

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Mirtazapina Sandoz Farmacéutica 15 mg comprimidos recubiertos con película EFG  
Mirtazapina Sandoz Farmacéutica 30 mg comprimidos recubiertos con película EFG

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Mirtazapina Sandoz Farmacéutica 15 mg  
Cada comprimido recubierto con película contiene 15 mg de mirtazapina.

Excipientes con efecto conocido:

Cada comprimido recubierto con película contiene 94,05 mg de lactosa (como monohidrato) y 0,021 mg de amarillo anaranjado S (E 110).

Mirtazapina Sandoz Farmacéutica 30 mg  
Cada comprimido recubierto con película contiene 30 mg de mirtazapina.

Excipientes con efecto conocido:

Cada comprimido recubierto con película contiene 188,1 mg de lactosa monohidrato.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película.

Mirtazapina Sandoz Farmacéutica 15 mg comprimidos recubiertos con película  
Comprimidos recubiertos con película de color amarillo, redondos, biconvexos y con una ranura en una cara. El comprimido se puede dividir en dosis iguales.

Mirtazapina Sandoz Farmacéutica 30 mg comprimidos recubiertos con película  
Comprimidos recubiertos con película de color beige, redondos, biconvexos y con una ranura en una cara. El comprimido se puede dividir en dosis iguales.

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1. Indicaciones terapéuticas

Mirtazapina Sandoz Farmacéutica 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 se puede aumentar hasta la dosis máxima, pero si no se produce respuesta en 2-4 semanas más, se debe suspender el tratamiento.

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

Se recomienda interrumpir el tratamiento con mirtazapina de forma gradual para evitar síndrome de retirada (ver sección 4.4).

#### Edad avanzada

La dosis recomendada es la misma que para los adultos. En pacientes de edad avanzada el aumento de dosis se debe realizar 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 se debe tener 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 se debe tener 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

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 motivos de seguridad (ver secciones 4.4, 4.8 y 5.1).

#### Método de administración

Mirtazapina tiene una semivida de eliminación de 20-40 horas, por lo que se puede administrar una vez al día. Mirtazapina se debe administrar preferiblemente como dosis única por la noche antes de acostarse. Mirtazapina también se puede administrar repartida en dos dosis (una por la mañana y otra por la noche, la dosis mayor se debe tomar por la noche).

Los comprimidos se deben tomar por vía oral, con algún líquido, y tragar sin masticar.

### **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 niños y adolescentes tratados con antidepresivos frente a aquellos tratados con placebo. Si en base a las necesidades clínicas se toma la decisión de tratar, debe supervisarse cuidadosamente la aparición de

síntomas de suicidio en el paciente. Además, no hay datos de seguridad a largo plazo en niños y adolescentes en cuanto al crecimiento, la madurez y el desarrollo cognitivo y conductual.

#### 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.

#### Suicidio/ideación suicida o empeoramiento clínico

La depresión está asociada a un incremento del riesgo de ideación suicida, autolesiones y suicidio (episodios suicidas). Este riesgo persiste hasta que se produce una remisión significativa. Como la mejoría puede no aparecer hasta pasadas las primeras semanas de tratamiento, los pacientes deben ser controlados regularmente hasta que se evidencie esta mejoría. Según la experiencia clínica general, el riesgo de suicidio puede aumentar en las primeras fases de la recuperación.

Los pacientes con antecedentes de episodios suicidas o aquellos que presentan un grado significativo de ideación suicida antes de comenzar con el tratamiento, tienen un mayor riesgo de tener ideación e intentos suicidas, y deben ser cuidadosamente controlados durante el tratamiento.

Un meta-análisis de ensayos clínicos controlados con placebo de fármacos antidepresivos en pacientes adultos con trastornos psiquiátricos mostró un riesgo incrementado de casos de comportamiento suicida con antidepresivos comparados frente a placebo en pacientes menores de 25 años.

El tratamiento con antidepresivos debe acompañarse de una supervisión cuidadosa de los pacientes, en particular aquellos de alto riesgo, especialmente al principio del tratamiento y cuando se modifica la dosis. Debe alertarse a los pacientes (y sus cuidadores) sobre la necesidad de controlar la aparición de un empeoramiento clínico, pensamientos o comportamiento suicida y cambios inusuales en el comportamiento y que consulten con su médico inmediatamente si se presentan estos síntomas.

