

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MEDICAMENT

Mirtazapine EG 15 mg comprimés pelliculés
Mirtazapine EG 30 mg comprimés pelliculés
Mirtazapine EG 45 mg comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

1 comprimé contient 15 mg de mirtazapine.
1 comprimé contient 30 mg de mirtazapine.
1 comprimé contient 45 mg de mirtazapine.

Excipients à effet connu:

1 comprimé de Mirtazapine EG 15 mg comprimés pelliculés contient 99,0 mg de lactose monohydraté et 0,021 mg de jaune orangé S (E110).
1 comprimé de Mirtazapine EG 30 mg comprimés pelliculés contient 198,0 mg de lactose monohydraté.
1 comprimé de Mirtazapine EG 45 mg comprimés pelliculés contient 297,0 mg de lactose monohydraté.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

Comprimés pelliculés de 15 mg: comprimé pelliculé jaune, biconvexe, oblong, portant une barre de cassure sur une face.

Comprimés pelliculés de 30 mg: comprimé pelliculé beige, biconvexe, oblong, portant une barre de cassure sur une face.

Comprimés pelliculés de 45 mg: comprimé pelliculé blanc, biconvexe, circulaire.

15 mg / 30 mg: Le comprimé peut être divisé en doses égales.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Traitement des épisodes dépressifs majeurs.

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 généralement à exercer son effet après 1 à 2 semaines de traitement. En cas de traitement par une dose adéquate, une réponse positive doit survenir dans les 2 à 4 semaines.

En cas de réponse insuffisante, la dose peut être augmentée jusqu'à la dose maximale. En l'absence d'une réponse après 2 à 4 semaines supplémentaires, arrêter le traitement.

Personnes âgées

La dose recommandée est la même que chez les adultes. Chez les personnes âgées, une augmentation de la dose doit s'effectuer sous surveillance étroite afin d'obtenir une réponse satisfaisante et sûre.

Population pédiatrique

Mirtazapine EG ne doit pas être utilisé chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans car son 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).

Insuffisance rénale

La clairance de la mirtazapine peut être réduite chez les patients ayant une insuffisance rénale modérée à sévère (clairance de la créatinine < 40 ml/min). En tenir compte lorsqu'on prescrit mirtazapine à cette catégorie de patients (voir rubrique 4.4).

Insuffisance hépatique

La clairance de la mirtazapine peut être réduite chez les patients ayant une insuffisance hépatique. En tenir compte lorsqu'on prescrit mirtazapine à cette catégorie de patients, particulièrement en cas d'insuffisance hépatique sévère, car l'utilisation chez les patients ayant une insuffisance hépatique sévère n'a pas été évaluée (voir rubrique 4.4).

Mode d'administration

La mirtazapine a une demi-vie d'élimination de 20 à 40 heures et mirtazapine convient donc pour une administration uni-quotidienne. Prendre le médicament de préférence sous la forme d'une dose unique, le soir avant le coucher.

Mirtazapine peut également s'administrer en deux prises séparées (une fois le matin et une fois le soir, avec la dose la plus élevée à prendre le soir).

Les comprimés ou demi-comprimés sont à prendre par voie orale avec une quantité suffisante de liquide, et à avaler entiers, sans les mâcher.

Traiter les patients dépressifs pendant une durée suffisante de minimum 6 mois afin de s'assurer qu'ils sont asymptomatiques.

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

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité à la mirtazapine ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Utilisation concomitante de mirtazapine avec des inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO) (voir rubrique 4.5).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Population pédiatrique

Ne pas utiliser mirtazapine pour traiter les enfants et les adolescents de moins de 18 ans.

Au cours des études cliniques, des comportements de type suicidaire (tentative de suicide et pensées suicidaires) et une hostilité (principalement sous la forme d'une agressivité, d'un comportement d'opposition et d'une colère) étaient plus fréquents chez les enfants et les adolescents traités par des antidépresseurs que chez ceux recevant le placebo. Sur base d'une nécessité clinique, si l'on opte néanmoins pour le traitement, surveiller attentivement le patient et surveiller la survenue d'éventuels symptômes suicidaires. De plus, chez les enfants et les adolescents, les données de sécurité à long terme sont insuffisantes concernant la croissance, la maturation et le développement cognitif et comportemental.

