metanálisis de ensayos clínicos de antidepresivos controlados con placebo en pacientes adultos con trastornos psiquiátricos mostró un aumento del riesgo de casos de comportamientos suicidas con antidepresivos frente a placebo en pacientes menores de 25 años.

Se debe supervisar estrechamente a los pacientes que reciban tratamiento con antidepresivos y, en especial, los que presenten un riesgo elevado de comportamientos suicidas, en las primeras etapas del tratamiento y en el caso de modificación de la dosis. Se debe advertir a los pacientes (y a los cuidadores) que estén alerta por si surgen signos de deterioro clínico, comportamiento o ideaciones suicidas u otros cambios del comportamiento y que busquen asistencia médica inmediata en caso de producirse.

En lo referente al riesgo de suicidio, en especial, al inicio del tratamiento, solo se debe prescribir el número mínimo posible de comprimidos bucodispersables de mirtazapina, de acuerdo con el adecuado control del paciente para 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, por lo general, en forma de granulocitopenia o agranulocitosis. La agranulocitosis reversible se ha notificado como un caso raro en los ensayos clínicos realizados con mirtazapina. En la comercialización de mirtazapina, se ha notificado agranulocitosis en casos muy raros, la mayoría de ellos, reversibles, pero algunos de ellos tuvieron un desenlace mortal. Los casos mortales están relacionados con pacientes de más de 65 años de edad. Por tanto, el médico debe prestar atención a síntomas como fiebre, dolor de garganta, estomatitis u otros signos de infección; en caso de producirse dichos síntomas, se debe suspender el tratamiento y analizar los recuentos sanguíneos.

Reacciones adversas cutáneas intensas

Se han notificado reacciones adversas cutáneas graves (RACG) con el tratamiento con mirtazapina, como el síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), la necrólisis epidérmica tóxica (NET), la reacción a fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS, *drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*), la dermatitis ampollosa y el eritema multiforme, que pueden ser potencialmente mortales o mortales.

Si surgen signos y síntomas indicativos de estas reacciones, el tratamiento con mirtazapina se debe suspender de inmediato.

Si el paciente ha desarrollado alguna de estas reacciones con el uso de mirtazapina, el paciente no debe volver a recibir nunca más tratamiento con mirtazapina.

Ictericia

En el caso de que aparezca ictericia, el tratamiento se debe suspender.

Trastornos que precisan una supervisión

Los pacientes que sufran algunas de las dolencias siguientes, se deben someter a revisiones estrechas, periódicas y frecuentes de la pauta posológica:

- Epilepsia y síndrome cerebral orgánico: a pesar de que la experiencia clínica indica que las crisis epilépticas son raras en el tratamiento con mirtazapina, el uso de mirtazapina, al igual que otros antidepresivos, se debe iniciar con precaución en pacientes con antecedentes de crisis. Si un paciente sufre crisis o se produce un aumento de la frecuencia de las crisis, el tratamiento se debe suspender.

- Insuficiencia hepática: tras una dosis única oral de 15 mg de mirtazapina, el aclaramiento de mirtazapina disminuye aproximadamente un 35 % en pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada, en comparación con los que presentan una función hepática normal. La concentración plasmática media de mirtazapina se elevó aproximadamente un 55 %.
- Insuficiencia renal: tras una dosis oral única de 15 mg de mirtazapina en pacientes con una insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina < 40 ml/min) o grave (aclaramiento de creatinina \leq 10 ml/min), el aclaramiento de mirtazapina se redujo un 30 % y un 50 %, respectivamente, en comparación con los individuos sanos. La concentración plasmática media de mirtazapina aumentó aproximadamente un 55 % y un 115 %, respectivamente. No se observaron diferencias significativas en pacientes con insuficiencia renal leve (aclaramiento de creatinina < 80 ml/min), en comparación con el grupo de control.
- Cardiopatías, como los trastornos de la conducción, la angina de pecho y un infarto de miocardio reciente, en las que se deben tener las precauciones habituales y en las que la administración simultánea de fármacos se debe realizar con precaución.
- Tensión arterial baja.
- Diabetes *mellitus*: en pacientes con diabetes, los antidepresivos podrían alterar el control glucémico. Es posible que sea necesario un ajuste de la dosis de insulina o de los hipoglucemiantes orales, y se recomienda una supervisión estrecha.

