

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Mirtazapine Sandoz 15 mg comprimés orodispersibles
Mirtazapine Sandoz 30 mg comprimés orodispersibles
Mirtazapine Sandoz 45 mg comprimés orodispersibles

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Mirtazapine Sandoz 15 mg :
Chaque comprimé orodispersible contient 15 mg de mirtazapine.

Excipients à effet notoire
Chaque comprimé orodispersible contient 3 mg d'aspartame (E 951), 15 nanogrammes de sulfites et 0,047 mg d'alcool benzylique.

Mirtazapine Sandoz 30 mg :
Chaque comprimé orodispersible contient 30 mg de mirtazapine.

Excipients à effet notoire
Chaque comprimé orodispersible contient 6 mg d'aspartame (E 951), 30 nanogrammes de sulfites et 0,093 mg d'alcool benzylique.

Mirtazapine Sandoz 45 mg :
Chaque comprimé orodispersible contient 45 mg de mirtazapine.

Excipients à effet notoire
Chaque comprimé orodispersible contient 9 mg d'aspartame (E 951), 45 nanogrammes de sulfites et 0,14 mg d'alcool benzylique.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé orodispersible.
Comprimés blancs à blanc cassé, ronds, plats, à bords biseautés et unis sur les deux faces.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Mirtazapine Sandoz est indiqué chez l'adulte, dans le traitement d'épisodes de dépression majeure.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Adultes

La dose quotidienne efficace est généralement comprise entre 15 et 45 mg ; la dose initiale est de 15 ou 30 mg.

La mirtazapine commence en général à exercer ses effets après 1-2 semaines de traitement. Un traitement par une dose adéquate est supposé donner une réponse positive dans les 2 à 4 semaines. En cas de réponse insuffisante, la dose peut être augmentée jusqu'à la dose maximale. S'il n'y a pas de réponse dans un délai de 2 à 4 semaines supplémentaires, le traitement doit être arrêté.

Les patients souffrant de dépression doivent être traités pendant une période suffisamment longue, d'une durée de 6 mois minimum, afin de s'assurer qu'ils soient exempts de symptômes.

Il est recommandé d'arrêter le traitement par mirtazapine progressivement de manière à éviter l'apparition de symptômes de sevrage (voir rubrique 4.4).

Personnes âgées

La dose recommandée est la même que pour les adultes. Chez les patients âgés, une augmentation de la posologie doit se faire sous contrôle étroit afin d'induire une réponse satisfaisante et sûre.

Insuffisance rénale

La clairance de la mirtazapine peut être diminuée chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée à grave (clairance de la créatinine < 40 ml/min). Il faut en tenir compte lorsqu'on prescrit Mirtazapine Sandoz à cette catégorie de patients (voir rubrique 4.4).

Insuffisance hépatique

La clairance de la mirtazapine peut être diminuée chez les patients présentant une insuffisance hépatique. Il faut en tenir compte lorsqu'on prescrit Mirtazapine Sandoz à cette catégorie de patients, en particulier ceux atteints d'insuffisance hépatique grave, dans la mesure où on n'a pas étudié de patients atteints d'insuffisance hépatique grave (voir rubrique 4.4).

Population pédiatrique

Ne pas utiliser Mirtazapine Sandoz chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans, car l'efficacité n'a pas été démontrée au cours de deux études cliniques à court terme (voir rubrique 5.1) et en raison de problèmes de sécurité (voir rubriques 4.4, 4.8 et 5.1).

Mode d'administration

Mirtazapine Sandoz a une demi-vie d'élimination de 20 à 40 heures ; dès lors, Mirtazapine Sandoz convient pour une administration unique journalière. Il doit se prendre de préférence sous la forme d'une dose unique le soir, avant le coucher. Mirtazapine Sandoz peut aussi s'administrer en deux prises séparées (une le matin et une le soir, la dose la plus élevée devant être prise le soir).

Les comprimés doivent être pris par voie orale. Le comprimé se désintègre rapidement et peut 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 de la monoamine oxydase (IMAO) (voir rubrique 4.5).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Population pédiatrique

Mirtazapine Sandoz ne doit pas être utilisé dans le traitement d'enfants et d'adolescents de moins de 18 ans. Des comportements apparentés au suicide (tentatives de suicide et idées suicidaires) et de l'hostilité (surtout agressivité, comportement oppositionnel et colère) ont été observés plus fréquemment dans les essais cliniques chez les enfants et les adolescents traités par antidépresseurs que chez ceux mis sous placebo. Si, compte tenu du besoin clinique, on décide d'instaurer malgré tout un traitement, le patient doit être étroitement surveillé afin de détecter l'apparition éventuelle de

symptômes suicidaires. Par ailleurs, on ne dispose pas de données de sécurité à long terme 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 Sandoz.