Suicide/pensées suicidaires ou aggravation clinique

La dépression est associée à un risque accru de pensées suicidaires, d'automutilation et de suicide (incidents de type suicidaire). Ce risque persiste jusqu'à la survenue d'une rémission significative. Pendant les premières semaines du traitement ou même pendant une période plus longue, il est possible qu'aucune amélioration ne survienne et il faut donc surveiller étroitement les patients jusqu'à la survenue d'une telle amélioration. L'expérience clinique générale révèle que le risque de suicide peut augmenter au cours de la phase précoce de la guérison.

On sait que les patients ayant des antécédents d'incidents de type suicidaire et les patients ayant un degré significatif d'idées suicidaires avant le début du traitement présentent un risque accru de pensées suicidaires ou de tentative de suicide, et qu'ils doivent être surveillés attentivement pendant le traitement. Une méta-analyse d'études cliniques contrôlées par placebo, réalisées avec des médicaments antidépresseurs chez des patients adultes atteints de troubles psychiatriques, a révélé chez les patients âgés de moins de 25 ans un risque accru de comportement suicidaire avec les antidépresseurs par rapport au placebo.

La thérapie par antidépresseurs doit s'accompagner d'une surveillance étroite des patients, en particulier chez ceux présentant un risque élevé et spécialement au début du traitement et après toute modification de la posologie. Avertir les patients (et les dispensateurs de soins de ces patients) concernant la nécessité de surveiller l'apparition de toute aggravation clinique, de tout comportement suicidaire ou pensées suicidaires et de toute modification anormale du comportement, et de solliciter immédiatement un avis médical si ces symptômes se présentent

En raison de ce risque de suicide, en particulier au début du traitement, ne fournir donc au patient qu'un nombre limité de comprimés pelliculés de mirtazapine.

Dépression médullaire

Une dépression médullaire se manifestant généralement par une granulocytopenie ou une agranulocytose a été rapportée pendant le traitement par mirtazapine. Au cours d'études cliniques réalisées avec la mirtazapine, une agranulocytose réversible a également été rarement rapportée. Au cours de la période post-marketing, de très rares cas d'agranulocytose ont été rapportés avec la mirtazapine. Elle était réversible la plupart du temps mais fatale dans certains cas. La plupart des cas fatals concernaient des patients âgés de plus de 65 ans. Le médecin traitant doit être attentif à la survenue de symptômes tels qu'une fièvre, un mal de gorge, une stomatite ou tout autre signe d'infection; si ces symptômes surviennent, arrêter le traitement et contrôler les numérations sanguines.

Ictère

Arrêter le traitement si un ictère survient.

Affections nécessitant une surveillance

Utiliser ce médicament avec prudence et surveiller étroitement les patients ayant les affections suivantes:

- épilepsie et syndrome cérébral organique: Comme c'est le cas avec d'autres antidépresseurs, même si l'expérience clinique indique que les crises d'épilepsie sont rares pendant le traitement par mirtazapine, introduire avec prudence mirtazapine chez les patients ayant des antécédents de crises épileptiques. Arrêter le traitement chez tout patient développant des crises ou en cas d'augmentation de la fréquence des crises.
- insuffisance hépatique: Après l'administration d'une dose orale unique de 15 mg de mirtazapine, la clairance de la mirtazapine a diminué d'environ 35% chez les patients ayant une altération légère à modérée de la fonction hépatique, par rapport aux sujets ayant une fonction hépatique normale. Les concentrations plasmatiques moyennes de mirtazapine ont augmenté d'environ 55%.
- insuffisance rénale: Après l'administration d'une dose orale unique de 15 mg de mirtazapine chez des patients ayant une 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 a diminué d'environ respectivement 30% et 50%, par rapport aux sujets normaux. Les concentrations plasmatiques moyennes de mirtazapine ont augmenté d'environ respectivement 55% et 115%. Aucune

différence significative n'a été observée entre les patients ayant une insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine < 80 ml/min) et les patients du groupe témoin.