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

- Cuando se administran antidepresivos a pacientes con esquizofrenia u otros trastornos psicóticos, se puede producir un empeoramiento de los síntomas psicóticos. También se pueden intensificar las ideas paranoides.
- Al tratar la fase depresiva del trastorno bipolar, esta se puede transformar en fase maníaca. Se debe supervisar estrechamente a los pacientes que presenten antecedentes de manía/hipomanía. La administración de mirtazapina se debe interrumpir en caso de que el paciente desarrolle una fase maníaca.
- Aunque mirtazapina no crea adicción, la experiencia poscomercialización muestra que la suspensión brusca tras un tratamiento prolongado puede, en ocasiones, provocar síntomas de abstinencia. La mayoría de los síntomas de abstinencia son leves y pasajeros. Entre los síntomas de abstinencia que se han notificado, los más frecuentes son mareo, agitación, ansiedad, cefalea y náuseas. Aunque se hayan notificado como síntomas de abstinencia, se debe tener en cuenta que estos síntomas podrían estar relacionados con la enfermedad subyacente. Tal como se advierte en la sección 4.2, se recomienda suspender el tratamiento con mirtazapina gradualmente.
- Se debe tener precaución en pacientes con trastornos de la micción, como hipertrofia prostática, y en pacientes con un glaucoma agudo de ángulo estrecho y aumento de la presión intraocular (aunque el riesgo de que surjan problemas con mirtazapina es pequeño puesto que la actividad anticolinérgica es baja).
- Acatisia/inquietud psicomotora: el uso de antidepresivos se ha asociado al desarrollo de acatisia, que se caracteriza por una inquietud desagradable o molesta y la necesidad de moverse frecuentemente, junto con la dificultad para sentarse o permanecer quieto. Se produce con mayor frecuencia en las primeras semanas de tratamiento. En los pacientes que presentes estos síntomas, el aumento de la dosis puede ser perjudicial.
- Tras la autorización de comercialización de mirtazapina, se han notificado casos de prolongación del intervalo QT, *torsade de pointes*, taquicardia ventricular y muerte súbita. La mayoría de las notificaciones guardaban relación con una sobredosis o en pacientes que presentaban otros factores de riesgo de prolongación del intervalo QT, incluido el uso simultáneo de fármacos que prolongan el intervalo QTc (ver secciones 4.5 y 4.9). Cuando se prescriba mirtazapina a pacientes con una enfermedad cardiovascular o herencia de prolongación del intervalo QT conocidas, se debe extremar la precaución, así como con el uso simultáneo de otros fármacos de los que se sepa que prolongan el intervalo QT.

Hiponatremia

Se han notificado casos muy raros de hiponatremia con el uso de mirtazapina, probablemente debida a una secreción inadecuada de hormonas antidiuréticas (SIADH). Se debe extremar la precaución en los pacientes

que presenten un aumento del riesgo, como los pacientes de edad avanzada o en aquellos que estén recibiendo tratamiento simultáneo con fármacos de los que se sepa que provocan hiponatremia.

Síndrome serotoninérgico

Interacciones con principios activos serotoninérgicos: cuando se administra un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina (ISRS) de forma simultánea con otro serotoninérgico, se puede producir un síndrome serotoninérgico (ver sección 4.5). Los síntomas del síndrome serotoninérgico pueden ser hipertermia, rigidez, mioclonos, trastornos del sistema nervioso autónomo con posibles variaciones rápidas de las constantes vitales, cambios en el estado mental, como confusión, irritabilidad y agitación extrema, que puede progresar a delirio y el coma. Cuando se combinen estos principios activos con mirtazapina, se debe extremar la precaución y es necesaria una supervisión clínica estrecha. Si surgen dichos acontecimientos, se debe suspender el tratamiento con mirtazapina e iniciar el tratamiento sintomático de soporte.

