

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Mirtazapina Combino Pharm 30 mg comprimidos EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido contiene 30 mg de mirtazapina.

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos recubiertos con película.

Comprimidos beige, oblongos y biconvexos con ranura en una cara.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Episodio de depresión mayor.

4.2 Posología y forma de administración

Forma de administración

Los comprimidos deben tomarse por vía oral, si es necesario con algún líquido, y tragarse sin masticar.

Adultos: La dosis eficaz se encuentra normalmente entre 15 y 45 mg al día; el tratamiento se inicia con 15 o 30 mg (la dosis más alta se tomará por la noche).

Ancianos: 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.

Niños y adolescentes menores de 18 años: No deberá utilizarse en el tratamiento de niños y adolescentes menores de 18 años (ver sección 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo).

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

Mirtazapina tiene una semivida de 20-40 horas, por lo que Mirtazapina Combino Pharm puede administrarse una vez al día, preferiblemente como dosis única por la noche antes de acostarse. También puede administrarse en subdosis divididas a partes iguales durante el día (una por la mañana y una por la noche).

Es recomendable continuar el tratamiento hasta que el paciente ya no presente síntomas durante 4-6 meses. Posteriormente, el tratamiento puede abandonarse gradualmente. El tratamiento con una dosis adecuada deberá proporcionar una respuesta positiva en 2-4 semanas. Si la respuesta es insuficiente, la dosis puede aumentarse hasta la dosis máxima, pero si no se produce respuesta en otras 2-4 semanas, debe suspenderse el tratamiento.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad a la mirtazapina o a cualquiera de los excipientes.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Uso en niños y adolescentes menores de 18 años: Mirtazapina Combino Pharm 30 mg comp no deberá utilizarse en el tratamiento de niños y adolescentes menores de 18 años (salvo en pacientes con episodios de depresión mayor). Los comportamientos suicidas (intentos de suicidio e ideas de suicidio), y la hostilidad (predominantemente agresión, comportamiento de confrontación e irritación) fueron constatadas con más frecuencia en ensayos clínicos con niños y adolescentes tratados con antidepresivos frente a aquellos tratados con placebo. Si se adoptase no obstante la decisión, sobre la base de las pruebas médicas, de efectuar el tratamiento, deberá supervisarse cuidadosamente en el paciente la aparición de síntomas de suicidio. Además, carecemos de datos sobre la seguridad a largo plazo en niños y adolescentes por lo que se refiere al crecimiento, la madurez y el desarrollo cognitivo y conductual.

Durante el tratamiento con muchos antidepresivos, se ha descrito depresión de la médula ósea, que normalmente se presenta como granulocitopenia o agranulocitosis. En la mayor parte de los casos aparece después de 4-6 semanas y en general es reversible una vez se suspende el tratamiento.

También se ha informado de agranulocitosis reversible como acontecimiento adverso raro en estudios clínicos con mirtazapina. El médico deberá vigilar la aparición de síntomas como fiebre, dolor de garganta, estomatitis u otros signos de infección; si se presentan tales síntomas deberá suspenderse el tratamiento y realizarse un hemograma.

En los siguientes casos es necesario establecer la pauta posológica cuidadosamente, así como realizar un seguimiento regular:

- epilepsia y síndrome afectivo orgánico; a partir de la experiencia clínica parece que raramente se producen ataques en pacientes tratados con mirtazapina.
- insuficiencia hepática o renal
- enfermedades cardíacas como alteraciones de la conducción, angina de pecho e infarto de miocardio reciente, situaciones en las que deberán tomarse las precauciones habituales y administrar con precaución los medicamentos concomitantes
- hipotensión.

Al igual que con otros antidepresivos deben tomarse precauciones en pacientes que se encuentren en las siguientes situaciones:

- alteraciones de la micción como hipertrofia prostática (aunque en este caso no es de esperar que se produzcan problemas debido a que mirtazapina posee una actividad anticolinérgica muy débil)
- glaucoma agudo de ángulo estrecho con presión intraocular elevada (en este caso también es muy poco probable que aparezcan problemas, porque mirtazapina tiene una actividad anticolinérgica muy débil)
- diabetes mellitus

El tratamiento debe suspenderse si se presenta ictericia.

