ANSM - Mis à jour le : 17/08/2021

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

MIRTAZAPINE TEVA 15 mg, comprimé pelliculé

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Mirtazapine..... 15 mg

Pour un comprimé pelliculé.

Excipient à effet notoire : chaque comprimé contient 107,7 mg de lactose.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

Les comprimés de MIRTAZAPINE TEVA 15 mg sont jaunes et ronds. L'une des faces du comprimé comporte une barre de confort, avec de part et d'autre de cette ligne l'inscription « 9 » et le chiffre « 3 ». L'autre face du comprimé comporte le nombre « 7206 ». La barre de confort n'est pas destinée à briser le comprimé.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

MIRTAZAPINE TEVA est indiquée chez les adultes dans le traitement des épisodes dépressifs majeurs.

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

Adultes

La dose efficace journalière est habituellement comprise entre 15 et 45 mg ; la dose de départ est de 15 ou 30 mg.

En général, les effets de la mirtazapine commencent à apparaître après 1 à 2 semaines de traitement. Un traitement à posologie adaptée devrait en théorie conduire à une réponse positive en 2 à 4 semaines. Si la réponse est insuffisante, la posologie pourra être augmentée jusqu'à la dose maximale. Si aucune réponse n'est constatée au cours des 2 à 4 semaines suivantes, le traitement devra être arrêté.

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

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

Sujets âgés

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

Insuffisance rénale

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

Insuffisance hépatique

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

La mirtazapine est déconseillée chez l'enfant et l'adolescent de moins de 18 ans tant que l'efficacité n'a pas été démontrée par deux études cliniques à court terme (voir rubrique 5.1) ainsi que pour des raisons de sécurité (voir rubriques 4.4, 4.8 et 5.1).

Mode d'administration

La demi-vie d'élimination de la mirtazapine étant de 20 à 40 heures, la mirtazapine peut être administrée en une prise quotidienne unique, de préférence en une prise unique le soir au coucher.

La mirtazapine peut également être administrée en deux prises (une le matin et une au coucher, la dose la plus importante devant être prise au coucher).

Les comprimés doivent être pris par voie orale, avec du liquide, et 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.

- Association de la 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

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

Suicide/idées suicidaires ou aggravation clinique

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

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

Une surveillance étroite des patients, et en particulier de ceux à haut risque, devra accompagner le traitement médicamenteux, particulièrement le début du traitement et lors des changements de dose. Les patients et leur entourage devront être avertis de la nécessité de surveiller la survenue d'une aggravation clinique, l'apparition d'idées de comportements suicidaires et tout changement anormal du comportement et de prendre immédiatement un avis médical si ces symptômes survenaient.

Au vu du risque suicidaire, notamment en début de traitement, seule la quantité minimale de comprimés pelliculés de MIRTAZAPINE TEVA permettant une bonne prise en charge du patient devra être donnée à celui-ci afin de réduire le risque de surdosage.

Aplasie médullaire

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

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 polymorphe, 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, MIRTAZAPINE TEVA doit être arrêté immédiatement.

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

Ictère

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

Cas nécessitant une surveillance

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

- une épilepsie ou un syndrome cérébral organique : bien que l'expérience clinique montre que les crises épileptiques sont rares au cours d'un traitement par la mirtazapine, la mirtazapine doit être, comme les autres antidépresseurs, introduite avec prudence chez les patients présentant des antécédents de convulsions. Le traitement devra être arrêté chez tout patient développant des crises épileptiques, ou présentant une augmentation de la fréquence des crises.

- une insuffisance hépatique : après administration d'une dose orale unique de 15 mg de mirtazapine, la clairance de la mirtazapine a diminué d'environ 35 % chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée, comparativement aux sujets dont la fonction hépatique était normale. La concentration plasmatique moyenne de mirtazapine a augmenté d'environ 55 %.