La experiencia poscomercialización muestra que el síndrome serotoninérgico es raro en pacientes tratados con mirtazapina en monoterapia (ver sección 4.8).

Pacientes de edad avanzada

Los pacientes de edad avanzada son más susceptibles, en especial, en lo referente a las reacciones adversas de los antidepresivos. Durante los ensayos clínicos con mirtazapina, los acontecimientos adversos notificados no fueron más frecuentes en los pacientes de edad avanzada que en los de otros grupos etarios.

Aspartamo

Cada comprimido bucodispersable de 15 mg contiene 1,5 mg de aspartamo.

Cada comprimido bucodispersable de 30 mg contiene 3 mg de aspartamo.

Cada comprimido bucodispersable de 45 mg contiene 4,5 mg de aspartamo.

El aspartamo contiene una fuente de fenilalanina que puede ser perjudicial en caso de padecer fenilcetonuria (FCN), una enfermedad genética rara en la que la fenilalanina se acumula debido a que el organismo no es capaz de eliminarla correctamente.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Interacciones farmacodinámicas

- Mirtazapina no se debe administrar de forma simultánea con inhibidores de la monoaminooxidasa (IMAO) ni en las dos semanas posteriores de la interrupción del tratamiento con IMAO. Por el contrario, deben transcurrir aproximadamente dos semanas antes de que los pacientes tratados con mirtazapina puedan recibir tratamiento con IMAO (ver sección 4.3).
- Al igual que con los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), la administración conjunta de otros serotoninérgicos (L-triptófano, triptanos, tramadol, linezolid, azul de metileno, ISRS, venlafaxina, litio y preparaciones con la hierba de San Juan [*Hypericum perforatum*]) podría provocar efectos serotoninérgicos (síndrome serotoninérgico; ver sección 4.4). Cuando se combinen estos principios activos con mirtazapina, se debe extremar la precaución y es necesaria una supervisión clínica estrecha.
- Mirtazapina puede potenciar las propiedades sedantes de las benzodiacepinas y de otros sedantes (la mayoría de antipsicóticos, antagonistas de los receptores H₁ de la histamina y los opiáceos). Por tanto, se debe extremar la precaución cuando estos fármacos se prescriban de forma simultánea con mirtazapina.
- Mirtazapina puede aumentar el efecto depresivo del sistema nervioso central del alcohol. Por tanto, se debe advertir a los pacientes de que eviten tomar bebidas alcohólicas al mismo tiempo.
- Dosis diarias de 30 mg de mirtazapina produjeron un aumento pequeño, pero estadísticamente significativo, del índice internacional normalizado (INR) en pacientes que recibieron tratamiento con warfarina. Dado que no se puede descartar un efecto más pronunciado de mirtazapina con dosis superiores, se recomienda supervisar el INR en el caso del tratamiento simultáneo con warfarina y mirtazapina.
- El riesgo de prolongación del intervalo QT o de arritmias ventriculares (p. ej. *torsade de pointes*)

puede aumentar con el uso simultáneo de fármacos que prolonguen el intervalo QTc (p. ej., determinados antipsicóticos y antibióticos).

