

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Mirtazapine Viatris 15mg comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé pelliculé contient 15 mg de mirtazapine.

Excipients à effet notoire :

Chaque comprimé contient 113,25 mg de lactose anhydre et 0,9 mg de lactose monohydraté.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé

Comprimé pelliculé normal convexe, de couleur jaune, portant « MR barre de cassure 15 » gravé sur une face et « G » sur l'autre face.

La barre de cassure n'est là que pour faciliter la prise du comprimé, elle ne le divise pas en doses égales.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

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 minimum 6 mois, afin de s'assurer qu'ils sont exempts de symptômes.

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

Sujets âgés

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

Population pédiatrique

La mirtazapine ne doit pas être utilisée chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans, son efficacité n'ayant pas été démontrée dans 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).

Patients souffrant d'insuffisance rénale

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

Patients souffrant d'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 de la mirtazapine à cette catégorie de patients, en particulier ceux atteints d'insuffisance hépatique sévère, dans la mesure où on n'a pas étudié de patients atteints d'insuffisance hépatique sévère (voir rubrique 4.4).

Mode d'administration

La mirtazapine a une demi-vie d'élimination de 20 à 40 heures ; dès lors, la mirtazapine convient pour une administration unique journalière. Elle doit se prendre de préférence sous la forme d'une dose unique le soir, avant le coucher.

La mirtazapine 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, avec un peu de liquide, et doivent être avalés sans être mâchés.

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

La mirtazapine ne doit pas être utilisée dans le traitement d'enfants et d'adolescents de moins de 18 ans.

Les comportements suicidaires (tentatives de suicide et idées suicidaires) et les cas d'hostilité (essentiellement agressivité, comportement oppositionnel et colère) ont été plus fréquemment observés 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 chez les enfants et les adolescents concernant la croissance, la maturation et le développement cognitif et comportemental.

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 manière rapprochée pendant 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. Les patients (et les personnes s'occupant des patients) doivent être informés de la nécessité de contrôler l'apparition éventuelle de toute dégradation clinique, de comportement ou d'idées suicidaires ou de modifications inhabituelles du comportement, et de la nécessité de consulter un médecin immédiatement si ces symptômes se manifestent.

En ce qui concerne le risque de suicide, en particulier en début de traitement, il ne faut donner aux patients qu'une quantité limitée de mirtazapine dans le cadre d'une bonne prise en charge du patient, afin de réduire le 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, la mirtazapine doit être introduite avec prudence chez les patients présentant des antécédents de crises épileptiques. Le traitement doit être arrêté chez tout patient qui développe des crises, ou lorsqu'on observe une augmentation de la fréquence des crises.

- 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 réduite 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 sévère (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 : 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'accentuer.
- lors du traitement de la phase dépressive d'un trouble bipolaire, cette phase dépressive peut se convertir en phase maniaque. Les patients ayant des antécédents de manie / d'hypomanie doivent être surveillés de près. La mirtazapine doit être arrêtée chez tout patient qui entre en phase maniaque.
- bien que la mirtazapine 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 la mirtazapine compte tenu de sa très faible activité anticholinergique).
- Akathisie / agitation psychomotrice : l'utilisation d'antidépresseurs a été associée au développement d'une akathisie, 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.
- Allongement de l'intervalle QT : des cas d'allongement de l'intervalle QT, de torsades de pointes, de tachycardie ventriculaire et de mort subite ont été signalés durant l'utilisation de mirtazapine après sa mise sur le marché. La majorité des notifications sont survenues en association avec un surdosage ou chez des patients présentant d'autres facteurs de risque d'allongement de l'intervalle QT, y compris l'utilisation concomitante de médicaments allongeant l'intervalle QTc (voir rubrique 4.5 et rubrique 4.9). La prudence est de rigueur lors de la prescription de mirtazapine à des patients qui ont une maladie cardiovasculaire connue ou des antécédents familiaux d'allongement de l'intervalle QT, ainsi qu'en cas d'utilisation concomitante d'autres médicaments suspectés d'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. Il ressort de l'expérience acquise après la mise sur le marché révèle qu'un syndrome sérotoninergique se produit très rarement chez les patients traités par mirtazapine administrée seule (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.

Sujets âgés

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

Lactose

Ce médicament contient du lactose. 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) ne doivent pas prendre ce médicament.

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

Interactions pharmacodynamiques

La mirtazapine ne doit pas être administrée en même temps que des IMAO ni au cours des deux semaines suivant l'arrêt d'un traitement par un 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). La prudence est conseillée et une surveillance clinique plus 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 dépressur 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.

À 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'allongement de l'intervalle QT et/ou d'arythmies ventriculaires (p.ex. torsades de pointes) peut être augmenté par l'utilisation concomitante de médicaments allongeant l'intervalle QTc (p.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 significatifs sur un traitement concomitant par mirtazapine avec la paroxétine, l'amitriptyline, la rispéridone ou le lithium.