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

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

Suicide/idéation suicidaire ou aggravation clinique

La dépression est associée à un risque accru d'idéation suicidaire, d'automutilation et de suicide (événements apparentés au suicide). Le risque persiste jusqu'à ce que survienne une rémission significative. Puisqu'il est possible qu'aucune amélioration ne se produise dans les premières semaines ou plus du traitement, les patients doivent être attentivement surveillés jusqu'à ce qu'une amélioration se manifeste. Selon l'expérience clinique générale, le risque de suicide peut augmenter dans les stades précoces de guérison.

Les patients avec un antécédent d'événement apparenté au suicide, ou ceux qui présentent un degré significatif d'idéation suicidaire avant le début du traitement, ont un risque accru d'idéation suicidaire ou de tentative de suicide, et doivent être suivis de près pendant toute la durée du traitement. Une méta-analyse des essais cliniques contrôlés par placebo de médicaments antidépresseurs chez des patients adultes souffrant de troubles psychiatriques a montré un risque accru de comportement suicidaire chez les patients âgés de moins de 25 ans avec les antidépresseurs par rapport au placebo. Le traitement par antidépresseurs s'accompagnera d'un contrôle étroit des patients et plus particulièrement de ceux à risque élevé, surtout en début de traitement et lors de changements de dose. Il y a lieu d'avertir les patients (ainsi que les proches qui prennent soin d'eux) de la nécessité d'être attentif à toute aggravation clinique, comportement ou idéation suicidaire et modification inhabituelle du comportement, et de consulter un médecin immédiatement si ces symptômes devaient se présenter. Etant donné le risque de suicide, en particulier en début de traitement, il ne faut donner aux patients que la plus faible quantité possible de comprimés orodispersibles de Mirtazapine Sandoz, en accord avec une bonne prise en charge des patients, en vue de réduire tout risque de surdosage.

Dépression de la moelle osseuse

Une dépression de la moelle osseuse, se présentant habituellement sous la forme d'une granulocytopenie ou d'une agranulocytose, a été rapportée pendant un traitement par mirtazapine. Une agranulocytose réversible a été rapportée dans de rares cas dans les études cliniques menées avec la mirtazapine. Au cours de la période qui a suivi la mise sur le marché de la mirtazapine, on a rapporté des cas très rares d'agranulocytose, généralement réversibles, mais fatals dans certains cas. Les cas létaux concernaient principalement des patients de plus de 65 ans. Le médecin doit prêter attention à des symptômes tels que fièvre, angine, stomatite ou autres signes d'infection ; si de tels symptômes se produisent, le traitement doit être interrompu et l'hémogramme doit être contrôlé.

Jaunisse

Le traitement doit être arrêté en cas de survenue d'une jaunisse.

Affections nécessitant une supervision

L'administration des doses doit se faire avec prudence et un contrôle régulier et minutieux est requis chez les patients avec :

- épilepsie et syndrome cérébral organique : bien que l'expérience clinique montre que les crises épileptiques sont rares pendant un traitement par mirtazapine, comme c'est le cas avec d'autres antidépresseurs, Mirtazapine Sandoz doit être introduit avec prudence chez les patients présentant

des antécédents de crises épileptiques. Le traitement doit être arrêté si le patient développe des convulsions ou si la fréquence de celles-ci augmente.

- insuffisance hépatique : après administration d'une dose orale unique de 15 mg de mirtazapine, la clairance de la mirtazapine a été réduite d'environ 35 % chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée, par rapport aux sujets à fonction hépatique normale. La concentration plasmatique moyenne de la mirtazapine a été augmentée d'environ 55 %.
- insuffisance rénale : après administration d'une dose orale unique de 15 mg de mirtazapine chez des patients présentant une insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine < 40 ml/min) et grave (clairance de la créatinine \leq 10 ml/min), la clairance de la mirtazapine a été respectivement réduite d'environ 30 % et 50 % par rapport aux sujets normaux. La concentration plasmatique moyenne de la mirtazapine a été respectivement augmentée d'environ 55 % et 115 %. Aucune différence significative n'a été trouvée chez les patients présentant une insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine < 80 ml/min) par rapport au groupe témoin.
- maladies cardiaques telles que troubles de la conduction, angine de poitrine et infarctus du myocarde récent, où il convient de prendre les précautions normales et d'administrer les médicaments concomitants avec prudence.
- faible pression artérielle.
- diabète sucré : chez les patients diabétiques, les antidépresseurs peuvent altérer le contrôle glycémique. Il peut s'avérer nécessaire d'ajuster la posologie de l'insuline et/ou des hypoglycémifiants oraux, et une surveillance étroite est recommandée.