Interacciones farmacocinéticas

- Carbamacepina y fenitoína —inductores de la CYP3A4— aumentaron el doble el aclaramiento de mirtazapina, lo que resultó en una reducción de la concentración plasmática media de mirtazapina en un 60 % y un 45 %, respectivamente. Cuando se administra carbamacepina u otro inductor del metabolismo hepático (p. ej., rifampicina) de forma simultánea con mirtazapina, puede ser necesario aumentar la dosis de mirtazapina. Si se interrumpe el tratamiento con estos fármacos, puede ser necesario reducir la dosis de mirtazapina.
- La administración conjunta de un inhibidor potente de la CYP3A4 —ketoconazol— aumentó las concentraciones plasmáticas máximas y el área bajo la curva (AUC) de mirtazapina en aproximadamente un 40 % y un 50 %, respectivamente.
- Cuando se administra cimetidina (un inhibidor débil de la CYP1A2, la CYP2D6 y la CYP3A4) de forma simultánea con mirtazapina, la concentración plasmática media de mirtazapina puede aumentar en más del 50 %. Se debe extremar la precaución, y es posible que se deba reducir la dosis, si se administra mirtazapina de forma simultánea con un inhibidor potente de la CYP3A4, inhibidores de la proteasa del VIH, antifúngicos azólicos, eritromicina, cimetidina o nefazodona.
- Los estudios de interacción no han mostrado ningún efecto farmacocinético de relevancia con el tratamiento simultáneo de mirtazapina y paroxetina, amitriptilina, risperidona o litio.

Población pediátrica

Los estudios de interacción se han realizado solo en adultos.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Los datos limitados obtenidos a partir del tratamiento con mirtazapina de mujeres embarazadas indican que no existe un aumento del riesgo de malformaciones congénitas. Los estudios realizados en animales no han mostrado efectos teratogénicos de relevancia clínica, aunque si han mostrado toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3).

Se debe extremar la precaución cuando se prescriba a mujeres embarazadas. Si se usa mirtazapina antes o poco antes del parto, se recomienda llevar a cabo un seguimiento del neonato por si experimenta síntomas de abstinencia.

Los datos epidemiológicos sugieren que el uso de ISRS durante el embarazo, en especial, en los últimos meses, puede aumentar el riesgo de hipertensión pulmonar persistente en el neonato (HPPN). Aunque no existen estudios que hayan investigado la relación existente entre la HPPN y el tratamiento con mirtazapina, el posible riesgo no se puede descartar teniendo en cuenta el mecanismo de acción (aumento de la concentración de serotonina).

Lactancia

Los estudios realizados en animales y los datos limitados en humanos han mostrado que mirtazapina se excreta en la leche materna en muy pequeñas cantidades. Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre.

Fertilidad

Los estudios preclínicos de toxicidad para la reproducción en animales, no mostraron ningún efecto sobre la fertilidad.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Mirtazapina tiene una influencia sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas pequeña o 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 o utilizar máquinas, en cualquier momento cuando se vean afectados.

4.8 Reacciones adversas

Los pacientes con depresión muestran una serie de síntomas que podrían asociarse a la enfermedad en sí misma. Por tanto, puede resultar difícil asegurar qué síntomas se deben a la propia enfermedad y cuales son consecuencia del tratamiento con mirtazapina.

Resumen del perfil de seguridad

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

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

Tabla de reacciones adversas

Para evaluar las reacciones adversas de mirtazapina, se han utilizado todos los ensayos clínicos aleatorizados controlados con placebo (incluidas indicaciones distintas a la depresión mayor) llevados a cabo con pacientes. El metanálisis incluye 20 ensayos clínicos con una duración del tratamiento planificada de hasta 12 semanas, con 1501 pacientes (134 años-paciente) que recibieron dosis de mirtazapina de hasta 60 mg y 850 pacientes (79 años-paciente) que recibieron placebo. A fin de mantener la comparación con el placebo, se han excluido los estudios de seguimiento de estos estudios.

En la Tabla 1 se muestra la incidencia de distintas categorías de reacciones adversas que se produjeron con una frecuencia significativamente mayor desde el punto de vista estadístico con mirtazapina que con el placebo en los ensayos clínicos, además de las reacciones adversas notificadas de forma espontánea. La frecuencia de las reacciones adversas de la notificación espontánea se basa en la notificación de estas en los ensayos clínicos. La frecuencia de las reacciones adversas de mirtazapina de las notificaciones espontáneas que no se notificaron en los ensayos clínicos aleatorizados controlados con placebo se han clasificado como «frecuencia no conocida».