Population pédiatrique

Les études d'interaction n'ont été réalisées que chez l'adulte.

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 (HPPN). Bien qu'aucune étude n'ait évalué l'association de l'HPPN au traitement par mirtazapine, ce risque potentiel ne peut être exclu si l'on tient compte du mécanisme d'action apparenté (augmentation des concentrations de la sérotonine).

Il convient donc d'être prudent au moment de la prescription aux femmes enceintes. Si la mirtazapine est utilisée 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 des 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 doit être prise en tenant compte des bénéfices de l'allaitement pour l'enfant et du bénéfice du traitement par mirtazapine pour la femme.

Fertilité

Les études non cliniques concernant la toxicité de la reproduction, effectuées chez l'animal, n'ont pas mis en évidence d'effet sur la fertilité.

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 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 un certain nombre de symptômes associés à la maladie elle-même. C'est pourquoi il est parfois difficile de déterminer les symptômes qui résultent de la maladie proprement dite et ceux qui résultent du traitement par mirtazapine.

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 (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 comportant une durée de traitement prévue allant jusqu'à 12 semaines, portant sur 1501 patients (134 années-personnes) recevant des doses de mirtazapine allant jusqu'à 60 mg et sur 850 patients (79 années-personnes) recevant 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 la mirtazapine

Classe de systèmes d'organes	Très fréquents (≥ 1/10)	Fréquents (≥ 1/100 à < 1/10)	Peu fréquents (≥ 1/1 000 à < 1/100)	Rares (≥ 1/10 000, < 1/1 000)	Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)
Affections hématologiques et du système lymphatique					<ul style="list-style-type: none"> Dépression médullaire (granulocytopenie, agranulocytose, anémie aplastique, thrombocytopenie) Éosinophilie
Affections endocriniennes					<ul style="list-style-type: none"> Sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique Hyperprolactinémie (et les symptômes associés de galactorrhée et de gynécomastie)
Troubles du métabolisme et de la nutrition	<ul style="list-style-type: none"> Augmentation du poids¹ Augmentation de l'appétit¹ 				<ul style="list-style-type: none"> Hyponatrémie
Affections psychiatriques		<ul style="list-style-type: none"> Rêves anormaux Confusion Anxiété^{2,5} Insomnie^{3,5} 	<ul style="list-style-type: none"> Cauchemars² Manie Agitation² Hallucinations Agitation psychomotrice (y compris acathisie, hyperkinésie) 	<ul style="list-style-type: none"> Agressivité 	<ul style="list-style-type: none"> Idéation suicidaire⁶ Comportement suicidaire⁶
Affections du système nerveux	<ul style="list-style-type: none"> Somnolence^{1,4} Sédation^{1,4} Céphalées² 	<ul style="list-style-type: none"> Léthargie¹ Étourdissements Tremblement Amnésie⁷ 	<ul style="list-style-type: none"> Paresthésie² Jambes sans repos Syncope 	<ul style="list-style-type: none"> Myoclonies 	<ul style="list-style-type: none"> Convulsions (crises épileptiques) Syndrome sérotoninergique Paresthésie orale Dysarthrie
Affections vasculaires		<ul style="list-style-type: none"> Hypotension orthostatique 	<ul style="list-style-type: none"> Hypotension² 		
Affections gastro-intestinales	<ul style="list-style-type: none"> Sécheresse buccale 	<ul style="list-style-type: none"> Nausées³ Diarrhée² Vomissements² Constipation¹ 	<ul style="list-style-type: none"> Hypoesthésie orale 	<ul style="list-style-type: none"> Pancréatite 	<ul style="list-style-type: none"> Œdème buccal Salivation augmentée
Affections hépatobiliaires				<ul style="list-style-type: none"> Augmentations des activités des transaminases sériques 	
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		<ul style="list-style-type: none"> Exanthème² 			<ul style="list-style-type: none"> 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		<ul style="list-style-type: none"> • Arthralgie • Myalgie • Douleurs dans le dos¹ 			• Rhabdomyolyse
Affections du rein et des voies urinaires					• Rétention urinaire
Affections des organes de reproduction et du sein					• Priapisme
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		<ul style="list-style-type: none"> • Œdème périphérique¹ • Fatigue 			<ul style="list-style-type: none"> • Somnambulisme • Œdème généralisé • Œdème localisé
Investigations					• Élévation de la créatinine kinase

1. Dans les études cliniques, ces événements se sont produits statistiquement significativement plus souvent pendant le traitement par mirtazapine qu'avec le placebo.
2. Dans les études cliniques, ces événements se sont produits statistiquement significativement plus souvent pendant le traitement par placebo qu'avec la mirtazapine, mais pas statistiquement significativement plus souvent.
3. Dans les études cliniques, ces événements se sont produits statistiquement significativement plus souvent pendant le traitement par placebo qu'avec la 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'idéation suicidaire et des 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 observés fréquemment dans les essais cliniques chez des enfants : gain de poids, urticaire et hypertriglycémie (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 :

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé

Division Vigilance

Boîte Postale 97

1000 Bruxelles

Madou

Site internet : www.notifieruneffetindesirable.be

e-mail : adr@afmps.be

4.9 Surdosage

L'expérience actuelle du surdosage avec la 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, tachycardie et 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. Des cas d'allongement de l'intervalle QT et de torsades de pointes ont également été signalés dans ces situations.