- affections cardiaques telles que des troubles de la conduction, un angor ou un infarctus du myocarde récent. Dans ce cas, prendre les précautions habituelles et administrer avec prudence d'autres médicaments.
- tension artérielle faible
- diabète: Chez les patients diabétiques, les antidépresseurs peuvent altérer le contrôle de la glycémie. Il peut s'avérer nécessaire d'ajuster la posologie de l'insuline et/ou des hypoglycémisants oraux et une surveillance étroite est recommandée.

Comme c'est le cas avec d'autres antidépresseurs, tenir compte des situations suivantes:

- Les symptômes psychotiques peuvent s'aggraver lorsqu'on administre des antidépresseurs aux patients atteints de schizophrénie ou d'autres troubles psychotiques; les pensées paranoïdes peuvent s'intensifier.
- Lorsqu'on traite la phase dépressive d'un trouble bipolaire, un passage en phase maniaque peut survenir. Surveiller étroitement les patients ayant des antécédents de manie/hypomanie. Arrêter le traitement par mirtazapine chez tout patient entrant en phase maniaque.
- Même si la mirtazapine n'induit aucune dépendance, l'expérience post-marketing révèle qu'un arrêt brutal d'un traitement prolongé peut parfois donner lieu à des symptômes de sevrage. La majorité des réactions de sevrage sont légères et spontanément résolutive. Parmi les divers symptômes de sevrage rapportés, les symptômes les plus fréquents sont: étourdissements, agitation, anxiété, céphalées et nausées. Même si ces symptômes ont été rapportés en tant que symptômes de sevrage, il faut noter qu'ils peuvent être liés à la maladie sous-jacente. Comme on l'indique à la rubrique 4.2, il est recommandé d'arrêter progressivement le traitement par mirtazapine.
- La prudence est de rigueur chez les patients ayant des troubles de la miction tels qu'une hypertrophie de la prostate et chez les patients ayant un glaucome aigu à angle fermé ou une augmentation de la pression intraoculaire (même s'il existe peu de risque avec mirtazapine en raison de sa très faible activité anti-cholinergique).
- Acatheisie/agitation psychomotrice: l'utilisation d'antidépresseurs a été associée avec le développement d'une acatheisie se caractérisant par une agitation subjectivement déplaisante ou pénible et un besoin de bouger souvent s'accompagnant d'une incapacité à rester immobile en position assise ou debout. La survenue de ces symptômes est la plus probable durant les premières semaines du traitement. Une augmentation de la dose peut s'avérer néfaste chez les patients développant ces symptômes.

Hyponatrémie

Une hyponatrémie probablement secondaire à une sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique (SIADH) a été très rarement rapportée en cas d'utilisation de mirtazapine. La prudence est de rigueur chez les patients à risque tels que les personnes âgées ou les patients recevant un traitement concomitant par des médicaments connus pour induire une hyponatrémie

Syndrome sérotoninergique

Interaction avec des substances actives sérotoninergiques: un syndrome sérotoninergique peut survenir en cas d'utilisation concomitante d'inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) avec d'autres substances actives sérotoninergiques (voir rubrique 4.5). Les symptômes du syndrome sérotoninergique peuvent inclure: hyperthermie, rigidité, myoclonies, instabilité du système nerveux autonome pouvant s'accompagner de fluctuations rapides des signes vitaux, modifications de l'état mental incluant une confusion, une irritabilité et une agitation extrême évoluant en un délire et un 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. Sur base de l'expérience post-marketing, il semble que la survenue d'un syndrome sérotoninergique soit très rare chez les patients traités par la mirtazapine en monothérapie (voir rubrique 4.8).

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.

Personnes âgées

Les personnes âgées sont souvent plus sensibles aux effets indésirables, surtout aux effets indésirables des antidépresseurs. Au cours des études cliniques réalisées avec la mirtazapine, l'incidence des effets indésirables rapportés n'était pas plus élevée chez les personnes âgées que chez les patients appartenant à d'autres groupes d'âge.

Excipients

Lactose

Ce médicament contient du lactose. Ce médicament est contre-indiqué chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit total en lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares).

Uniquement les comprimés pelliculés de 15 mg:

Jaune orangé S (E110)

Le colorant jaune orangé S (E110) des comprimés de 15 mg peut provoquer des réactions allergiques.

