

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Mirtazapine EG Instant 15 mg comprimés orodispersibles

Mirtazapine EG Instant 30 mg comprimés orodispersibles

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé orodispersible contient 15 mg ou 30 mg de mirtazapine.

Excipient à effet notoire:

Aspartame 6,0 ou 12,0 mg.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé orodispersible

Comprimés à 15 mg: comprimé non enrobé, biconvexe, rond, de couleur blanche à blanc cassé avec un diamètre de 8 mm et l'inscription M1.

Comprimés à 30 mg: comprimé non enrobé, biconvexe, rond, de couleur blanche à blanc cassé avec un diamètre de 10 mm et l'inscription M2.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Traitement des épisodes dépressifs majeurs.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Adultes

La dose efficace journalière est habituellement comprise entre 15 et 45 mg; la dose de départ est de 15 ou 30 mg. En général, les effets de la mirtazapine commencent à apparaître après 1 à 2 semaines de traitement. Un traitement à posologie adaptée devrait conduire à une réponse positive en 2 à 4 semaines. Si la réponse est insuffisante, la posologie pourra être augmentée jusqu'à la dose maximale.

Si aucune réponse n'est constatée au cours des 2 à 4 semaines suivantes, le traitement devra être arrêté.

Les patients présentant une dépression doivent être traités pendant une période suffisante d'au moins 6 mois pour assurer la disparition complète des symptômes.

Il est recommandé d'arrêter le traitement par mirtazapine progressivement afin d'éviter les symptômes de sevrage (voir rubrique 4.4).

Populations particulières

Personnes âgées

La dose recommandée est la même que chez l'adulte. Toute augmentation de posologie chez la personne âgée impose une surveillance particulière pour obtenir une réponse clinique satisfaisante et sans danger.

Insuffisance rénale

La clairance de la mirtazapine peut être diminuée chez les patients atteints d'une insuffisance rénale modérée à sévère (clairance de la créatinine < 40 ml/min). Ceci est à prendre en compte lorsque la mirtazapine est prescrite à cette catégorie de patients (voir rubrique 4.4).

Insuffisance hépatique

La clairance de la mirtazapine peut être diminuée chez les patients atteints d'insuffisance hépatique. Ceci doit être pris en compte lorsque la mirtazapine est prescrite à cette catégorie de patients, en particulier chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère, étant donné que les patients souffrant d'une insuffisance hépatique sévère n'ont pas fait l'objet d'une étude (voir rubrique 4.4).

Population pédiatrique

La mirtazapine est déconseillée chez l'enfant et l'adolescent de moins de 18 ans, étant donné que lors de deux études cliniques de courte durée, l'efficacité n'a pas été démontrée (voir rubrique 5.1) et pour des raisons de sécurité (voir rubriques 4.4, 4.8 et 5.1).

Mode d'administration

La demi-vie d'élimination de la mirtazapine étant de 20 à 40 heures, la mirtazapine peut être administrée en une prise quotidienne unique. Il doit être pris de préférence en une prise unique le soir au coucher. La mirtazapine peut également être administrée en deux prises (une le matin et une au coucher, la dose la plus importante devant être prise au coucher). Les comprimés doivent être pris par voie orale.

Le comprimé se désagrègera rapidement et pourra être avalé sans eau.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

Utilisation concomitante de mirtazapine et d'inhibiteurs des monoamine oxydases (IMAO) (voir rubrique 4.5).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Population pédiatrique

La mirtazapine est déconseillée chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans. Des comportements de type suicidaire (tentatives de suicide et idées suicidaires) et de type hostile (principalement agressivité, comportement d'opposition et colère) ont été plus fréquemment observés au cours des études cliniques chez les enfants et les adolescents traités par antidépresseurs par rapport à ceux traités par placebo. Si, en cas de nécessité clinique, la décision de traiter est néanmoins prise, le patient devra faire l'objet d'une surveillance attentive pour détecter l'apparition de symptômes suicidaires. De plus, on ne dispose d'aucune donnée de tolérance à long terme chez l'enfant et l'adolescent concernant la croissance, la maturation et le développement cognitif et comportemental.