- une insuffisance rénale : après administration d'une dose orale unique de 15 mg de mirtazapine chez des patients atteints d'insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine 40 ml/min) et sévère (clairance de la créatinine ? 10 ml/min), la clairance de la mirtazapine a diminué respectivement d'environ 30 % et 50 %, comparativement aux sujets sains. Les concentrations plasmatiques moyennes de mirtazapine ont respectivement augmenté d'environ 55 % et 115 %. Aucune différence significative n'est apparue entre les patients atteints d'insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine 80 ml/min) et le groupe témoin.

- une pathologie cardiaque, comme des troubles de la conduction, une angine de poitrine ou un infarctus du myocarde récent : les précautions habituelles doivent être prises et les traitements concomitants administrés avec prudence.

- une pression artérielle basse.

- un diabète : chez les patients diabétiques, les antidépresseurs peuvent altérer l'équilibre glycémique. Une adaptation de la posologie d'insuline et/ou d'hypoglycémiant oral peut s'avérer nécessaire et une surveillance étroite est recommandée.

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

- Une aggravation des symptômes psychotiques peut survenir en cas d'administration d'antidépresseurs à des patients atteints de schizophrénie ou d'autres troubles psychotiques ; les pensées paranoïdes peuvent être majorées.

- En cas de traitement de la phase dépressive d'un trouble bipolaire, un passage à une phase maniaque est possible. Les patients ayant des antécédents de manie/hypomanie doivent être étroitement surveillés. La mirtazapine doit être arrêtée chez tout patient entrant dans une phase maniaque.

- Bien que la mirtazapine n'entraîne pas de dépendance, l'expérience depuis la commercialisation montre que l'arrêt brutal d'un traitement prolongé peut parfois entraîner des symptômes de sevrage. La plupart des réactions de sevrage sont modérées et spontanément réversibles. Parmi les divers symptômes de sevrage rapportés, les plus

fréquents sont : sensations vertigineuses, agitation, anxiété, céphalées et nausées. Bien que ces symptômes aient été rapportés comme étant des symptômes de sevrage, il est à noter qu'ils peuvent être dus à la pathologie sous-jacente. Comme précisé en rubrique 4.2, il est recommandé d'arrêter progressivement le traitement par la mirtazapine.

- Des précautions doivent être prises chez les patients présentant des troubles de la miction tels qu'une hypertrophie prostatique et chez les patients présentant un glaucome aigu à angle fermé ou une augmentation de la pression intraoculaire (bien qu'il y ait peu de risque avec la mirtazapine du fait de sa très faible activité anticholinergique).

- Akathisie/agitation psychomotrice : l'utilisation d'antidépresseurs a été associée avec le développement d'une akathisie, caractérisée par une agitation jugée désagréable ou pénible et un besoin de bouger souvent accompagné d'une incapacité à rester assis ou debout sans bouger. Ces symptômes apparaissent le plus souvent au cours des premières semaines de traitement. Une augmentation de dose peut être préjudiciable chez les patients développant ces symptômes.

- Des cas d'allongement de l'intervalle QT, de torsades de pointe, de tachycardie ventriculaire et de mort subite ont été rapportés depuis la commercialisation de la mirtazapine. La majorité des cas est survenue dans un contexte de 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 rubriques 4.5 et 4.9). La prudence est recommandée lorsque MIRTAZAPINE TEVA est prescrit chez des patients atteints d'une maladie cardiovasculaire connue ou ayant des antécédents familiaux d'allongement de l'intervalle QT ainsi qu'en association avec d'autres médicaments susceptibles d'allonger l'intervalle QTc.

Hyponatrémie

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

Syndrome sérotoninergique

Interaction avec des substances à activité sérotoninergique : un syndrome sérotoninergique peut survenir lorsque des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) sont administrés en association avec d'autres médicaments sérotoninergiques (voir rubrique 4.5).