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

Interactions pharmacodynamiques

- Ne pas administrer la mirtazapine en même temps que les inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO) ni dans les deux semaines suivant l'arrêt d'un traitement par IMAO. Inversement, 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 c'est le cas avec les ISRS, l'administration concomitante avec d'autres substances actives sérotoninergiques (L-tryptophane, triptans, tramadol, linézolide, ISRS, venlafaxine, lithium et préparations à base de millepertuis – *Hypericum perforatum*) peut donner lieu à la survenue d'effets liés à la sérotonine (syndrome sérotoninergique: voir rubrique 4.4). Il est conseillé d'être prudent et une surveillance clinique plus étroite est nécessaire si l'on prescrit ces substances actives en même temps que la mirtazapine.

- La mirtazapine peut renforcer les propriétés sédatives des benzodiazépines et d'autres sédatifs (notamment, la plupart des antipsychotiques, les antihistaminiques H1 et les opiacés). La prudence est de rigueur lorsqu'on prescrit simultanément la mirtazapine et ces médicaments.
- La mirtazapine peut renforcer l'effet dépressif de l'alcool sur le SNC. Il faut donc conseiller aux patients d'éviter la consommation de boissons alcoolisées pendant la prise de mirtazapine.
- L'administration de mirtazapine à raison de 30 mg une fois par jour a induit une augmentation faible mais statistiquement significative du rapport international normalisé (INR) chez des sujets traités par warfarine. Vu qu'il est impossible d'exclure que l'administration d'une dose plus élevée de mirtazapine puisse induire un effet plus prononcé, il est conseillé de surveiller l'INR en cas de traitement concomitant par warfarine et mirtazapine.

Interactions pharmacocinétiques

- L'administration de carbamazépine et de phénytoïne, des inducteurs du CYP3A4, a presque doublé la clairance de la mirtazapine, donnant ainsi lieu à une diminution des concentrations plasmatiques moyennes de mirtazapine de respectivement 60% et 45%. En cas d'ajout de carbamazépine ou de tout autre inducteur du métabolisme hépatique (tel que la rifampicine) à une

thérapie par mirtazapine, il peut s'avérer nécessaire d'augmenter la dose de mirtazapine. En cas d'interruption du traitement par ce médicament, il peut s'avérer nécessaire de réduire la dose de mirtazapine.

- L'administration concomitante de kétoconazole, un inhibiteur puissant du CYP3A4, a induit une augmentation des concentrations plasmatiques maximales et de l'ASC de la mirtazapine d'environ respectivement 40% et 50%.
- En cas d'administration concomitante de cimétidine (un faible inhibiteur du CYP1A2, du CYP2D6 et du CYP3A4) avec la mirtazapine, les concentrations plasmatiques moyennes de mirtazapine peuvent augmenter de plus de 50%. La prudence est de rigueur et il peut s'avérer nécessaire de réduire la dose en cas d'administration concomitante de mirtazapine avec des inhibiteurs puissants du CYP3A4, des inhibiteurs de la protéase du VIH, des antifongiques azolés, l'érythromycine, la cimétidine ou la néfazodone.
- Les études d'interactions n'ont indiqué aucun effet pharmacocinétique significatif en cas de traitement concomitant par la mirtazapine avec la paroxétine, l'amitriptyline, la rispéridone ou le lithium.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Des données limitées concernant l'utilisation de mirtazapine chez la femme enceinte n'indiquent aucun risque accru de malformations congénitales. Les études animales n'ont mis en évidence aucun effet tératogène cliniquement pertinent, mais une toxicité sur le développement a été observée (voir rubrique 5.3).

Des données épidémiologiques ont suggéré que l'utilisation d'ISRS pendant la grossesse, particulièrement en fin de grossesse, peut augmenter le risque d'hypertension pulmonaire persistante du nouveau-né (HPPN). Même si aucune étude n'a évalué le lien entre l'HPPN et le traitement par mirtazapine, ce risque potentiel ne peut être exclu en tenant compte du mécanisme d'action associé (augmentation des concentrations de sérotonine).

La prudence est de rigueur si l'on prescrit ce médicament chez la femme enceinte. Si l'on utilise mirtazapine jusqu'à la naissance ou peu avant la naissance, une surveillance postnatale du nouveau-né est recommandée afin de détecter les éventuels symptômes de sevrage.