Réactions indésirables cutanées graves

Des réactions indésirables cutanées graves (SCAR), dont le syndrome de Stevens-Johnson (SSJ), le syndrome de Lyell, le syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS), la dermatite bulleuse et l'érythème multiforme, pouvant engager le pronostic vital ou être fatales, ont été signalées dans le cadre de traitements à base de mirtazapine.

Si des signes ou symptômes évoquant l'une de ces réactions apparaissent, la mirtazapine doit être arrêtée immédiatement.

Si le patient a développé l'une de ces réactions en raison de l'utilisation de la mirtazapine, il ne faudra jamais recommencer un traitement à base de mirtazapine chez ce patient.

Suicide/idées suicidaires ou aggravation clinique

La dépression est associée à un risque accru d'idées suicidaires, d'auto-agression et de suicide (comportement de type suicidaire). Ce risque persiste jusqu'à l'obtention d'une rémission significative. L'amélioration clinique pouvant ne pas survenir avant plusieurs semaines ou plus de traitement, les patients devront être surveillés étroitement jusqu'à l'obtention de cette amélioration. L'expérience clinique montre que le risque suicidaire peut augmenter en tout début de rétablissement.

Les patients ayant des antécédents de comportement de type suicidaire ou ceux exprimant des idées suicidaires significatives avant de débiter le traitement présentent un risque plus élevé d'idées suicidaires ou de tentative de suicide, et doivent faire l'objet d'une surveillance étroite pendant le traitement. Une méta-analyse d'essais cliniques contrôlés versus placebo sur l'utilisation d'antidépresseurs chez l'adulte présentant des troubles psychiatriques, a montré une augmentation du risque de comportement de type suicidaire chez les patients de moins de 25 ans traités par antidépresseurs par rapport à ceux recevant un placebo.

Une surveillance étroite des patients, et en particulier de ceux à haut risque, devra accompagner le traitement par antidépresseurs, particulièrement en début de traitement et lors des changements de dose.

Les patients (et leurs prestataires de soin) devront être avertis de la nécessité de surveiller la survenue d'une aggravation clinique, l'apparition d'idées ou de comportements suicidaires et tout changement anormal du comportement, et de solliciter immédiatement un avis médical si ces symptômes surviennent.

Au vu du risque suicidaire, notamment en début de traitement, seulement un nombre limité de comprimés orodispersibles de mirtazapine devra être donné au patient.

Aplasia médullaire

Des cas d'aplasie médullaire, en général granulocytopénie ou agranulocytose, ont été rapportés au cours d'un traitement par mirtazapine. De rares cas d'agranulocytose réversible ont été rapportés au cours d'études cliniques avec mirtazapine. Depuis la commercialisation de la mirtazapine, de très rares cas d'agranulocytose ont été rapportés, le plus souvent réversibles, mais parfois d'évolution fatale. Les cas ayant entraîné le décès concernaient principalement des patients âgés de plus de 65 ans. Le médecin doit être attentif à l'apparition de symptômes tels que fièvre, maux de gorge, stomatite ou autres signes d'infection; si de tels symptômes surviennent, le traitement sera arrêté et une numération-formule sanguine sera effectuée.

Ictère

Le traitement devra être arrêté en cas d'apparition d'un ictère.

Cas nécessitant une surveillance

Une adaptation posologique soigneuse ainsi qu'une surveillance étroite et régulière sont nécessaires chez les patients présentant:

- une épilepsie et un syndrome cérébral organique: Bien que l'expérience clinique montre que les crises épileptiques sont rares au cours d'un traitement par mirtazapine, la mirtazapine doit être, comme les autres antidépresseurs, introduite avec prudence chez les patients présentant des antécédents de convulsions. Le traitement devra être arrêté chez tout patient développant des crises épileptiques, ou présentant une augmentation de la fréquence des crises.
- une insuffisance hépatique: Après administration d'une dose orale unique de 15 mg de mirtazapine, la clairance de la mirtazapine avait diminué d'environ 35% chez les patients présentant une insuffisance

hépatique légère à modérée, comparativement aux sujets dont la fonction hépatique était normale. La concentration plasmatique moyenne de mirtazapine avait augmenté d'environ 55%.