Comme avec d'autres antidépresseurs, il faut tenir compte des éléments suivants :

- Des symptômes psychotiques peuvent s'aggraver lors d'administration d'antidépresseurs à des patients atteints de schizophrénie ou d'autres troubles psychotiques ; les idées paranoïdes peuvent s'accroître.
- Lors du traitement de la phase dépressive d'un trouble bipolaire, cette phase dépressive peut se convertir en phase maniaque. Les patients avec antécédents de manie / hypomanie doivent être surveillés de près. La mirtazapine doit être arrêtée chez tout patient qui entre en phase maniaque.
- Bien que Mirtazapine Sandoz n'induit pas d'accoutumance, l'expérience faisant suite à la mise sur le marché montre qu'un arrêt soudain du traitement après une administration prolongée peut parfois provoquer des symptômes de sevrage. La majorité des réactions de sevrage sont légères et disparaissent spontanément. Parmi les divers symptômes de sevrage rapportés, les plus fréquemment mentionnés sont des étourdissements, de l'agitation, de l'anxiété, des céphalées et des nausées. Même s'ils ont été rapportés comme symptômes de sevrage, il faut bien se rendre compte que ces symptômes peuvent être liés à la maladie sous-jacente. Comme le conseille la rubrique 4.2, il est recommandé d'arrêter progressivement le traitement par mirtazapine.
- La prudence s'impose chez les patients présentant des troubles mictionnels tels qu'hypertrophie de la prostate et chez les patients présentant un glaucome aigu à angle fermé et une pression intraoculaire augmentée (bien qu'il y ait peu de risque de problèmes avec Mirtazapine Sandoz compte tenu de sa très faible activité anticholinergique).
- Acatheisie / agitation psychomotrice : l'utilisation d'antidépresseurs a été associée au développement d'une acatheisie, une affection se caractérisant par une agitation subjectivement déplaisante ou invalidante et par la nécessité de bouger souvent s'accompagnant d'une incapacité à rester immobile, en position assise ou debout. Ce phénomène est plus susceptible de se produire au cours des premières semaines de traitement. Chez les patients qui développent ces symptômes, une augmentation de la dose pourrait être défavorable.
- Des cas d'allongement de l'intervalle QT, de torsades de pointes et de tachycardie ventriculaire, ainsi que des décès soudains, ont été rapportés depuis la commercialisation de la mirtazapine. La majorité de ces cas ont été rapportés en cas de surdosage ou chez les patients présentant des facteurs de risque pour l'allongement de l'intervalle QT, y compris l'utilisation concomitante de médicaments pouvant allonger l'intervalle QTc (voir rubriques 4.5 et 4.9). Il conviendra de faire preuve de prudence lorsque Mirtazapine Sandoz est prescrit chez les patients ayant été diagnostiqués avec une maladie cardiovasculaire, ayant des antécédents médicaux d'allongement de l'intervalle QT et en cas d'utilisation concomitante de médicaments pouvant allonger l'intervalle QTc.

Hyponatrémie

Très rarement, suite à l'utilisation de mirtazapine, on a rapporté la survenue d'une hyponatrémie, probablement due à un syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique (SIADH). La prudence est de rigueur chez les patients à risque tels que les patients âgés ou les patients traités simultanément par des médicaments connus pour induire une hyponatrémie.

Syndrome sérotoninergique

Interaction avec des substances actives sérotoninergiques : il peut se produire un syndrome sérotoninergique lorsqu'on utilise des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) en même temps que d'autres substances sérotoninergiques (voir rubrique 4.5). Les symptômes d'un syndrome sérotoninergique peuvent être : hyperthermie, rigidité, myoclonies, instabilité autonome, parfois avec fluctuation rapide des signes vitaux, modifications mentales telles que confusion, irritabilité et agitation extrême, pouvant aller jusqu'au délire et au coma. La prudence est conseillée et une surveillance clinique plus étroite est requise lorsque ces substances actives sont combinées à la mirtazapine. Le traitement par mirtazapine doit être arrêté si de tels événements se produisent, et un traitement symptomatique de soutien doit être instauré. L'expérience faisant suite à la mise sur le marché révèle qu'un syndrome sérotoninergique se produit très rarement chez les patients traités par Mirtazapine Sandoz administré seul (voir rubrique 4.8).