Allaitement

Les études réalisées chez l'animal et des données limitées chez l'être humain ont révélé que seulement de très faibles quantités de mirtazapine sont excrétées dans le lait maternel. Une décision doit être prise soit d'interrompre l'allaitement soit d'interrompre/de s'abstenir du traitement avec mirtazapine en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant au regard du bénéfice du traitement pour la femme.

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

Mirtazapine a une influence mineure ou modérée sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Mirtazapine peut altérer la concentration et la vigilance, (particulièrement au début du traitement). A tout moment du traitement, s'ils présentent des effets indésirables, les patients doivent éviter la réalisation de tâches potentiellement dangereuses, nécessitant une vigilance et une bonne concentration, telles que la conduite d'un véhicule motorisé ou l'utilisation de machines.

4.8 Effets indésirables

Les patients dépressifs présentent un nombre de symptômes associés à la maladie elle-même. Il est donc parfois difficile de distinguer les symptômes résultant de la maladie elle-même des symptômes consécutifs au traitement par mirtazapine.

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).

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

Toutes les études randomisées et contrôlées par placebo réalisées chez des patients (incluant d'autres indications que les épisodes dépressifs majeurs) ont évalué les effets indésirables de la mirtazapine. La méta-analyse concernait 20 études réalisées sur une durée planifiée de traitement allant jusqu'à 12 semaines chez 1501 patients (134 années-patients) recevant des doses de mirtazapine allant jusqu'à 60 mg et chez 850 patients (79 années-patients) recevant un placebo. Les phases d'extension de ces études ont été exclues de l'analyse afin d'assurer la comparabilité avec le traitement par placebo.

Le tableau 1 présente une classification selon l'incidence des effets indésirables survenus au cours des études cliniques avec une fréquence significativement plus élevée pendant le traitement par mirtazapine qu'avec le placebo, ainsi que les effets indésirables spontanément rapportés. Les fréquences des effets indésirables spontanément rapportés se basent sur le taux de signalement de ces effets indésirables au cours des études cliniques. La fréquence des effets indésirables spontanément rapportés pour lesquels aucun cas n'a été observé avec la mirtazapine au cours des études cliniques randomisées et contrôlées par placebo, a été classée comme étant 'indéterminée'.

Tableau 1. Effets indésirables de 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)
<i>Affections hématologiques et du système lymphatique</i>					Dépression médullaire (granulocytopenie, agranulocytose, anémie aplasique et thrombocytopenie) Eosinophilie
<i>Affections endocriniennes</i>					Sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique
<i>Troubles du métabolisme et de la nutrition</i>	Augmentation de l'appétit ¹ Prise de poids ¹				Hyponatrémie
<i>Affections psychiatriques</i>		Rêves anormaux Confusion Anxiété ^{2,5} Insomnie ^{3,5}	Cauchemars ² Manie Agitation ² Hallucinations Agitation psychomotrice (y compris acathisie, hyperkinésie)	Agression	Idées suicidaires ⁶ Comportement suicidaire ⁶
<i>Affections du système nerveux</i>	Somnolence ^{1,4} Sédation ^{1,4} Céphalées ²	Léthargie ¹ Étourdissements Tremblements	Paresthésies ² Syndrome des jambes sans	Myoclonies	Convulsions (crises) Syndrome sérotoninergique

		Amnésie *	repos Syncope		Paresthésies orales Dysarthrie
Affections vasculaires		Hypotension orthostatique	Hypotension ²		
Affections gastro-intestinales	Sécheresse buccale	Nausées ³ Diarrhée ² Vomissements ² Constipation ¹	Hypoesthésie orale	Pancréatite	Œdème buccal Salivation accrue
Affections hépatobiliaires				Élévation des taux sériques de transaminases	
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					Rétention urinaire
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		Œdème périphérique ¹ Fatigue			Somnambulisme
Investigations					Augmentation de la créatine kinase

¹ Au cours des études cliniques, ces effets indésirables sont survenus avec une fréquence significativement plus élevée pendant le traitement par mirtazapine qu'avec le placebo.