- une insuffisance rénale: Après administration d'une dose orale unique de 15 mg de mirtazapine chez des patients atteints d'insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine < 40 ml/min) et sévère (clairance de la créatinine \leq 10 ml/min), la clairance de la mirtazapine avait diminué respectivement d'environ 30% et 50%, comparativement aux sujets sains. Les concentrations plasmatiques moyennes de mirtazapine avaient augmenté d'environ 55% et 115% respectivement. Aucune différence significative n'était apparue entre les patients atteints d'insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine < 80 ml/min) et le groupe témoin.
- une pathologie cardiaque, comme des troubles de la conduction, une angine de poitrine ou un infarctus du myocarde récent: les précautions habituelles doivent être prises et les médicaments concomitants administrés avec prudence.
- une pression artérielle basse.
- un diabète sucré: chez les patients diabétiques, les antidépresseurs peuvent altérer l'équilibre glycémique. Une adaptation de la posologie de l'insuline et/ou de l'hypoglycémiant oral peut s'avérer nécessaire et une surveillance étroite est recommandée.

Comme avec les autres antidépresseurs, les situations suivantes doivent être prises en compte:

- Une aggravation des symptômes psychotiques peut survenir en cas d'administration d'antidépresseurs à des patients atteints de schizophrénie ou d'autres troubles psychotiques; les pensées paranoïdes peuvent être majorées.
- En cas de traitement de la phase dépressive d'un trouble bipolaire, un passage à une phase maniaque est possible. Les patients ayant des antécédents de manie/hypomanie doivent être étroitement surveillés. La mirtazapine doit être arrêtée chez tout patient entrant dans une phase maniaque.
- Bien que mirtazapine n'entraîne pas de dépendance, l'expérience depuis la commercialisation montre que l'arrêt brutal d'un traitement prolongé peut parfois entraîner des symptômes de sevrage. La plupart des réactions de sevrage sont modérées et spontanément réversibles. Parmi les divers symptômes de sevrage rapportés, les plus fréquents sont: sensations vertigineuses, agitation, anxiété, céphalées et nausées. Bien que ces symptômes aient été rapportés comme étant des symptômes de sevrage, il est à noter qu'ils peuvent être dus à la pathologie sous-jacente. Comme précisé en rubrique 4.2, il est recommandé d'arrêter progressivement le traitement par mirtazapine.
- Des précautions doivent être prises chez les patients présentant des troubles de la miction tels qu'une hypertrophie prostatique et chez les patients présentant un glaucome aigu à angle fermé et une augmentation de la pression intraoculaire (bien qu'il y ait peu de risque de problèmes avec la mirtazapine du fait de sa très faible activité anticholinergique).
- Akathisie/agitation psychomotrice: L'utilisation d'antidépresseurs a été associée au développement d'une akathisie, caractérisée par une agitation jugée subjectivement désagréable ou pénible et un besoin de bouger souvent accompagné d'une incapacité à rester assis ou debout sans bouger. Ces symptômes apparaissent le plus souvent au cours des premières semaines de traitement. Une augmentation de dose peut être préjudiciable chez les patients développant ces symptômes.

Hyponatrémie

Une hyponatrémie, probablement due à une sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique (SIADH), a été très rarement rapportée avec la mirtazapine. Des précautions doivent être prises chez les patients à risque comme les personnes âgées ou les patients traités en même temps par des médicaments connus pour provoquer une hyponatrémie.