Tabla 1. Reacciones adversas de mirtazapina

Clasificación por órganos y sistemas	Muy frecuentes (≥1/10)	Frecuentes (≥1/100 a <1/10)	Poco frecuentes (≥1/1 000 a <1/100)	Raras (≥1/10 000 a <1/1 000)	Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático					<ul style="list-style-type: none"> ▪ Depresión de la médula ósea (granulocitopenia, agranulocitosis, anemia aplásica, trombocitopenia) ▪ Eosinofilia
Trastornos endocrinos					<ul style="list-style-type: none"> ▪ Secreción inadecuada de hormonas antidiuréticas ▪ Hiperprolactinemia (y síntomas)

Clasificación por órganos y sistemas	Muy frecuentes (≥1/10)	Frecuentes (≥1/100 a <1/10)	Poco frecuentes (≥1/1 000 a <1/100)	Raras (≥1/10 000 a <1/1 000)	Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)
					relacionados: galactorrea y ginecomastia)
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Aumento de peso¹ ▪ Aumento del apetito¹ 				<ul style="list-style-type: none"> ▪ Hiponatremia
Trastornos psiquiátricos		<ul style="list-style-type: none"> ▪ Sueños anómalos ▪ Confusión ▪ Ansiedad^{2, 5} ▪ Insomnio^{3, 5} 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Pesadillas² ▪ Manía ▪ Agitación² ▪ Alucinaciones ▪ Inquietud psicomotora (incl. acatisia, hipercinesia) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Agresividad 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Ideación suicida⁶ ▪ Comportamiento suicida⁶ ▪ Somnambulismo
Trastornos del sistema nervioso	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Somnolencia^{1, 4} ▪ Sedación^{1, 4} ▪ Cefalea² 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Letargo¹ ▪ Sensación de mareo ▪ Temblores ▪ Amnesia 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Parestesia² ▪ Síndrome de las piernas inquietas ▪ Síncope 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Mioclonos 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Convulsiones (crisis) ▪ Síndrome serotoninérgico ▪ Parestesia oral ▪ Disartria
Trastornos vasculares		<ul style="list-style-type: none"> ▪ Hipotensión ortostática 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Hipotensión² 		
Trastornos gastrointestinales	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Boca seca 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Náuseas³ ▪ Diarrea² ▪ Vómitos² ▪ Estreñimiento¹ 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Hipoestesia oral 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Pancreatitis 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Edema bucal ▪ Salivación aumentada
Trastornos hepatobiliares				<ul style="list-style-type: none"> ▪ Aumento de la concentración sérica de transaminasas 	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		<ul style="list-style-type: none"> ▪ Exantema² 			<ul style="list-style-type: none"> ▪ Síndrome de Stevens-Johnson ▪ Dermatitis ampollosa ▪ Eritema multiforme ▪ Necrólisis epidérmica tóxica ▪ Reacción a fármacos con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS)
Trastornos musculoesqueléticos		<ul style="list-style-type: none"> ▪ Artralgia ▪ Mialgia 			<ul style="list-style-type: none"> ▪ Rabdomiólisis

Clasificación por órganos y sistemas	Muy frecuentes ($\geq 1/10$)	Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)	Poco frecuentes ($\geq 1/1\ 000$ a $< 1/100$)	Raras ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1\ 000$)	Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)
cos y del tejido conjuntivo		▪Lumbalgia ¹			
Trastornos renales y urinarios					▪Retención urinaria
Trastornos del aparato reproductor y de la mama					▪Priapismo
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		▪Edema periférico ¹ ▪Fatiga			▪Edema, generalizado ▪Edema, localizado
Exploraciones complementarias					▪Concentración elevada de creatinina

¹ En los ensayos clínicos, estas reacciones adversas se han producido con una frecuencia significativamente mayor desde el punto de vista estadístico con mirtazapina que con placebo.