Además, al igual que con otros antidepresivos, deben tenerse en cuenta los siguientes factores:

- puede darse un empeoramiento de los síntomas psicóticos cuando se administran antidepresivos a pacientes con esquizofrenia u otras alteraciones psicóticas; pueden intensificarse los pensamientos paranoides.
- si se trata la fase depresiva de la psicosis maníaco-depresiva puede revertir a la fase maníaca
- respecto a la posibilidad de suicidio en particular al inicio del tratamiento, debe proporcionarse al paciente, en casos particulares, un número limitado de comprimidos de Mirtazapina Combino Pharm.
- aunque los antidepresivos no producen adicción, la suspensión brusca del tratamiento después de la administración a largo plazo puede causar náuseas, dolor de cabeza, malestar, ansiedad y agitación.
- los pacientes ancianos son más frecuentemente sensibles, especialmente a los efectos adversos de los antidepresivos. Durante la investigación clínica con mirtazapina no se ha informado de la aparición de efectos adversos más frecuentemente en los pacientes ancianos que en otros grupos de edad, sin embargo, la experiencia hasta el momento es limitada.

- puede producirse el síndrome serotoninérgico cuando se asocian inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) con otras medicaciones serotoninérgicas; de los datos post-comercialización parece que el síndrome serotoninérgico se presenta muy raramente en pacientes tratados con mirtazapina solo, o con mirtazapina asociado a ISRS.

Suicidio/pensamientos suicidas o empeoramiento clínico:

La depresión está asociada a un riesgo incrementado de pensamientos suicidas, autolesión y suicidio (acontecimientos relacionados con el suicidio). Este riesgo persiste hasta que tiene lugar una remisión significativa. Puesto que dicha mejoría puede no tener lugar durante las primeras semanas o más de tratamiento, se debe hacer un cuidadoso seguimiento de los pacientes hasta que dicha mejoría se produzca. Según la experiencia clínica general, el riesgo de suicidio puede aumentar en las primeras etapas de la recuperación.

Los pacientes con antecedentes de acontecimientos relacionados con el suicidio o aquéllos que presenten un grado significativo de pensamientos de suicidio antes de iniciar el tratamiento, tienen un mayor riesgo de pensamientos o intentos suicidas, con lo cual debe hacerse un cuidadoso seguimiento durante el tratamiento. El meta-análisis de estudios clínicos controlados con placebo de medicamentos antidepresivos en pacientes adultos con alteraciones psiquiátricas muestran un mayor riesgo de comportamientos suicidas con antidepresivos comparados con placebo en pacientes menores de 25 años de edad.

Se debe supervisar bien los pacientes y en particular aquellos con alto riesgo en el tratamiento especialmente al inicio del tratamiento y en el seguimiento de los cambios de dosis. Pacientes (y responsables de los pacientes) deben estar alerta de la necesidad de monitorizar cualquier empeoramiento clínico, la conducta suicida o pensamientos y inusuales cambios en la conducta y buscar un consejo médico si los síntomas se presentan.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

- Datos *in vitro* sugieren que la mirtazapina es un inhibidor competitivo muy débil de las enzimas CYP 1A2, CYP 2D6 y CYP 3A4. La mirtazapina se metaboliza ampliamente por las CYP 2D6 y CYP 3A4 y en menor grado por la CYP 1A2. En un estudio sobre interacciones en voluntarios sanos no se mostró influencia de la paroxetina, que es un inhibidor de la CYP 2D6 en cuanto a la farmacocinética de la mirtazapina en estado de equilibrio.
- La biodisponibilidad de la mirtazapina aumentó en más del 50% al administrarse conjuntamente con cimetidina. La administración concomitante del ketoconazol, que es un potente inhibidor de la CYP 3A4 aumentó los niveles plasmáticos máximos y la AUC de mirtazapina aproximadamente en un 40 y 50%, respectivamente. Puede ser necesario disminuir la dosis de mirtazapina en caso de iniciar un tratamiento concomitante con cimetidina o un inhibidor de la CYP 3A4 o aumentarla cuando finaliza el tratamiento con cimetidina o un inhibidor de la CYP 3A4.
- Además, deben supervisarse cuidadosamente tratamientos concomitantes con mirtazapina e inhibidores potentes de la CYP 3A4, como inhibidores de la proteasa del HIV ritonavir e indinavir, antifúngicos azólicos, eritromicina y nefazodona.
- La carbamazepina y la fenitoína, inductores de la CYP 3A4 aumentaron aproximadamente dos veces el aclaramiento plasmático de mirtazapina, lo que resultó en una disminución de los niveles plasmáticos del 45-60%. Si se añade carbamazepina, fenitoína u otro inductor de las enzimas CYP (como rifampicina) a la terapia con mirtazapina, puede ser necesario aumentar la dosis de mirtazapina o disminuir la dosis cuando el tratamiento concomitante finaliza.