Syndrome sérotoninergique

Interaction avec des substances à activité sérotoninergique: un syndrome sérotoninergique peut survenir lorsque des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) sont administrés en association avec d'autres substances actives sérotoninergiques (voir rubrique 4.5). Les symptômes du syndrome sérotoninergique peuvent être à type de: hyperthermie, rigidité, myoclonies, instabilité du système nerveux autonome, avec possibilité de fluctuations rapides des signes vitaux, modifications de l'état

mental incluant confusion, irritabilité et agitation extrême allant jusqu'au délire et au coma. La prudence sera de rigueur et une surveillance clinique plus étroite requise, lorsque ces substances actives sont associées à la mirtazapine. Le traitement par mirtazapine sera arrêté si de tels événements surviennent et un traitement symptomatique de soutien initié. D'après l'expérience depuis commercialisation, la survenue d'un syndrome sérotoninergique est très rare chez les patients traités par mirtazapine seul (voir rubrique 4.8).

Personnes âgées

Les personnes âgées sont souvent plus sensibles, en particulier en ce qui concerne les effets indésirables des antidépresseurs. Au cours des études cliniques avec mirtazapine, les effets indésirables n'ont pas été rapportés plus fréquemment chez les personnes âgées que dans les autres groupes d'âge.

Excipients

Mirtazapine EG Instant 15 mg comprimés orodispersibles

Ce médicament contient 6 mg d'aspartam par comprimé. L'aspartam contient une source de phénylalanine. Peut être dangereux pour les personnes atteintes de phénylcétonurie (PCU), une maladie génétique rare caractérisée par l'accumulation de phénylalanine ne pouvant être éliminée correctement.

Mirtazapine EG Instant 30 mg comprimés orodispersibles

Ce médicament contient 12 mg d'aspartam par comprimé. L'aspartam contient une source de phénylalanine. Peut être dangereux pour les personnes atteintes de phénylcétonurie (PCU), une maladie génétique rare caractérisée par l'accumulation de phénylalanine ne pouvant être éliminée correctement.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Interactions pharmacodynamiques

- La mirtazapine ne doit pas être administrée en association avec des IMAO, ni dans les deux semaines qui suivent l'arrêt d'un traitement par IMAO. Inversement, il faut attendre environ deux semaines entre l'arrêt d'un traitement par mirtazapine et le début d'un traitement par IMAO (voir rubrique 4.3).

De plus, comme avec les ISRS, l'administration concomitante d'autres substances sérotoninergiques (L-tryptophane, triptans, tramadol, linézolide, ISRS, venlafaxine, lithium et préparations à base de millepertuis – *Hypericum perforatum*) peut entraîner l'apparition d'effets liés à la sérotonine (syndrome sérotoninergique: voir rubrique 4.4). La prudence est recommandée et une surveillance clinique plus étroite est nécessaire quand ces substances actives sont associées à la mirtazapine.

- La mirtazapine peut augmenter les propriétés sédatives des benzodiazépines et des autres sédatifs (notamment la plupart des antipsychotiques, les antihistaminiques H1 et les opiacés). La prudence s'impose lorsque ces médicaments sont prescrits conjointement à la mirtazapine.
- La mirtazapine peut augmenter les effets déprimeurs du SNC de l'alcool. Il faut donc conseiller aux patients d'éviter la prise de boissons alcoolisées pendant le traitement par mirtazapine.
- La mirtazapine administrée à raison de 30 mg une fois par jour a entraîné une augmentation faible mais statistiquement significative du rapport international normalisé (INR) chez les patients traités par warfarine. Etant donné qu'avec des doses plus élevées de mirtazapine un effet plus prononcé ne peut pas être exclu, il est recommandé de surveiller l'INR en cas de traitement concomitant par warfarine et mirtazapine.