² En los ensayos clínicos, estas reacciones adversas se han producido con una frecuencia mayor con el placebo que con mirtazapina, pero la frecuencia no fue significativamente mayor desde el punto de vista estadístico.

³ En los ensayos clínicos, estas reacciones adversas se han producido con una frecuencia significativamente mayor desde el punto de vista estadístico con placebo que con mirtazapina.

⁴ Nota. Por lo general, la reducción de la dosis no tuvo como consecuencia una menor somnolencia/sedación, pero puede comprometer el efecto antidepressivo.

⁵ En términos generales, durante el tratamiento con antidepressivos, puede aparecer ansiedad e insomnio (que también pueden ser síntomas de depresión) o incluso agravarse. Durante el tratamiento con mirtazapina, se han notificado casos de empeoramiento de la ansiedad y el insomnio.

⁶ Se han notificado casos de ideaciones suicidas y comportamientos suicidas durante el tratamiento con mirtazapina o poco después de la finalización del tratamiento (ver sección 4.4).

* En la mayoría de los casos, los pacientes se recuperaron tras la retirada.

En las evaluaciones analíticas realizadas en los ensayos clínicos, se observaron aumentos pasajeros de transaminasas y γ -glutamyltransferasa (no obstante, no se han notificado reacciones adversas asociadas con una frecuencia significativamente mayor desde el punto de vista estadístico con mirtazapina que con placebo).

Población pediátrica

Las reacciones adversas frecuentes siguientes se observaron en los ensayos clínicos llevados a cabo en niños: 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.

4.9 Sobredosis

La experiencia hasta el momento limitada respecto a la sobredosis con mirtazapina solo indica que los síntomas suelen ser leves. Se ha notificado casos de depresión del sistema nervioso central, con confusión y sedación prolongada, junto con taquicardia e hiper o hipotensión leves. No obstante, existe el riesgo de desenlaces más graves (incluida la muerte) con dosis considerablemente más elevadas que las terapéuticas, en especial, en el caso de sobredosis mixtas. En estos casos, también se han notificado prolongación del intervalo QT y *torsade de pointes*.

En caso de sobredosis, se debe administrar tratamiento sintomático y soporte de las constantes vitales. Se debe hacer una monitorización electrocardiográfica (ECG). También se debe contemplar el uso de carbón activado o el lavado gástrico.

Población pediátrica

En el caso de sobredosis en la población pediátrica, se deben tomar las medidas apropiadas descritas para adultos.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: psicoanalépticos, antidepresivos, código ATC: N06AX11

Mecanismo de acción y efectos farmacodinámicos

Mirtazapina es un antagonista central α_2 presináptico, que aumenta la neurotransmisión noradrenérgica y serotoninérgica. La intensificación de la neurotransmisión serotoninérgica está mediada de forma específica por los receptores 5-HT₁, ya que mirtazapina bloquea los receptores 5-HT₂ y 5-HT₃. Se supone que los dos enantiómeros de mirtazapina contribuyen al efecto antidepresivo, el enantiómero *S*(+), mediante el bloqueo de los receptores α_2 y 5-HT₂, y el enantiómero *R*(-), mediante el bloqueo de los receptores 5-HT₃.

Eficacia clínica y seguridad

El efecto antagonista del receptor H₁ de la histamina que posee mirtazapina se asocia a sus propiedades sedantes. Su actividad anticolinérgica es prácticamente nula y, en dosis terapéuticas, solo tiene efectos limitados (p. ej., hipotensión ortostática) sobre el sistema cardiovascular.