- En los estudios *in vivo* sobre interacciones, la mirtazapina no influyó en la farmacocinética de la risperidona ni de la paroxetina (sustratos de la CYP 2D6), carbamazepina y fenitoína (inductores de la CYP 3A4), amitriptilina ni cimetidina.
- Mirtazapina, a dosis de 30 mg al día causó un reducido, pero estadísticamente significativo incremento del 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 controlar el tiempo de protrombina en caso de tratamiento concomitante de warfarina con mirtazapina.
- No se han observado efectos ni cambios clínicos relevantes en la farmacocinética en humanos de la administración conjunta de mirtazapina y litio.
- Mirtazapina puede potenciar la acción depresiva del alcohol sobre el sistema nervioso central; por tanto los pacientes deben ser advertidos de que eviten el alcohol durante el tratamiento con Mirtazapina.
- Mirtazapina no debe administrarse simultáneamente con inhibidores de la MAO ni en las dos semanas posteriores a la finalización del tratamiento con estos agentes.
- Mirtazapina puede potenciar los efectos sedantes de las benzodiazepinas; deben tomarse precauciones cuando se prescriben estos fármacos junto con Mirtazapina.
- Si se administran otros medicamentos serotoninérgicos (p. ej. ISRS y venlafaxina) de forma concomitante con mirtazapina, hay un riesgo de interacción y podría dar lugar al desarrollo de un síndrome serotoninérgico. A partir de la experiencia de post-comercialización se ha observado que el síndrome serotoninérgico se produce muy raramente en pacientes tratados con mirtazapina en asociación con ISRS o venlafaxina. Si la asociación se considera terapéuticamente necesaria, se debe cambiar la posología con precaución y monitorizar adecuadamente los signos continuados de inicio de sobreestimulación serotoninérgica.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Aunque los estudios en animales no han mostrado ningún efecto teratogénico con trascendencia toxicológica, no se ha establecido la seguridad de mirtazapina en el embarazo humano.

Mirtazapina se utilizará en el embarazo únicamente si la necesidad es clara.

Experimentos en animales muestran que mirtazapina se excreta en cantidades muy pequeñas por la leche. Existen estudios en lactantes que muestran ausencia de reacciones adversas y una concentración en plasma baja o ausente de mirtazapina en estos niños. No obstante, la decisión final sobre el uso durante la lactancia debe hacerse en base a un análisis individual beneficio/riesgo.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Mirtazapina puede disminuir la concentración y la alerta. Los pacientes en tratamiento con antidepresivos deben evitar realizar actividades potencialmente peligrosas que requieran un estado de alerta y concentración, como conducir un vehículo a motor o manejar maquinaria.

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.

<u>Sistema orgánico</u>	Frecuentes (1-10%)	Poco frecuentes (0,1-1%)	Raras (0,01-0,1%)	
Trastornos hematológicos y del sistema linfático			<ul style="list-style-type: none"> ▪ Depresión aguda de la médula ósea (eosinofilia, granulocitopenia, agranulocitosis, anemia aplásica y trombocitopenia) (ver también sección 4.4 "Advertencias y precauciones especiales de empleo") 	▪
Trastornos metabólicos y nutricionales	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Aumento de apetito y aumento de peso 			
Trastornos psiquiátricos			<ul style="list-style-type: none"> ▪ Pesadillas / sueños intensos ▪ Manía ▪ Agitación ▪ Confusión ▪ Alucinaciones ▪ Ansiedad* ▪ Insomnio* ▪ Inquietud psicomotora/Acatisia 	▪ Pensamiento de suicidio y comportamientos o suicida**
Trastornos del sistema nervioso	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Somnolencia (que puede afectar negativamente a la concentración), generalmente durante las primeras semanas de tratamiento (Nota: En general, la reducción de dosis no produce menor sedación sino que además puede comprometer la eficacia antidepressiva). ▪ Mareo ▪ Cefalea 		<ul style="list-style-type: none"> ▪ Convulsiones (ataques), temblores, mioclonía ▪ Parestesia ▪ Síndrome de las piernas inquietas 	▪
Trastornos vasculares			<ul style="list-style-type: none"> ▪ Hipotensión (ortostática) / síncope 	▪
Trastornos gastrointestinales		<ul style="list-style-type: none"> ▪ Náuseas 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Sequedad de boca ▪ Diarrea 	▪
Trastornos hepato-biliares			<ul style="list-style-type: none"> ▪ Aumento en las actividades de las transaminasas séricas 	▪
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo			<ul style="list-style-type: none"> ▪ Exantema 	▪
Trastornos musculoesqueléticos del tejido conectivo y de los huesos			<ul style="list-style-type: none"> ▪ Artralgia / mialgia 	▪
Trastornos generales	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Edema generalizado o local, con aumento de peso 		<ul style="list-style-type: none"> ▪ Fatiga 	▪

* En el tratamiento con antidepressivos en general, la ansiedad y el insomnio (que pueden ser síntomas de depresión), pueden desarrollarse o empeorar. Bajo el tratamiento con mirtazapina el desarrollo o empeoramiento de ansiedad e insomnio se han citado muy raramente.