Interactions pharmacocinétiques

- La carbamazépine et la phénytoïne, inducteurs du CYP3A4, ont entraîné un quasi-doublement de la clairance de la mirtazapine et ainsi une diminution des concentrations plasmatiques moyennes de mirtazapine de respectivement 60% et 45%. Quand la carbamazépine ou tout autre inducteur du métabolisme hépatique (comme la rifampicine) est ajouté au traitement par mirtazapine, il peut être nécessaire d'augmenter la dose de mirtazapine. Si le traitement par un tel médicament est arrêté, il peut s'avérer nécessaire de diminuer la dose de mirtazapine.
- La co-administration de kétoconazole, inhibiteur puissant du CYP3A4, a entraîné une augmentation du pic de concentration plasmatique et de l'ASC de la mirtazapine de respectivement environ 40% et 50%.

- Lorsque la cimétidine (faible inhibiteur du CYP1A2, CYP2D6 et CYP3A4) est administrée avec la mirtazapine, les concentrations plasmatiques moyennes de mirtazapine peuvent être augmentées de plus de 50%. Des précautions doivent être prises et on peut être amené à réduire la dose lors de l'administration concomitante de mirtazapine avec les inhibiteurs puissants du CYP3A4, les inhibiteurs de protéase du VIH, les antifongiques azolés, l'érythromycine, la cimétidine ou la néfazodone.
- Les études d'interactions n'ont mis en évidence aucun effet pharmacocinétique pertinent sur les traitements associant la mirtazapine et la paroxétine, l'amitriptyline, la rispéridone ou le lithium.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Les données limitées concernant l'utilisation de la mirtazapine chez la femme enceinte ne montrent pas d'augmentation du risque de malformations congénitales. Des études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène cliniquement significatif, cependant une toxicité sur le développement a été observée (voir rubrique 5.3).

Des données épidémiologiques ont suggéré que l'utilisation d'ISRS en cas de grossesse, particulièrement durant la phase finale de la grossesse, peut augmenter le risque d'hypertension pulmonaire persistante chez le nouveau-né (HPPN). Bien qu'aucune étude n'ait examiné l'association de l'HPPN à un traitement par mirtazapine, ce risque potentiel ne peut être exclu, compte tenu du mécanisme d'action y lié (augmentation des concentrations de la sérotonine).

Mirtazapine ne sera prescrit qu'avec prudence chez la femme enceinte. Si mirtazapine est utilisé jusqu'à la naissance ou peu avant, une surveillance post-natale du nouveau-né est recommandée afin de rechercher de possibles réactions de sevrage.

Allaitement

Les études chez l'animal et des données limitées chez l'homme ont montré que la mirtazapine n'était excrétée dans le lait maternel qu'en très faibles quantités. La décision de poursuivre ou non l'allaitement ou le traitement par mirtazapine doit être prise en tenant compte, d'une part du bénéfice de l'allaitement maternel pour l'enfant, et d'autre part du bénéfice du traitement par mirtazapine pour la mère.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

La mirtazapine a une influence mineure ou modérée sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. La mirtazapine peut altérer la concentration et la vigilance (en particulier en début de traitement). Les patients devront, le cas échéant, systématiquement éviter d'effectuer des tâches potentiellement dangereuses qui nécessitent de la vigilance et une bonne concentration, comme conduire un véhicule motorisé ou utiliser une machine.

4.8 Effets indésirables

Les patients dépressifs présentent un certain nombre de symptômes associés à la pathologie elle-même. Par conséquent, il est parfois difficile de distinguer les symptômes qui résultent de la maladie elle-même de ceux causés par le traitement par mirtazapine.

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés, survenant chez plus de 5% des patients traités par mirtazapine au cours d'études randomisées versus placebo (voir ci-dessous) sont une somnolence, une sédation, une sécheresse buccale, une prise de poids, une augmentation de l'appétit, un étourdissement et une fatigue.

Tous les essais randomisés versus placebo menés chez des patients (y compris dans des indications autres que l'épisode dépressif majeur) ont évalué les effets indésirables de la mirtazapine. La méta-analyse a étudié 20 essais portant sur une durée prévue de traitement allant jusqu'à 12 semaines et incluant 1.501 patients (134 années-patients) recevant des doses de mirtazapine allant jusqu'à 60 mg, et 850 patients (79 années-patients) recevant un placebo. Les phases d'extension de ces essais ont été exclues de l'analyse afin d'assurer la comparabilité avec le traitement par placebo.