Les cas de surdosage doivent recevoir un traitement symptomatique approprié et les fonctions vitales doivent être soutenues. Une surveillance ECG doit être mise en place. On peut aussi envisager d'administrer du charbon activé ou de procéder à un lavage gastrique.

Population pédiatrique

Les actions décrites pour les adultes doivent être appliquées en cas de surdosage chez un enfant ou un adolescent.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : antidépresseurs, autres antidépresseurs, code ATC : NO6AX11

Mécanisme d'action/effets pharmacodynamiques

La mirtazapine est un antagoniste des récepteurs α_2 présynaptiques, 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 clinique

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 (p.ex. hypotension orthostatique) sur le système cardiovasculaire. L'effet de la mirtazapine sur l'intervalle QTc a été évalué dans un essai clinique randomisé et contrôlé versus placebo et moxifloxacine, impliquant 54 volontaires sains utilisant une dose régulière de 45 mg et une dose supra-thérapeutique de 75 mg. Le modélisation linéaire e-max a suggéré que l'allongement des intervalles QTc est resté inférieur au seuil fixé pour une prolongation cliniquement significative (voir rubrique 4.4).

Population pédiatrique

Deux études randomisées en double aveugle contre placebo menées chez des enfants âgés entre 7 et 18 ans, atteints de trouble dépressif majeur (n = 259), utilisant une dose flexible pendant les 4 premières semaines (15 à 45 mg de mirtazapine) suivie d'une dose fixe (15, 30 ou 45 mg de mirtazapine) pendant 4 semaines supplémentaires, n'ont pu mettre en évidence de différences significatives entre la mirtazapine et le placebo en ce qui concerne le critère

d'évaluation principal et tous les critères d'évaluation secondaires. Un gain de poids significatif ($\geq 7\%$) a été observé chez 48,8% des sujets traités par mirtazapine contre 5,7% de ceux du bras placebo. On a également fréquemment observé une urticaire (11,8% contre 6,8%) et une hypertriglycéridémie (2,9% contre 0%).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Après administration orale de mirtazapine, la substance active, la mirtazapine, est rapidement et bien absorbée (biodisponibilité d'environ 50%), atteignant des pics plasmatiques après environ 2 heures.

La prise d'aliments n'a pas d'influence sur la pharmacocinétique de la mirtazapine.

Distribution

La 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 prise unique journalière. Un état d'équilibre est atteint après 3 à 4 jours, après quoi il n'y a plus d'accumulation supplémentaire.

Linéarité/non-linéarité

La mirtazapine présente une pharmacocinétique linéaire dans les limites de doses recommandées.

Autres populations particulières

La clairance de la mirtazapine peut diminuer du fait d'une altération de la fonction 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, cancérogenèse, et des fonctions de reproduction et le développement n'ont pas révélé de 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. Lorsque l'exposition systémique était doublée par rapport à l'exposition thérapeutique humaine maximale, 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 considérées 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

Noyau du comprimé

Lactose anhydre
Amidon de maïs
Silice colloïdale anhydre
Hydroxypropylcellulose à faible substitution
Stéarate de magnésium

Enrobage

Dioxyde de titane (E171)
Lactose monohydraté
Macrogol 4000
Hypromellose
Oxyde de fer jaune (E172)
Jaune de quinoléine (E104)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

À conserver dans l'emballage extérieur d'origine.

Plaquettes:

Conserver les plaquettes dans la boîte extérieure

Piluliers

Conserver le pilulier soigneusement fermé.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquette en PVC enrobé de PVdC transparent avec opercule en aluminium ou pilulier en polypropylène opaque avec bouchons en polyéthylène opaque avec remplisseur de vide en polyéthylène facultatif.

Boîtes contenant 10, 14, 20, 28, 30, 50, 100, 250 ou 500 comprimés pelliculés

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Les tailles d'emballage contenant plus de 100 comprimés pelliculés sont destinées à l'usage hospitalier.

6.6 Instructions pour l'utilisation et la manipulation

Pas d'exigences particulières.

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

Viatrix GX
Terhulpsessesteenweg 6A
B-1560 Hoeilaart

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

BE266147 (plaquette), BE266165 (pilulier)

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

Date de première autorisation : 04/10/2004

Date de renouvellement de l'autorisation : 28/09/2011

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

03/2023

Date d'approbation du texte : 04/2023