² Au cours des études cliniques, ces effets indésirables sont survenus avec une fréquence plus élevée pendant le traitement par placebo qu'avec la mirtazapine mais sans différence statistiquement significative.

³ Au cours des études cliniques, ces effets indésirables sont survenus avec une fréquence statistiquement plus élevée pendant le traitement par placebo qu'avec la mirtazapine.

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

⁵ D'une manière générale, au cours d'un traitement antidépresseur, une anxiété et une insomnie (qui peuvent être des symptômes de la dépression) peuvent se développer ou s'aggraver. Le développement ou l'aggravation d'une anxiété et d'une insomnie ont été rapportés pendant le traitement par mirtazapine.

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

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

Au cours des analyses biologiques réalisées durant les études cliniques, des élévations transitoires des taux de transaminases et de gammaglutamyltransférase ont été observées (mais aucune augmentation

significative de la fréquence des effets indésirables associés n'a été rapportée avec la mirtazapine par rapport au placebo).

Population pédiatrique:

Les effets indésirables suivants ont été fréquemment observés au cours des études cliniques réalisées chez des 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:

Belgique: AFMPS – Division Vigilance – Boîte Postale 97 – B-1000 Bruxelles Madou ou via le site internet: www.afmps.be

Luxembourg:

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy Bâtiment de Biologie Moléculaire et de Biopathologie (BBB) CHRU de Nancy – Hôpitaux de Brabois Rue du Morvan 54511 Vandoeuvre Les Nancy Cedex Tél.: (+33) 3 83 65 60 85 / 87 Fax: (+33) 3 83 65 61 33 E-mail: crpv@chru-nancy.fr	ou	Direction de la Santé Division de la Pharmacie et des Médicaments Allée Marconi – Villa Louvigny L-2120 Luxembourg Tél.: (+352) 2478 5592 Fax: (+352) 2479 5615 E-mail: pharmacovigilance@ms.etat.lu
Lien pour le formulaire: http://www.sante.public.lu/fr/politique-sante/ministere-sante/direction-sante/div-pharmacie-medicaments/index.html		

4.9 Surdosage

Concernant un surdosage par mirtazapine seule, l'expérience actuelle indique que les symptômes sont généralement légers. Une dépression du système nerveux central s'accompagnant d'une désorientation et d'une sédation prolongée a été rapportée ainsi qu'une tachycardie et une légère hyper- ou hypotension. Cependant, en cas d'administration de posologies beaucoup plus élevées que la dose thérapeutique, des réactions plus sévères peuvent survenir (y compris des cas fatals), surtout en cas de surdosages mixtes.

Traiter les cas de surdosage de manière adéquate et symptomatique, avec un traitement de soutien des fonctions vitales. Envisager également l'administration de charbon activé ou la réalisation d'un lavage gastrique.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique: autres antidépresseurs
Code ATC : N06AX11

La mirtazapine est un α_2 -antagoniste présynaptique actif au niveau central, qui augmente la neurotransmission noradrénergique et sérotoninergique. L'augmentation de la neurotransmission sérotoninergique est spécifiquement régulée par les récepteurs 5-HT₁, car la mirtazapine bloque les récepteurs 5-HT₂ et 5-HT₃. On suppose 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.

L'activité antihistaminique H₁ de la mirtazapine est associée à ses propriétés sédatives. Elle n'exerce pratiquement aucune activité anticholinergique et aux doses thérapeutiques, elle n'exerce pratiquement aucun effet sur le système cardiovasculaire.

Population pédiatrique

Deux études randomisées, contrôlées par placebo et réalisées en double aveugle chez des enfants âgés de 7 à 18 ans ayant des épisodes dépressifs majeurs (n=259) en utilisant une dose variable durant les 4 premières semaines (15 à 45 mg de mirtazapine) puis une dose fixe (15, 30 ou 45 mg de mirtazapine) pendant 4 semaines supplémentaires, n'ont démontré aucune différence significative entre la mirtazapine et le placebo au niveau de tous les critères d'évaluation primaire et secondaires. Une prise de poids significative ($\geq 7\%$) a été observée chez 48,8% des sujets traités par mirtazapine contre 5,7% dans le 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

Après l'administration orale de Mirtazapine EG, la substance active mirtazapine est rapidement et bien absorbée (biodisponibilité $\approx 50\%$), avec une atteinte des concentrations plasmatiques maximales après environ deux heures. Le taux de liaison de la mirtazapine aux protéines plasmatiques est d'environ 85%. La demi-vie d'élimination moyenne est de 20 à 40 heures; des demi-vies plus longues, pouvant atteindre 65 heures, ont occasionnellement été rapportées et des demi-vies plus courtes ont été observées chez des hommes jeunes.