Des réactions indésirables cutanées graves (SCAR), dont le syndrome de Stevens-Johnson (SSJ), le syndrome de Lyell, le syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS), la dermatite bulleuse et l'érythème multiforme, ont été signalées dans le cadre de traitements à base de mirtazapine (voir rubrique 4.4).

Le tableau 1 présente l'incidence par catégorie des effets indésirables survenus dans les essais cliniques avec une fréquence statistiquement significativement plus élevée sous mirtazapine que sous placebo, ainsi que les effets indésirables spontanément rapportés. Les fréquences des effets indésirables spontanément rapportés se fondent sur le taux de signalement de ces événements au cours des essais cliniques. La fréquence des effets indésirables spontanément rapportés pour lesquels aucun cas n'a été observé sous mirtazapine au cours des essais cliniques randomisés versus placebo, a été classée comme «indéterminée».

Tableau 1. Effets indésirables de la mirtazapine

Classe de systèmes d'organes	Très fréquent (≥ 1/10)	Fréquent (≥ 1/100, < 1/10)	Peu fréquent (≥ 1/1 000, < 1/100)	Rare (≥ 1/10 000, < 1/1 000)	Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)
Affections hématologiques et du système lymphatique					Aplasie médullaire (granulocytopénie, agranulocytose, anémie aplastique, thrombocytopénie) Eosinophilie
Affections endocriniennes					Sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Augmentation de l'appétit ¹				Hyponatrémie
Affections psychiatriques		Rêves anormaux Confusion Anxiété ^{2,5} Insomnie ^{3,5}	Cauchemars ² Accès maniaques Agitation ² Hallucinations Agitation psychomotrice (dont akathisie, hyperkinésie)	Agression	Idées suicidaires ⁶ Comportement suicidaire ⁶
Affections du système nerveux	Somnolence ^{1,4} Sédation ^{1,4} Céphalée ²	Léthargie ¹ Sensations vertigineuses Tremblements	Paresthésies ² Syndrome des jambes sans repos	Myoclonies	Convulsions (crises) Syndrome sérotoninergique Paresthésies orales,

		Amnésie*	Syncope		Dysarthrie
Affections vasculaires		Hypotension orthostatique	Hypotension ²		
Affections gastro-intestinales	Sécheresse de la bouche	Nausées ³ Diarrhée ² Vomissements ² Constipation ¹	Hypoesthésie orale	Pancréatite	Œdème de la sphère buccale Salivation accrue
Affections hépatobiliaires				Elévations des Transaminases sériques	
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Exanthème ²			Syndrome de Stevens Johnson Dermatite bulleuse Erythème polymorphe Nécrolyse épidermique toxique Syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS)
Affections musculo-squelettiques et systémiques		Arthralgies Myalgies Dorsalgies ¹			Rhabdomyolyse
Affections du rein et des voies urinaires					Retention urinaire
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		Œdème périphérique ¹ Fatigue			Somnambulisme
Investigations	Prise de poids ¹				Augmentation de la créatinine kinase

¹ Au cours des essais cliniques, ces événements sont survenus avec une fréquence statistiquement significativement plus élevée au cours du traitement par mirtazapine qu'avec le placebo.

² Au cours des essais cliniques, ces événements sont survenus plus fréquemment pendant le traitement par placebo qu'avec la mirtazapine, mais sans différence statistiquement significative.

³ Au cours des essais cliniques, ces événements sont survenus avec une fréquence statistiquement significativement plus élevée au cours du traitement par placebo qu'avec la mirtazapine.

⁴ N.B. une diminution de dose n'entraîne généralement pas une réduction de la somnolence/sédation, mais peut compromettre l'efficacité antidépressive.