Respecto a la posibilidad de suicidio, en concreto al inicio del tratamiento, debe proporcionarse al paciente solamente la menor cantidad de comprimidos de mirtazapina, acorde con el tratamiento 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 se debe suspender si se presenta ictericia.

#### Situaciones que necesitan supervisión

Es necesario establecer la pauta posológica cuidadosamente, así como realizar un seguimiento regular en pacientes con:

- epilepsia y síndrome orgánico cerebral: aunque la experiencia clínica indica que raramente se producen convulsiones epilépticas en pacientes tratados con mirtazapina, al igual que con otros antidepresivos, debe introducirse mirtazapina con precaución en pacientes con antecedentes de convulsiones. El tratamiento debe interrumpirse en todo paciente que desarrolle convulsiones o cuando haya un incremento de la frecuencia de las convulsiones,
- insuficiencia hepática: tras una dosis oral única de 15 mg de mirtazapina, el aclaramiento de mirtazapina disminuyó aproximadamente un 35% en pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada frente a sujetos con la función hepática normal. La concentración plasmática promedio de mirtazapina aumentó aproximadamente un 55%,
- insuficiencia renal: tras una dosis oral única de 15 mg de mirtazapina, en pacientes con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina  $<40$  ml/min) y grave (aclaramiento de creatinina  $\leq 10$  ml/min) el aclaramiento de mirtazapina disminuyó aproximadamente un 30% y 50% respectivamente, frente a sujetos normales. La concentración plasmática promedio de mirtazapina aumentó un 55% y un 115% respectivamente. No se encontraron diferencias significativas en pacientes con insuficiencia renal leve (aclaramiento de creatinina  $<80$  ml/min) en comparación con el grupo control,
- enfermedades cardíacas como alteraciones de la conducción, angina de pecho e infarto de miocardio reciente, en estas situaciones se deben tomar las precauciones habituales y administrar con precaución los medicamentos concomitantes,
- hipotensión,
- diabetes mellitus: los antidepresivos pueden alterar el control de la glicemia en pacientes diabéticos. Puede ser necesario ajustar las dosis de insulina y/o hipoglucemiante oral y se recomienda un riguroso control.

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

- puede darse un empeoramiento de los síntomas psicóticos cuando se administran antidepresivos a pacientes con esquizofrenia u otras alteraciones psicóticas; pueden intensificarse los pensamientos paranoicos,
- si se trata la fase depresiva del trastorno bipolar puede transformarse en fase maníaca. Los pacientes con antecedentes de manía/hipomanía deben ser controlados cuidadosamente. Debe abandonarse el tratamiento con mirtazapina en caso de que el paciente entrase en una fase maníaca,
- aunque mirtazapina no produce adicción, la experiencia tras la comercialización muestra que la suspensión brusca del tratamiento después de la administración a largo plazo a veces puede causar síndrome de abstinencia. La mayoría de las reacciones del síndrome de abstinencia son leves y autolimitadas. Entre los diferentes síntomas del síndrome de abstinencia citados, los más frecuentes son mareos, agitación, ansiedad, cefalea y náuseas. Aunque estos síntomas han sido comunicados como de síndrome de abstinencia, debería tenerse en cuenta que pueden estar relacionados con la enfermedad subyacente. Tal y como se aconseja en la sección 4.2, se recomienda dejar el tratamiento con mirtazapina gradualmente,
- debe tenerse cuidado en pacientes con alteraciones de la micción como hipertrofia prostática y en pacientes con glaucoma agudo de ángulo estrecho y presión intraocular elevada (aunque haya pocas probabilidades de problemas con mirtazapina ya que tiene una actividad anticolinérgica muy débil),
- acatisia/inquietud psicomotora: se ha asociado el uso de antidepresivos con el desarrollo de acatisia, caracterizada por una inquietud subjetivamente desagradable o angustiante y la necesidad de moverse a menudo, frecuentemente acompañada de la incapacidad de sentarse o estarse quieto. Esto podría ocurrir con más frecuencia en las primeras semanas de tratamiento. En pacientes que desarrollan estos síntomas, el aumento de dosis podría ser perjudicial,
- tras la comercialización de mirtazapina, se han notificado casos de QT prolongado, Torsade de Pointes, taquicardia ventricular y muerte repentina. La mayoría de las notificaciones se produjeron en 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 secciones 4.5 y 4.9). Debe tenerse cuidado cuando se prescribe mirtazapina a pacientes con enfermedad cardiovascular

conocida o con antecedentes familiares de QT prolongado, y con el uso concomitante de otros medicamentos a través de la prolongación del intervalo QTc.