La demi-vie d'élimination est suffisante pour justifier une administration uni-quotidienne. L'état d'équilibre est atteint après 3 à 4 jours puis aucune accumulation supplémentaire ne se produit. La mirtazapine présente une pharmacocinétique linéaire dans l'intervalle des doses recommandées. La prise d'aliments n'a aucun effet sur la pharmacocinétique de la mirtazapine.

La mirtazapine est largement métabolisée et éliminée par voie urinaire et fécale en quelques jours.

Les principales voies de biotransformation sont une déméthylation et une oxydation, suivies d'une conjugaison. Des données *in vitro* issues de microsomes hépatiques humains indiquent 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 étant 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 diminuer en cas d'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, génotoxicité ou cancérogénèse, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme

Au cours d'études de toxicité sur les fonctions de reproduction réalisées chez le rat et le lapin, aucun effet tératogène n'a été observé. À une exposition systémique deux fois plus élevée que l'exposition thérapeutique maximale chez l'être humain, on a observé une augmentation des pertes en post-implantation, une réduction du poids de naissance des descendants et une diminution de leur durée de survie durant les trois premiers jours d'allaitement chez le rat.

Au cours d'une série de tests évaluant les mutations génétiques et les lésions au niveau des chromosomes et de l'ADN, la mirtazapine n'était pas génotoxique. Les tumeurs thyroïdiennes observées au cours d'une étude de carcinogénicité réalisée chez le rat, et les néoplasmes hépatocellulaires observés au cours d'une étude de carcinogénicité réalisée chez la souris, sont considérées comme étant spécifiques à l'espèce et ne résultant pas d'une réponse génotoxique associée à un traitement prolongé par des doses élevées de médicaments inducteurs des enzymes hépatiques.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Noyau du comprimé

lactose monohydraté
amidon de maïs
hydroxypropylcellulose
silice colloïdale anhydre
stéarate de magnésium

Pelliculage

Comprimé pelliculé de 15 mg:

hypromellose
dioxyde de titane (E171)
macrogol 8000
oxyde de fer jaune (E172)
jaune de quinoléine (E104)
jaune orangé S FCF (E110)

Comprimé pelliculé de 30 mg:

hypromellose
dioxyde de titane (E171)
macrogol 8000
oxyde de fer rouge (E172)
oxyde de fer jaune (E172)
oxyde de fer noir (E172)

Comprimé pelliculé de 45 mg:

hypromellose
dioxyde de titane (E171)
macrogol 8000

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de la lumière.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquette blanche/opaque en PVC-PVDC/Al

Conditionnements pour 15 mg, 30 mg et 45 mg: 10, 14, 20, 28, 30, 40, 48, 50, 60, 90, 98, 100, 110, 150, 200, 250, 300, 350, 500, 1000 comprimés.

Conditionnements en plaquettes de dose unitaire pour 15 mg, 30 mg et 45 mg: 10x 1, 14x 1, 20x 1, 28x 1, 30x 1, 40x 1, 48x 1, 50x 1, 60x 1, 90x 1, 98x 1, 100x 1, 110x 1, 150x 1, 200x 1, 250x 1, 300x 1, 350x 1, 500x 1, 1000x 1 comprimés.

Les conditionnements de plus de 100 comprimés sont destinés à un usage hospitalier.

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 MARCHÉ

EG (Eurogenerics) SA
Esplanade Heysel b22
1020 Bruxelles

8. NUMÉROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Mirtazapine EG 15 mg comprimés pelliculés:	BE268466
Mirtazapine EG 30 mg comprimés pelliculés:	BE268441
Mirtazapine EG 45 mg comprimés pelliculés:	BE268423

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

Date de première autorisation: 18/10/2004
Date de dernier renouvellement: 12/07/2011

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

01/2021