⁵ Au cours d'un traitement par antidépresseur en général, une anxiété et une insomnie (qui peuvent être des symptômes de la dépression) peuvent apparaître ou s'aggraver. Au cours du traitement par mirtazapine, une apparition ou une aggravation d'anxiété et d'insomnie a été rapportée.

⁶ Des cas d'idées et de comportements suicidaires ont été rapportés pendant un traitement par la mirtazapine, ou peu après son arrêt (voir rubrique 4.4).

* Dans la majorité des cas, les patients se sont rétablis après l'arrêt du médicament.

Les analyses de laboratoire effectuées au cours des essais cliniques ont montré des élévations transitoires des transaminases et des gamma-glutamyl-transférases (cependant, aucune augmentation de la fréquence statistiquement significative des effets indésirables associés n'a été rapportée sous mirtazapine comparativement au placebo).

Population pédiatrique:

Lors d'études cliniques avec des enfants, les effets indésirables suivants ont été fréquemment observés: prise de poids, urticaire et hypertriglycémie (voir aussi rubrique 5.1).

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via l'AFMPS – Division Vigilance – Boîte Postale 97 – B-1000 Bruxelles Madou ou via le site internet: www.afmps.be.

4.9 Surdosage

L'expérience actuelle sur le surdosage avec la mirtazapine seul indique que les symptômes sont en général légers. Une dépression du système nerveux central, avec désorientation et sédation prolongée, a été rapportée, ainsi qu'une tachycardie et une hyper- ou hypotension modérée. Cependant, une issue plus sévère (y compris fatale) est possible, à des doses nettement supérieures aux doses thérapeutiques, en particulier en cas de poly-intoxication.

En cas de surdosage, un traitement symptomatique approprié et un traitement assurant le maintien des fonctions vitales devront être instaurés. L'utilisation de charbon activé ou un lavage gastrique doivent également être envisagés.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique: autres antidépresseurs, code ATC: N06AX11

La mirtazapine est un antagoniste α_2 présynaptique d'action centrale qui augmente la neurotransmission noradrénergique et sérotoninergique centrale. La stimulation de la neurotransmission sérotoninergique est spécifiquement médiée par les récepteurs 5-HT₁, les récepteurs 5-HT₂ et 5-HT₃ étant bloqués par la mirtazapine. Les deux énantiomères de la mirtazapine semblent intervenir dans l'activité antidépressive, l'énantiomère S (+) en bloquant les récepteurs α_2 et 5-HT₂ et l'énantiomère R (-) en bloquant les récepteurs 5-HT₃.

L'activité antagoniste de la mirtazapine sur les récepteurs H₁ de l'histamine est associée à ses propriétés sédatives. La mirtazapine n'a pratiquement aucune activité anticholinergique et, aux doses thérapeutiques, n'a pratiquement pas d'effet sur le système cardiovasculaire.

Population pédiatrique

Deux études randomisées, en double aveugle, contrôlées par placebo avec des enfants âgés de 7 à 18 ans souffrant d'une dépression majeure (n=259) et utilisant une dose flexible durant les 4 premières semaines (15-45 mg de mirtazapine), suivie d'une dose fixe (15, 30 ou 45 mg de mirtazapine) durant une nouvelle période de 4 semaines, n'ont pas pu démontrer des différences significatives entre la mirtazapine et le

placebo pour les critères primaires et tous les critères secondaires. Une prise de poids significative ($\geq 7\%$) a été observée chez 48,8% des sujets traités par mirtazapine, par rapport à 5,7% des sujets dans le groupe placebo. L'urticaire (11,8% vs 6,8%) et l'hypertriglycéridémie (2,9% vs 0%) ont également été observées.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Après administration orale de mirtazapine, la mirtazapine, substance active, est rapidement et bien absorbée (biodisponibilité $\approx 50\%$), le pic de concentration plasmatique étant atteint en deux heures environ. La liaison de la mirtazapine aux protéines plasmatiques est d'environ 85%. La demi-vie d'élimination moyenne est comprise entre 20 et 40 heures; des demi-vies plus longues, pouvant atteindre 65 heures, ont parfois été observées et des demi-vies plus brèves ont été constatées chez des hommes jeunes. La demi-vie d'élimination est suffisante pour justifier une prise quotidienne unique. L'état d'équilibre est atteint en 3 à 4 jours, après quoi le produit ne s'accumule plus. La mirtazapine présente une pharmacocinétique linéaire dans la fourchette des doses recommandées. La prise de nourriture n'a pas d'influence sur la pharmacocinétique de la mirtazapine.