Personnes âgées

Les patients âgés sont souvent plus sensibles, en particulier aux effets indésirables des antidépresseurs. Dans les études cliniques portant sur la mirtazapine, on n'a pas rapporté plus souvent d'effets indésirables chez les patients âgés que dans les autres catégories d'âge.

Mirtazapine Sandoz contient de l'aspartame, de l'alcool benzylique, des sulfites et du sodium

15 mg comprimés orodispersibles :

Ce médicament contient 3 mg d'aspartam par comprimé orodispersible. L'aspartam contient une source de phénylalanine. Il peut être nocif pour les patients souffrant de phénylcétonurie.

Ce médicament contient 0,047 mg d'alcool benzylique par comprimé orodispersible. L'alcool benzylique peut provoquer des réactions allergiques. Les volumes élevés doivent être utilisés avec prudence et en cas de nécessité uniquement, en particulier chez les personnes atteintes d'insuffisance hépatique ou rénale ou pendant la grossesse ou l'allaitement en raison du risque d'accumulation et de toxicité (acidose métabolique). L'alcool benzylique est associé à un risque d'effets secondaires graves y compris des problèmes respiratoires (appelés « syndrome de suffocation ») chez les jeunes enfants.

30 mg comprimés orodispersibles :

Ce médicament contient 6 mg d'aspartam par comprimé orodispersible. L'aspartam contient une source de phénylalanine. Il peut être nocif pour les patients souffrant de phénylcétonurie.

Ce médicament contient 0,093 mg d'alcool benzylique par comprimé orodispersible. L'alcool benzylique peut provoquer des réactions allergiques. Les volumes élevés doivent être utilisés avec prudence et en cas de nécessité uniquement, en particulier chez les personnes atteintes d'insuffisance hépatique ou rénale ou pendant la grossesse ou l'allaitement en raison du risque d'accumulation et de toxicité (acidose métabolique). L'alcool benzylique est associé à un risque d'effets secondaires graves y compris des problèmes respiratoires (appelés « syndrome de suffocation ») chez les jeunes enfants.

45 mg comprimés orodispersibles :

Ce médicament contient 9 mg d'aspartam par comprimé orodispersible. L'aspartam contient une source de phénylalanine. Il peut être nocif pour les patients souffrant de phénylcétonurie.

Ce médicament contient 0,14 mg d'alcool benzylique par comprimé orodispersible. L'alcool benzylique peut provoquer des réactions allergiques. Les volumes élevés doivent être utilisés avec prudence et en cas de nécessité uniquement, en particulier chez les personnes atteintes d'insuffisance hépatique ou rénale ou pendant la grossesse ou l'allaitement en raison du risque d'accumulation et de

toxicité (acidose métabolique). L'alcool benzylique est associé à un risque d'effets secondaires graves y compris des problèmes respiratoires (appelés « syndrome de suffocation ») chez les jeunes enfants.

Ce médicament contient une très faible quantité de sulfites parmi les ingrédients de l'arôme de menthe. Cela peut, dans de rares cas, provoquer des réactions d'hypersensibilité graves et un bronchospasme.

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par comprimé orodispersible, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

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

Interactions pharmacodynamiques

- La mirtazapine ne peut pas être administrée en même temps que des IMAO ou dans les deux semaines qui suivent l'arrêt d'un traitement par IMAO. Réciproquement, il doit s'écouler environ deux semaines avant que les patients traités par mirtazapine ne soient traités par IMAO (voir rubrique 4.3).
- En outre, comme avec les ISRS, l'administration concomitante avec d'autres substances sérotoninergiques actives (L-tryptophane, triptans, tramadol, linézolide, bleu de méthylène, ISRS, venlafaxine, lithium et préparations à base de millepertuis – *Hypericum perforatum*) peut donner lieu à une incidence d'effets associés à la sérotonine (syndrome sérotoninergique : voir rubrique 4.4). Une attention particulière et une surveillance clinique étroite sont recommandées lorsque ces substances actives sont associées à la mirtazapine.
- La mirtazapine est susceptible de renforcer les propriétés sédatives des benzodiazépines et d'autres sédatifs (notamment la plupart des antipsychotiques, les antihistaminiques H1, les opioïdes). La prudence est de mise lorsque ces médicaments sont prescrits en même temps que la mirtazapine.
- La mirtazapine peut augmenter l'effet dépresseur de l'alcool sur le SNC. Il faut dès lors conseiller aux patients d'éviter les boissons alcoolisées pendant qu'ils prennent de la mirtazapine.
- A la dose de 30 mg une fois par jour, la mirtazapine a induit une augmentation faible mais statistiquement significative du rapport international normalisé (INR) chez les sujets traités par warfarine. Comme un effet plus prononcé ne peut être exclu avec une dose de mirtazapine plus élevée, il est conseillé de surveiller l'INR en cas de traitement concomitant par warfarine et mirtazapine.
- Le risque d'un allongement de l'intervalle QT et/ou d'une arythmie ventriculaire (par ex. torsades de pointes) peut augmenter en cas d'utilisation concomitante de médicaments pouvant allonger l'intervalle QTc (par ex. certains antipsychotiques et antibiotiques).