### Hiponatremia

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

### Síndrome serotoninérgico

Interacción con medicamentos serotoninérgicos: puede aparecer un síndrome serotoninérgico cuando se dan inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRSs) en asociación con otros medicamentos serotoninérgicos (ver sección 4.5). Los síntomas del síndrome serotoninérgico pueden ser hipertermia, rigidez, mioclono, inestabilidad del sistema nervioso con posibles fluctuaciones rápidas de las constantes vitales, cambios en el estado mental como confusión, irritabilidad y agitación extrema que evoluciona a delirio y coma. Se recomienda precaución y se requiere un seguimiento clínico más cercano cuando estas sustancias activas se combinen con mirtazapina. El tratamiento con mirtazapina debe interrumpirse si se producen estos síntomas y debe iniciarse un tratamiento sintomático de sostén. 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).

### Edad avanzada

Los pacientes de edad avanzada son frecuentemente más sensibles, especialmente a las reacciones adversas de los antidepresivos. En la investigación clínica con mirtazapina no se han notificado reacciones adversas con más frecuencia en los pacientes de edad avanzada que en otros grupos de edad.

Mirtazapina Sandoz Farmacéutica contiene lactosa

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Mirtazapina Sandoz Farmacéutica 15 mg

Este medicamento puede producir reacciones alérgicas porque contiene amarillo anaranjado S (E 110).

Puede provocar asma, especialmente en pacientes alérgicos al ácido acetilsalicílico.

## **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 estos medicamentos. Por el contrario, deben pasar aproximadamente dos semanas antes de que los pacientes tratados con mirtazapina sean tratados con inhibidores de la MAO (ver sección 4.3). Asimismo, al igual que con los ISRSs, la administración en combinación con otros principios activos serotoninérgicos (L-triptófano, triptanos, tramadol, linezolid, azul de metileno, ISRSs, venlafaxina, litio, y los preparados a base de Hierba de San Juan - *Hypericum perforatum*) puede conducir a efectos asociados a serotonina (síndrome serotoninérgico: ver sección 4.4). Se recomienda precaución y se requiere una supervisión clínica cuidadosa si se combinan estos principios activos con mirtazapina.
- Mirtazapina puede potenciar los efectos sedantes de las benzodiazepinas y otros sedantes (principalmente la mayoría de antipsicóticos, agonistas antihistamínicos H1, opioides). Deben tomarse precauciones cuando se prescriben estos fármacos junto con mirtazapina.

- Mirtazapina puede potenciar la acción depresora del alcohol sobre el sistema nervioso central. Por tanto debe advertirse a los pacientes de que eviten las bebidas alcohólicas durante el tratamiento con 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 Torsade de Pointes) se puede incrementar con el uso concomitante de medicamentos que prolongan el intervalo QTc (por ejemplo algunos antipsicóticos y antibióticos).

#### *Interacciones farmacocinéticas*

- Carbamazepina y fenitoína, inductores de la CYP3A4, aumentaron aproximadamente dos veces el aclaramiento de mirtazapina, lo que resultó en una disminución de las concentraciones plasmáticas promedio de mirtazapina de 60% y 45% respectivamente. Si se añade carbamazepina u otro inductor del metabolismo hepático (como rifampicina) a tratamiento con mirtazapina, puede ser necesario aumentar la dosis de mirtazapina. Si el tratamiento con uno de estos medicamentos se suspende, puede ser necesario disminuir la dosis de mirtazapina.
- La administración concomitante de ketoconazol, potente inhibidor de la CYP3A4, aumentó los niveles plasmáticos máximos y la AUC de mirtazapina aproximadamente en un 40% y 50%, respectivamente.
- Si se administra cimetidina (inhibidor débil de la CYP1A2, CYP2D6 y CYP3A4) con mirtazapina, la concentración plasmática media de mirtazapina podría aumentar más del 50%. Debe tenerse precaución y podría tenerse que disminuir la dosis si se administra mirtazapina con inhibidores potentes de la CYP3A4, inhibidores de la proteasa del HIV, antifúngicos azólicos, eritromicina, cimetidina o nefazodona.
- Estudios de interacción no han indicado ningún efecto farmacocinético relevante en tratamientos concomitantes de mirtazapina con paroxetina, amitriptilina, risperidona o litio.