El efecto de mirtazapina sobre el intervalo QTc se evaluó en un ensayo clínico aleatorizado, controlado con placebo y con moxifloxacino, en el que participaron 54 voluntarios sanos que recibieron una dosis habitual de 45 mg y una dosis superior a la terapéutica de 75 mg. El modelo lineal e-máx indicó que la prolongación de los intervalos QTc permanecieron por debajo del umbral de 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 ($n = 259$), con una dosis flexible durante 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 más, no demostraron diferencias significativas entre mirtazapina y el placebo en la variable primaria y todas las variables secundarias. Se observó un aumento de peso considerable ($\geq 7\%$) en el 48,8 % de los pacientes tratados con mirtazapina, en comparación con el 5,7 % del grupo de placebo. También se observó urticaria (11,8 %, frente al 6,8 %) e hipertrigliceridemia (2,9 %, frente al 0 %).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Tras la administración oral de comprimidos de mirtazapina, el principio activo —mirtazapina— se absorbe bien y rápidamente (biodisponibilidad $\approx 50\%$), y la concentración plasmática máxima se alcanza después

de alrededor de 2 horas. La ingesta de alimentos no afecta a la farmacocinética de mirtazapina.

Distribución

La unión de mirtazapina a las proteínas plasmáticas es de aproximadamente el 85 %.

Biotransformación

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

Eliminación

Mirtazapina se metaboliza ampliamente y se elimina en la orina y las heces en el plazo de pocos días. La semivida de eliminación media es de 20-40 horas. En ocasiones se han observado semividas más prolongadas, de hasta 65 horas, y en varones más jóvenes, semividas más breves. La semivida de eliminación es suficiente para recomendar una pauta posológica de una vez al día. Las concentraciones en estado de equilibrio se alcanzan transcurridos 3-4 días, tras lo cual, ya no se produce una acumulación posterior.

Linealidad/No linealidad

Mirtazapina posee una farmacocinética lineal dentro del intervalo de dosis recomendado.

Poblaciones especiales

El aclaramiento de mirtazapina se podría ver reducido en pacientes con insuficiencia renal o hepática.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios preclínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad, potencial carcinogénico, toxicidad para la reproducción y el desarrollo.

En los estudios de reproducción realizados en ratas y conejos, no se observaron efectos teratógenos. Con una exposición sistémica del doble de la exposición terapéutica máxima en humanos, se produjo un aumento de la pérdida posimplantacional, una reducción de los pesos de las crías al nacer y una disminución de la supervivencia de las crías durante los primeros tres días de lactancia en ratas.

En una serie de estudios de análisis de mutaciones genéticas y daño cromosómico y al ADN, mirtazapina no fue genotóxica. Se considera que los tumores del tiroides en las ratas y las neoplasias hepatocelulares en los ratones observados en los estudios de carcinogénesis son específicos de las especies, que son respuestas no genotóxicas asociadas a un tratamiento a largo plazo con dosis altas de inductores de las enzimas hepáticas.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Manitol (E-421)
Celulosa microcristalina
Crospovidona
Sílice coloidal anhidra
Hidroxipropilcelulosa de baja sustitución
Aspartamo (E-951)
Aroma de naranja
Estearato de magnesio

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

3 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere ninguna temperatura especial de conservación. Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Mirtazapina Grindeks 15 mg y 30 mg comprimidos bucodispersables EFG

– Blísteres de OPA/Alu/PVC//Alu de 28, 30, 50, 56, 60 o 100 comprimidos.

Mirtazapina Grindeks 45 mg comprimidos bucodispersables EFG

– Blísteres de OPA/Alu/PVC//Alu de 30 o 100 comprimidos.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

AS GRINDEKS

Krustpils iela 53,

Rīga, LV-1057,

Letonia

Teléfono: (+371) 67083205

e-mail: grindeks@grindeks.com

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Mirtazapina Grinkers 15 mg comprimidos bucodispersables EFG, N° Reg.: 90.789

Mirtazapina Grinkers 30 mg comprimidos bucodispersables EFG, N° Reg.: 90.790

Mirtazapina Grinkers 45 mg comprimidos bucodispersables EFG, N° Reg.: 90.788

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

Fecha de la primera autorización: Noviembre 2025

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

07/2025

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