Interactions pharmacocinétiques

- La carbamazépine et la phénytoïne, deux inducteurs du CYP3A4, ont multiplié la clairance de la mirtazapine par deux environ, ce qui s'est traduit par des diminutions respectives de 60 % et de 45 % de la concentration plasmatique moyenne de la mirtazapine. Lorsqu'on ajoute de la carbamazépine ou un autre inducteur du métabolisme hépatique (tel que la rifampicine) à un traitement par mirtazapine, il se peut que la dose de mirtazapine doive être augmentée. Si on arrête un traitement par un tel médicament, il peut être nécessaire de réduire la dose de mirtazapine.
- L'administration concomitante de kétoconazole, un puissant inhibiteur du CYP3A4, a respectivement augmenté les pics plasmatiques et l'ASC de la mirtazapine d'environ 40 % et 50 %.
- Lorsqu'on administre de la cimétidine (un faible inhibiteur du CYP1A2, du CYP2D6 et du CYP3A4) avec de la mirtazapine, la concentration plasmatique moyenne de la mirtazapine peut augmenter de plus de 50 %.

La prudence est de rigueur et la dose peut devoir être diminuée lors d'administration concomitante de mirtazapine et d'inhibiteurs puissants du CYP3A4, d'inhibiteurs de la protéase du VIH, d'antifongiques azolés, d'érythromycine, de cimétidine ou de néfazodone.

- Les études d'interaction n'ont pas révélé d'effets pharmacodynamiques pertinents sur un traitement concomitant par mirtazapine avec la paroxétine, l'amitriptyline, la rispéridone ou le lithium.

Population pédiatrique

Les interactions médicamenteuses ont uniquement été étudiées chez les adultes.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Les données limitées concernant l'utilisation de mirtazapine chez des femmes enceintes n'indiquent pas de risque augmenté de malformations congénitales. Les essais réalisés sur des animaux n'ont pas révélé d'effets tératogènes cliniquement pertinents, bien qu'une toxicité développementale ait été observée (voir rubrique 5.3).

Des données épidémiologiques ont suggéré que l'utilisation d'ISRS pendant la grossesse, en particulier en fin de grossesse, peut augmenter le risque d'hypertension pulmonaire persistante du nouveau-né (PPHN). Bien qu'aucune étude n'ait étudié l'association de PPHN à la mirtazapine, le risque potentiel ne peut être exclu, considérant le mécanisme d'action lié (augmentation des concentrations de sérotonine).

Il convient donc d'être prudent au moment de la prescription aux femmes enceintes. Si Mirtazapine Sandoz est utilisé jusqu'à la naissance ou peu avant la naissance, une surveillance postnatale du nouveau-né est recommandée pour détecter d'éventuels effets de sevrage.

Allaitement

Les études animales et les données humaines limitées ont montré une excrétion de la mirtazapine dans le lait maternel, mais seulement en très faibles quantités. La décision de continuer/interrompre l'allaitement ou de continuer/interrompre le traitement par Mirtazapine Sandoz doit être prise en s'appuyant sur les bénéfices de l'allaitement pour l'enfant par rapport aux bénéfices du traitement par Mirtazapine Sandoz pour la patiente.

Fertilité

Dans le cadre d'études non cliniques, menées auprès d'animaux, le médicament n'a montré aucune toxicité sur la reproduction.

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

Mirtazapine Sandoz a une influence mineure ou modérée sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Mirtazapine Sandoz peut altérer la concentration et la vigilance (en particulier durant la phase initiale du traitement). Les patients doivent éviter de se livrer à des tâches potentiellement dangereuses qui nécessitent de la vigilance et une bonne concentration, telles que la conduite d'un véhicule à moteur ou l'utilisation de machines, et ce à tout moment lorsqu'ils sont affectés.