Les symptômes du syndrome sérotoninergique peuvent être à type de : hyperthermie, rigidité, myoclonies, instabilité du système nerveux autonome, avec possibilité de fluctuations rapides des constantes vitales, modifications de l'état mental incluant confusion, irritabilité et agitation extrême allant jusqu'au délire et au coma. Lorsque ces substances à activité sérotoninergique sont associées à la mirtazapine, des précautions doivent être prises et les patients doivent être cliniquement étroitement surveillés. Le traitement par la mirtazapine doit être arrêté en cas de survenue de ces symptômes et un traitement symptomatique de soutien initié. D'après l'expérience depuis la commercialisation, la survenue d'un syndrome sérotoninergique est très rare chez les patients traités par la mirtazapine seule (voir rubrique 4.8).

Sujets âgés

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

Excipient

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

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

- La mirtazapine peut augmenter les propriétés sédatives des benzodiazépines et des autres sédatifs (notamment la plupart des antipsychotiques, les antihistaminiques H_1 et les opiacés). La prudence s'impose lorsque ces médicaments sont prescrits conjointement à la mirtazapine.

- La mirtazapine peut augmenter les effets dépresseurs du SNC de l'alcool. Il faut donc conseiller aux patients d'éviter la prise de boissons alcoolisées pendant le traitement par mirtazapine.

- La mirtazapine administrée à raison de 30 mg par jour a entraîné une augmentation faible mais statistiquement significative du rapport international normalisé (INR) chez les patients traités par la warfarine. Etant donné qu'avec des doses plus élevées de mirtazapine un effet plus prononcé ne peut pas être exclu, il est recommandé de surveiller l'INR en cas de traitement concomitant par la warfarine et la mirtazapine.

- Le risque d'allongement de l'intervalle QT et/ou d'arythmie ventriculaire (par exemple torsades de pointe) peut être accru en cas d'utilisation concomitante avec des médicaments allongeant l'intervalle QTc (par exemple certains antipsychotiques et antibiotiques).

Interactions pharmacocinétiques

- La carbamazépine et la phénytoïne, inducteurs du CYP3A4, ont entraîné un quasi-doublement de la clairance de la mirtazapine, ainsi qu'une diminution des concentrations plasmatiques moyennes de mirtazapine de respectivement 60 % et 45 %. Quand la carbamazépine ou tout autre inducteur du métabolisme hépatique (comme la rifampicine) est ajouté au traitement par la mirtazapine, il peut être nécessaire d'augmenter la dose de mirtazapine. Si le traitement par un tel médicament est arrêté, il peut s'avérer nécessaire de diminuer la dose de mirtazapine.

- La co-administration de kétoconazole, inhibiteur puissant du CYP3A4, a entraîné une augmentation du pic de concentration plasmatique et de l'ASC de la mirtazapine de respectivement environ 40 % et 50 %.

- Lorsque la cimétidine (faible inhibiteur du CYP1A2, CYP2D6 et CYP3A4) est administrée avec la mirtazapine, les concentrations plasmatiques moyennes de mirtazapine peuvent être augmentées de plus de 50 %. Des précautions doivent être prises et on peut être amené à réduire la dose lors de l'administration concomitante de mirtazapine avec les inhibiteurs puissants du CYP3A4, les inhibiteurs de protéase du VIH, les antifongiques azolés, l'érythromycine, la cimétidine ou la néfazodone.

- Les études d'interactions n'ont mis en évidence aucun effet pharmacocinétique pertinent sur les traitements associant la mirtazapine à la paroxétine, l'amitriptyline, la rispéridone ou le lithium.

Population pédiatrique

Les études d'interactions médicamenteuses ont été seulement réalisées chez l'adulte.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

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

Les données épidémiologiques ont montrés que l'utilisation de ISRS pendant la grossesse, particulièrement en fin de grossesse peut augmenter le risque d'hypertension pulmonaire persistante chez le nouveau-né (HPPN). Bien qu'aucune étude n'ait été menée sur l'association de l'HPPN et le traitement à la mirtazapine, ce risque potentiel ne peut pas être exclu en prenant en compte le mécanisme d'action lié (l'augmentation de la concentration en sérotonine).