**Se han descrito casos de pensamientos de suicidio y comportamiento suicida durante el tratamiento con mirtazapina o justo al dejar el tratamiento (ver sección 4.4)

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 ha descrito 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 fatales) a dosis muy por encima de la dosis terapéutica, sobretudo con sobredosificaciones mixtas.

Los casos de sobredosis deberán tratarse mediante lavado gástrico, conjuntamente con una terapia sintomática apropiada y de apoyo de las funciones vitales.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Antidepresivos.
(Clasificación ATC: N06AX11)

Mirtazapina es un antagonista central α_2 presináptico, que aumenta la neurotransmisión noradrenérgica y serotoninérgica a nivel central. La intensificación de la neurotransmisión serotoninérgica está mediada específicamente por los receptores 5HT₁, ya que la mirtazapina bloquea los receptores 5HT₂ y 5HT₃.

Se cree que ambos enantiómeros de mirtazapina contribuyen a la actividad antidepresiva, el enantiómero S(+) bloqueando los receptores α_2 y 5HT₂ y el enantiómero R(-) bloqueando los receptores 5HT₃.

La actividad antihistamínica H₁ de mirtazapina es responsable de sus propiedades sedantes. Su actividad anticolinérgica es prácticamente nula y a dosis terapéuticas, prácticamente no tiene efectos sobre el sistema cardiovascular.

Mirtazapina es un antidepresivo, que puede administrarse como tratamiento en episodios de depresión mayor. La presencia de síntomas tales como anhedonía, inhibición psicomotora, alteraciones del sueño (despertar temprano) y pérdida de peso aumentan la posibilidad de una respuesta positiva. Otros síntomas son: pérdida del interés, pensamientos suicidas y variaciones del humor (mejor por la noche que por la mañana). Mirtazapina empieza a presentar eficacia en general después de 1-2 semanas de tratamiento.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Después de la administración oral de Mirtazapina Combino Pharm, el principio activo mirtazapina se absorbe bien y rápidamente (biodisponibilidad \simeq 50%), alcanzando los niveles plasmáticos máximos después de aproximadamente 2 horas. La unión de la mirtazapina a las proteínas plasmáticas es aproximadamente del 85% y el promedio de la semivida de eliminación es 20-40 horas; se han registrado ocasionalmente semividas más largas, de hasta 65 horas y también se han observado semividas más cortas en varones jóvenes. Esta semivida de eliminación es suficiente para justificar una administración única al día.

El estado de equilibrio estacionario se alcanza en 3-4 días, sin que se produzca acumulación posteriormente. La mirtazapina presenta una farmacocinética lineal en el intervalo de dosis recomendado. La ingesta de alimentos no influye en la farmacocinética de la mirtazapina.

Mirtazapina se metaboliza en su mayor parte y se elimina por vía renal y por las heces en pocos días.

Las vías principales de biotransformación son la desmetilación y la oxidación, seguidas de conjugación. Los datos *in vitro* de los microsomas hepáticos humanos indican que las enzimas CYP 2D6 y CYP 1A2 del citocromo P450 están implicadas en la formación del metabolito 8-hidroxi de la mirtazapina, mientras que se considera que la CYP 3A4 es responsable de la formación de los metabolitos N-desmetil y N-óxido. El metabolito desmetil es farmacológicamente activo y parece que tiene el mismo perfil farmacocinético que el compuesto de origen.

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

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Mirtazapina no indujo efectos de importancia clínica en estudios de seguridad a largo plazo en ratas y perros, ni en estudios de toxicidad sobre la reproducción en ratas y conejos. 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 la neoplasia hepatocelular encontrada 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 hepáticos.

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Mirtazapina Combino Pharm 30 mg comprimidos contiene:

- Núcleo: lactosa monohidrato, almidón de maíz, hidroxipropilcelulosa, sílice coloidal anhidra, estearato de magnesio.
- Recubrimiento: hipromelosa, macrogol 8000, dióxido de titanio (E171), óxido de hierro amarillo (E172), óxido de hierro negro (E172), óxido de hierro rojo (E172).

6.2 Incompatibilidades

No aplicable.

6.3 Periodo de validez

2 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Este producto no requiere condiciones especiales de conservación.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

- Blister PVC/PVDC/Alu.

Tamaños de los envases:

30 mg: 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 70, 90, 100, 200 y 500 comprimidos

Puede que solamente se comercialicen algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

MEDICHEM, S.A.
C/Fructuós Gelabert 6-8
08970 Sant Joan Despí. Barcelona
ESPAÑA

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

65.877

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

Fecha de autorización: Enero 2004
Fecha de revalidación: Febrero 2008

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Abril 2008