4.8 Effets indésirables

Les patients dépressifs présentent une série de symptômes associés à la maladie elle-même. C'est pourquoi il est parfois difficile de déterminer quels sont les symptômes qui résultent de la maladie proprement dite et quels sont ceux qui résultent du traitement par Mirtazapine Sandoz.

Les réactions indésirables les plus fréquemment rapportées, se produisant chez plus de 5 % des patients traités par mirtazapine dans les essais randomisés contre placebo (voir ci-dessous), sont de la somnolence, de la sédation, une sécheresse buccale, un gain de poids, une augmentation de l'appétit, des étourdissements et de la fatigue.

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 Sandoz (voir rubrique 4.4)

Toutes les études randomisées contre placebo menées chez des patients (y compris dans des indications autres que le trouble dépressif majeur) ont fait l'objet d'une évaluation des réactions indésirables de la mirtazapine. La méta-analyse a concerné 20 études avec une durée de traitement prévue allant jusqu'à 12 semaines, portant sur 1 501 patients (134 années-personnes) qui recevaient des doses de mirtazapine allant jusqu'à 60 mg et sur 850 patients (79 années-personnes) qui recevaient un placebo. Les phases d'extension de ces études ont été exclues pour préserver la comparabilité au traitement par placebo.

Le tableau 1 illustre l'incidence catégorisée des réactions indésirables qui se sont produites dans les études cliniques statistiquement significativement plus souvent avec la mirtazapine qu'avec le placebo, auxquelles on a ajouté les réactions indésirables émanant de notifications spontanées. Les fréquences des réactions indésirables émanant de notifications spontanées sont basées sur le taux de notification de ces événements dans les essais cliniques. La fréquence des réactions indésirables émanant de notifications spontanées pour lesquelles on n'a pas observé de cas avec la mirtazapine dans les études randomisées contre placebo menées chez des patients, a été classifiée comme 'indéterminée'.

Tableau 1. Effets indésirables de Mirtazapine Sandoz

Classe de systèmes d'organes	Très fréquent (≥1/10)	Fréquent (≥ 1/100 à <1/10)	Peu fréquent (≥1/1 000 à <1/100)	Rare (≥1/10 000 à <1/1 000)	Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)
Affections hématologiques et du système lymphatique					Dépression médullaire osseuse (granulocytopénie, agranulocytose, anémie aplasique, thrombocytopénie) Éosinophilie
Affections endocriniennes					Sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique, hyperprolactinémie (et symptômes associés galactorrhée et gynécomastie)
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Augmentation de l'appétit ¹ , gain de poids ¹				Hyponatrémie
Affections psychiatriques		Rêves anormaux, confusion, anxiété ^{2, 5} , insomnie ^{3, 5}	Cauchemars ² , manie, agitation ² , hallucinations, agitation psychomotrice (notamment acathisie,	Agressivité	Idéation suicidaire ⁶ , comportement suicidaire ⁶ , somnambulisme

			hyperkinésie)		
Affections du système nerveux	Somnolence ^{1, 4} , sédation ^{1, 4} , maux de tête ²	Léthargie ¹ , étourdissements, tremblements, amnésie ⁷	Paresthésies ² , impatience musculaire, syncope	Myoclonies	Convulsions (crises), syndrome sérotoninergique, paresthésie orale, dysarthrie
Affections vasculaires		Hypotension orthostatique	Hypotension ²		
Affections gastro-intestinales	Sécheresse buccale	Nausée ³ , diarrhée ² , vomissements ² , constipation ¹	Hypoesthésie orale	Pancréatite	Œdème buccal, salivation augmentée
Affections hépatobiliaires				Augmentations des activités des transaminases sériques	
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Exanthème ²			Syndrome de Stevens-Johnson, dermatite bulleuse, érythème polymorphe, nécrolyse épidermique toxique, syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS)
Affections musculo-squelettiques et systémiques		Arthralgie, myalgie, douleurs dorsales ¹			Rhabdomyolyse
Affections du rein et des voies urinaires					Rétention urinaire
Affections du système reproductif et du sein					Priapisme
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		Œdème périphérique ¹ , fatigue			Œdème généralisé, œdème localisé
Investigations					Créatine kinase augmentée

¹ Dans les études cliniques, cet événement s'est produit statistiquement significativement plus souvent pendant le traitement par mirtazapine que par placebo.