La mirtazapine est largement métabolisée et éliminée dans les urines et les fèces en quelques jours. Les principales voies de biotransformation sont la déméthylation et l'oxydation, suivies de la conjugaison. Les données in vitro provenant de l'étude des microsomes hépatiques humains montrent que les enzymes CYP2D6 et CYP1A2 du cytochrome P450 sont impliqués dans la formation du métabolite 8-hydroxylé, tandis que le CYP3A4 est considéré comme responsable de la formation des métabolites N-déméthylé et N-oxydé. Le métabolite déméthylé est pharmacologiquement actif et semble avoir le même profil pharmacocinétique que la substance mère.

La clairance de la mirtazapine peut être diminuée par une insuffisance rénale ou hépatique.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, cancérogénèse ou génotoxicité, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Dans des études de toxicité de la reproduction chez le rat et le lapin, aucun effet tératogène n'a été observé. Avec une exposition systémique correspondant à deux fois l'exposition humaine thérapeutique maximale, on a constaté une augmentation des pertes post-implantatoires, une diminution du poids de naissance des petits et une réduction de la survie des petits pendant les trois premiers jours de lactation chez le rat.

La mirtazapine ne s'est pas révélée génotoxique au cours d'une série de tests de mutation génique et de modifications chromosomiques et de l'ADN. Les tumeurs thyroïdiennes observées dans une étude de carcinogénicité chez le rat et les néoplasmes hépatocellulaires observés dans une étude de carcinogénicité chez la souris, sont considérés comme des réponses non génotoxiques, propres à l'espèce et associées à un traitement à long terme par de fortes doses d'inducteurs des enzymes hépatiques.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Mannitol
Cellulose microcristalline
Carbonate de magnésium lourd
Hydroxypropylcellulose
Crospovidone

Silice colloïdale anhydre
L-Méthionine

Cellulose microcristalline et gomme de guar (Avicel CE-15)
Aspartame (E951)
Arôme orange
Stéarate de magnésium

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

Plaquette: A conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de l'humidité et de la lumière.
Pilulier: A conserver dans le pilulier d'origine et le conserver soigneusement fermé à l'abri de l'humidité et de la lumière.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquette en Al/Al:

Présentations: 6, 10, 18, 30, 48, 60, 84, 90, 96, 100 et 180 (18 x 10, emballage hospitalier) comprimés.

Dose unitaire sous plaquette perforée et munie d'un système d'ouverture par décollement:

Présentations: 6, 10, 18, 30, 48, 60, 84, 90, 96, 100 et 180 (18 x 10, emballage hospitalier) comprimés.

Pilulier en polypropylène ou HDPE avec opercule en LDPE ou LDPE/HDPE et un agent dessicatif.

Présentations: 50 et 100 comprimés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Pas d'exigences particulières.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EG (Eurogenerics) SA
Esplanade Heysel b22
1020 Bruxelles

8. NUMEROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Mirtazapine EG Instant 15 mg comprimés orodispersibles:

BE305496 (pilulier en HDPE)

BE305505 (pilulier en PP)

BE305514 (plaquettes en Al/Al)

Mirtazapine EG Instant 30 mg comprimés orodispersibles:

BE305532 (pilulier en HDPE)

BE305541 (pilulier en PP)

BE305557 (plaquettes en Al/Al)

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation: 02/05/2007

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

10/2020