#### Población pediátrica

Los estudios de interacciones solo se han llevado a cabo 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 han sugerido que el uso de los ISRS durante el embarazo, especialmente al final del mismo, puede aumentar el riesgo de hipertensión pulmonar persistente en el recién nacido (HPPRN). Aunque ningún estudio ha investigado la asociación de HPPRN con mirtazapina, este riesgo potencial no se puede descartar teniendo en cuenta su mecanismo de acción relacionado (aumento en las concentraciones de serotonina).

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

### Lactancia

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

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

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

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 en los ensayos clínicos con mirtazapina, aleatorizados controlados con placebo, se ha clasificado como "desconocida".

**Tabla 1. Reacciones adversas de mirtazapina**

Sistema orgánico	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 $< 1/1.000$ )	No conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)
------------------	-----------------------------------	--	--	---	---

Sistema orgánico	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)	No conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático					Depresión de la médula ósea (granulocitopenia, agranulocitosis, anemia aplásica y trombocitopenia) eosinofilia
Trastornos endocrinos					Secreción inadecuada de hormona antidiurética, hiperprolactinemia (y síntomas relacionados galactorrea y ginecomastia)
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Aumento del apetito <sup>1</sup> , aumento de peso <sup>1</sup>				Hiponatremia
Trastornos psiquiátricos		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)	Agresión	Ideación suicida <sup>6</sup> , comportamiento suicida <sup>6</sup> , somnambulismo
Trastornos del sistema nervioso	Somnolencia <sup>1,4</sup> , sedación <sup>1,4</sup> , cefalea <sup>2</sup>	Letargia <sup>1</sup> , mareo, temblor, amnesia <sup>7</sup>	Parestesia <sup>2</sup> Síndrome de las piernas inquietas, síncope	Mioclono	Convulsiones (ataques), síndrome serotoninérgico, parestesia oral, disartria
Trastornos vasculares		Hipotensión ortostática	Hipotensión <sup>2</sup>		
Trastornos gastrointestinales	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
Trastornos hepato biliares				Aumento en las actividades de las transaminasas séricas	

Sistema orgánico	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)	No conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo		Exantema <sup>2</sup>			Síndrome de Stevens Jhonson, dermatitis bullosa, eritema multiforme, necrolisis, epidérmica tóxica, reacción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS)
Trastornos músculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Artralgia Mialgia Dolor de espalda <sup>1</sup>			Rabdomiólisis
Trastornos renales y urinarios					Retención urinaria
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		Edema periférico <sup>1</sup> , fatiga			Edema generalizado, edema localizado
Exploraciones complementarias					Aumento de la creatin kinasa

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

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

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

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

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

<sup>7</sup>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-glutamilttransferasa (sin embargo no se han notificado reacciones adversas asociadas de forma estadísticamente significativa con más frecuencia con mirtazapina que con el placebo).

#### Población pediátrica

Se han observado con frecuencia los siguientes efectos adversos en ensayos clínicos con niños: 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 hasta el momento respecto a la sobredosis con mirtazapina solo, indica que los síntomas son en general leves. Se han notificado casos de depresión del sistema nervioso central con desorientación y sedación prolongada, junto con taquicardia e hiper o hipotensión leves. Sin embargo, existe la posibilidad de que se presenten efectos más graves (incluso mortales) a dosis muy por encima de la dosis terapéutica, sobre todo con sobredosificaciones mixtas. En estos casos también se ha notificado QT prolongado y Torsade de Pointes.

Los casos de sobredosis deben recibir terapia sintomática apropiada y de apoyo de las funciones vitales. Debe de 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: 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 5HT<sub>1</sub>, ya que mirtazapina bloquea los receptores 5HT<sub>2</sub> y 5HT<sub>3</sub>.