² Dans les études cliniques, ces événements se sont produits plus souvent pendant le traitement par placebo que par mirtazapine, mais pas de manière statistiquement significative.

- ³ Dans les études cliniques, ces événements se sont produits statistiquement significativement plus souvent pendant le traitement par placebo que par mirtazapine.
- ⁴ N.B.: en général, une réduction de la dose n'induit pas moins de somnolence/sédation, mais peut compromettre l'efficacité antidépressive.
- ⁵ Sous traitement par antidépresseurs d'une manière générale, une anxiété et des insomnies (qui peuvent être des symptômes de dépression) peuvent se développer ou s'aggraver. Le développement ou l'aggravation d'une anxiété et d'une insomnie ont été rapportés sous traitement par mirtazapine.
- ⁶ Des cas d'idées suicidaires et de comportements suicidaires ont été rapportés pendant un traitement par mirtazapine ou peu après l'arrêt du traitement (voir rubrique 4.4).
- ⁷ Dans la majorité des cas, les patients se sont rétablis après l'arrêt du médicament.

Dans les évaluations biologiques des études cliniques, on a observé des augmentations transitoires des transaminases et de la gamma-glutamyltransférase (néanmoins, les effets indésirables associés n'ont pas été rapportés statistiquement significativement plus souvent avec la mirtazapine qu'avec le placebo).

Population pédiatrique :

Les effets indésirables suivants ont été souvent observés au cours des études cliniques réalisées chez les enfants : prise de poids, urticaire et hypertriglycéridémie (voir également 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'Agence fédérale des médicaments et des produits de santé, www.afmps.be, Division Vigilance: Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be, e-mail: adr@fagg-afmps.be.

4.9 Surdosage

L'expérience actuelle du surdosage en mirtazapine seule montre que les symptômes sont habituellement légers. On a fait état d'une dépression du système nerveux central avec désorientation et sédation prolongée, associée à une tachycardie et une légère hyper- ou hypotension. L'évolution peut cependant être plus grave (et même fatale) avec des doses beaucoup plus élevées que la dose thérapeutique, surtout lors de surdosages mixtes. Dans de telles situations, des cas d'allongement de l'intervalle QT et de torsades de pointes ont également été rapportés.

Les cas de surdosage doivent recevoir un traitement symptomatique approprié et les fonctions vitales doivent être soutenues. Un suivi par ECG devra être réalisé. On peut aussi envisager d'administrer du charbon activé ou de procéder à un lavage gastrique.

Population pédiatrique

Des mesures adéquates devront être prises en cas de surdosage chez les patients pédiatriques, comme cela a été décrit pour les adultes.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : autres antidépresseurs, code ATC : NO6AX11

Mécanisme d'action / Effets pharmacodynamiques :

La mirtazapine est un antagoniste des α_2 présynaptiques d'action centrale, qui accroît la neurotransmission noradrénergique et sérotoninergique centrale. L'augmentation de la neurotransmission sérotoninergique est spécifiquement médiée par des récepteurs 5-HT₁ étant donné que les récepteurs 5-HT₂ et 5-HT₃ sont bloqués par la mirtazapine. On présume que les deux

énantiomères de la mirtazapine contribuent à 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.

Efficacité et sécurité cliniques :

L'activité antihistaminique H₁ de la mirtazapine est associée à ses propriétés sédatives. Elle n'a pratiquement pas d'activité anticholinergique et, aux doses thérapeutiques, elle n'a que des effets limités (par ex. hypotension orthostatique) sur le système cardiovasculaire.

L'effet de la mirtazapine sur l'intervalle QTc a été évalué dans un essai clinique randomisé, contrôlé versus placebo et moxifloxacine, impliquant 54 volontaires sains utilisant une dose régulière de 45 mg et une dose supra-thérapeutique de 75 mg. La modélisation linéaire e-max suggère que l'allongement des intervalles QTc est resté en dessous du seuil d'allongement cliniquement significatif (voir rubrique 4.4).

Population pédiatrique :

Deux études randomisées, contrôlées par placebo et réalisées en double aveugle chez des enfants âgés de 7 à 18 ans atteints de trouble dépressif majeur (n=259) en utilisant une dose flexible durant les 4 premières semaines (15 à 45 mg de mirtazapine) puis une dose fixe (15, 30 ou 45 mg de mirtazapine) pendant les 4 semaines suivantes, n'ont pu démontrer aucune différence significative entre la mirtazapine et le placebo concernant le critère d'évaluation primaire et tous les critères d'évaluation secondaires. Une prise de poids significative ($\geq 7\%$) a été observée chez 48,8 % des sujets traités par mirtazapine et chez 5,7 % des patients du groupe placebo. Une urticaire (11,8 % contre 6,8 %) et une hypertriglycémie (2,9 % contre 0 %) ont également été fréquemment observées.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption :

Après administration orale de Mirtazapine Sandoz, la substance active mirtazapine est rapidement et bien absorbée (biodisponibilité $\approx 50\%$), atteignant des pics plasmatiques après environ deux heures. La prise d'aliments n'a pas d'influence sur la pharmacocinétique de la mirtazapine.

Distribution :

Le taux de liaison de la mirtazapine aux protéines plasmatiques est d'environ 85 %.

Biotransformation :

Les principales voies de biotransformation sont la déméthylation et l'oxydation, suivies de la conjugaison. Des données in vitro obtenues sur des microsomes hépatiques humains indiquent que les enzymes du cytochrome P450 CYP2D6 et CYP1A2 sont impliquées dans la formation du métabolite 8-hydroxylé de la mirtazapine, alors que le CYP3A4 est considéré comme responsable de la formation des métabolites N-déméthylé et N-oxyde. Le métabolite déméthylé est pharmacologiquement actif et semble avoir le même profil pharmacocinétique que la substance mère.

Élimination :

La mirtazapine est largement métabolisée et est éliminée en l'espace de quelques jours dans les urines et les selles. La demi-vie d'élimination moyenne est de 20 à 40 heures ; des demi-vies plus longues, allant jusqu'à 65 heures, ont occasionnellement été enregistrées, et des demi-vies plus courtes ont été observées chez des hommes jeunes.

La demi-vie d'élimination est suffisante pour justifier une administration une fois par jour. Un état d'équilibre est atteint après 3 à 4 jours, après quoi il n'y a plus d'accumulation supplémentaire.

Linéarité/Non-linéarité :

Dans les limites des doses recommandées, la mirtazapine présente une pharmacocinétique linéaire.

Populations particulières :

La clairance de la mirtazapine peut diminuer du fait d'une insuffisance rénale ou hépatique.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, de toxicité en administration répétée, de génotoxicité, de potentiel carcinogène, de toxicité sur la reproduction et de développement ne révèlent aucun risque particulier pour l'homme.

On n'a pas observé d'effets tératogènes dans les études de la toxicité de la reproduction chez les rats et les lapins. Lors d'exposition systémique double par rapport à l'exposition thérapeutique humaine, il y a eu une augmentation de la perte post-implantation, une diminution du poids de naissance des jeunes et une réduction de la survie des jeunes pendant les trois premiers jours de l'allaitement chez les rats.

La mirtazapine ne s'est pas avérée génotoxique dans une série de tests de mutation génique et d'altération chromosomique et de l'ADN. Les tumeurs de la glande thyroïde observées dans une étude de carcinogénicité chez le rat et les néoplasies hépatocellulaires observées dans une étude de carcinogénicité chez la souris sont considérés comme des réponses non génotoxiques, spécifiques à l'espèce, associées à un traitement prolongé par des doses élevées d'inducteurs des enzymes hépatiques.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Mannitol (E 421)

Povidone K30

Crospovidone

Silice colloïdale anhydre

Aspartame (E 951)

Stéarate de calcium

Arôme orange [maltodextrine, arômes naturels et artificiels, dl-alpha-tocophérol, alcool benzylique, sodium]

Arôme menthe poivrée [maltodextrine, arômes naturels, dextrine, sulfites]

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

À conserver à une température ne dépassant pas 30°C. À conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de l'humidité.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquettes aluminium/aluminium contenant 6, 10, 14, 18, 20, 28, 30, 30 (dose unitaire), 48, 50, 56, 60, 84, 90, 96, 100 ou 100 (dose unitaire) comprimés orodispersibles.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

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

Sandoz nv/sa, Hermeslaan 1H, 1831 Machelen

8. NUMÉROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Mirtazapine Sandoz 15 mg comprimés orodispersibles : BE294953

Mirtazapine Sandoz 30 mg comprimés orodispersibles : BE294962

Mirtazapine Sandoz 45 mg comprimés orodispersibles : BE294971

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

Date de première autorisation : 14 mai 2007

Date de renouvellement de l'autorisation : 11 août 2010

10. DATE DE MISE À JOUR/D'APPROBATION DU TEXTE

Date de mise à jour du texte : 08/2025

Date d'approbation du texte : 08/2025