Se cree que ambos enantiómeros de mirtazapina contribuyen a la actividad antidepresiva. El enantiómero S(+) bloqueando los receptores  $\alpha_2$  y 5HT<sub>2</sub> y el enantiómero R(-) bloqueando los receptores 5HT<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, solo tiene efectos limitados (por ejemplo hipotensión ortostática) sobre el sistema cardiovascular.

### Población pediátrica

Dos ensayos clínicos aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo en niños de entre 7 y 18 años de edad con trastorno de depresión mayor (n=259) utilizando una dosis flexible durante las 4 primeras semanas (15-45 mg de mirtazapina) seguidos por una dosis fija (15, 30 45 mg de mirtazapina) durante otras 4 semanas no lograron demostrar diferencias significativas entre mirtazapina y placebo en la variable principal ni en las secundarias. Se observó un aumento de peso significativo (mayor o igual al 7%) en el

48,8% de los sujetos tratados con mirtazapina comparado con un 5,7 % en el brazo placebo. También se observaron con frecuencia urticaria (11,6% vs 6,8%) e hipertrigliceridemia (2,9% vs 0%).

## 5.2. Propiedades farmacocinéticas

### Absorción

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

### Distribución

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

### Biotransformación

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

### Eliminación

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

### Linealidad/no linealidad

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

### Poblaciones especiales

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

## 5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según estudios convencionales de seguridad farmacológica, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad, potencial carcinogénico, toxicidad para 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 consideró genotóxica en una serie de ensayos de mutación génica y cromosómica y de alteración del DNA. Los tumores de las glándulas tiroideas encontrados en un estudio de carcinogénesis en ratas y las neoplasias hepatocelulares encontradas en un estudio de carcinogenicidad en ratones se consideran específicos de la especie, siendo respuestas no genotóxicas asociadas a un tratamiento a largo plazo con dosis altas de inductores de enzimas hepáticas.

## 6. DATOS FARMACÉUTICOS

### 6.1. Lista de excipientes

Mirtazapina Sandoz Farmacéutica 15 mg comprimidos recubiertos con película contiene:

Núcleo del comprimido:

Lactosa monohidrato

Almidón de maíz

Hidroxipropilcelulosa

Dióxido de sílice coloidal

Estearato de magnesio

Recubrimiento del comprimido:

Hipromelosa

Macrogol 8000

Dióxido de titanio (E 171)

Óxido de hierro amarillo (E 172)

Amarillo de quinoleína (E 104)

Amarillo anaranjado S (E 110)

Mirtazapina Sandoz Farmacéutica 30 mg comprimidos recubiertos con película contiene:

Núcleo del comprimido:

Lactosa monohidrato

Almidón de maíz

Hidroxipropilcelulosa

Dióxido de sílice coloidal

Estearato de magnesio

Recubrimiento del comprimido

Hipromelosa

Macrogol 8000

Dióxido de titanio (E 171)

Óxido de hierro amarillo (E 172)

Óxido de hierro rojo (E 172)

Óxido de hierro negro (E 172)

### 6.2. Incompatibilidades

No procede

### 6.3. Periodo de validez

42 meses

### 6.4. Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación.

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

Los comprimidos recubiertos con película se envasan en blíster blanco/opaco de PVC/PVDC/aluminio insertados en envase de cartón.

Tamaño de envases:

6, 10, 14, 18, 20, 28, 30, 48, 50, 56, 60, 70, 90, 96, 100, 30x1, 50x1, 100x1 comprimidos recubiertos con película.

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**

Sandoz Farmacéutica, S.A.  
Centro Empresarial Parque Norte  
Edificio Roble  
C/ Serrano Galvache, 56  
28033 Madrid  
España

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

Mirtazapina Sandoz Farmacéutica 30 mg comprimidos recubiertos con película EFG.- N° Reg. 66.372  
Mirtazapina Sandoz Farmacéutica 15 mg comprimidos recubiertos con película EFG.- N° Reg. 66.371

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

Fecha de la primera autorización: 23/septiembre/2004

Fecha de la última renovación: 17/julio/2011

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

Noviembre 2022

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/>.