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

Allaitement

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

Fertilité

Des études non cliniques de toxicité sur la reproduction menées chez l'animal n'ont pas montré 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 en début de traitement). Les patients devront, le cas échéant, systématiquement éviter d'effectuer des tâches potentiellement dangereuses qui nécessitent de la vigilance et une bonne concentration, comme conduire un véhicule motorisé ou utiliser une machine.

4.8. Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

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

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

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).

Tous les essais randomisés *versus* placebo menés chez des patients (y compris dans des indications autres que l'épisode dépressif majeur) ont évalué les effets indésirables de la mirtazapine. La méta-analyse a étudié 20 essais portant sur une durée prévue de traitement allant jusqu'à 12 semaines et incluant 1 501 patients (134 années-patients) recevant des doses de mirtazapine allant jusqu'à 60 mg, et 850 patients (79 années-patients) recevant un placebo. Les phases d'extension de ces essais ont été exclues de l'analyse afin d'assurer la comparabilité avec le traitement par placebo.

Tableau répertoriant les effets indésirables

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

Tableau 1. Effets indésirables de la mirtazapine

Classe de systèmes d'organes	Très fréquent (?1/10)	Fréquent (?1/100, 1/10)	Peu fréquent (?1/1000, 1/100)	Rare (?1/10000, 1/1000)	Fréquence indéterminée (ne peut pas être estimée à partir des données disponibles)
Affections hématologiques et du système lymphatique					Aplasie médullaire (granulocytopénie, agranulocytose, anémie arégénérative, thrombocytopénie) Eosinophilie
Affections endocriniennes					Sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique Hyperprolactinémie (et les symptômes associés galactorrhée et gynécomastie)
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Augmentation de l'appétit[1] Prise de poids[1]				Hyponatrémie
Affections psychiatriques		Rêves anormaux Confusion Anxiété[2, 5] Insomnie[3, 5]	Cauchemars[2] Accès maniaques Agitation[2] Hallucinations Agitation psychomotrice (dont akathisie, hyperkinésie)	Agressivité	Idées suicidaires[6] Comportement suicidaire[6] Somnambulisme
Affections du système nerveux	Somnolence[1,4] Sédation[1,4] Céphalées[2]	Léthargie[1] Sensations vertigineuses Tremblements Amnésie*	Paresthésies[2] Syndrome des jambes sans repos Syncope	Myoclonies	Convulsions (crises) Syndrome sérotoninergique Paresthésies orales Dysarthrie

Classe de systèmes d'organes	Très fréquent (?1/10)	Fréquent (?1/100, 1/10)	Peu fréquent (?1/1000, 1/100)	Rare (?1/10000, 1/1000)	Fréquence indéterminée (ne peut pas être estimée à partir des données disponibles)
Affections vasculaires		Hypotension orthostatique	Hypotension[2]		
Affections gastro-intestinales	Sécheresse de la bouche	Nausées[3] Diarrhée[2] Vomissements[2] Constipation	Hypoesthésie orale	Pancréatite	Œdème de la sphère buccale Augmentation de la salivation
Affections hépatobiliaires				Elévation des transaminases sériques Jaunisse	
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Exanthème[2]			Syndrome de Stevens-Johnson Dermatite bulleuse Erythème polymorphe Syndrome de Lyell Syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS)
Affections musculo-squelettiques et systémiques		Arthralgies Myalgies Rachialgies[1]			Rhabdomyolyse
Affections du rein et des voies urinaires					Rétention d'urine

Classe de systèmes d'organes	Très fréquent (?1/10)	Fréquent (?1/100, 1/10)	Peu fréquent (?1/1000, 1/100)	Rare (?1/10000, 1/1000)	Fréquence indéterminée (ne peut pas être estimée à partir des données disponibles)
Affections des organes de reproduction et du sein					Priapisme
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		Œdème périphérique[1] Fatigue			Œdème généralisé Œdème localisé
Investigations					Augmentation de la créatinine kinase

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

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

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

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

[5] Au cours d'un traitement par antidépresseur en général, une anxiété et une insomnie (qui peuvent être des symptômes de la dépression) peuvent apparaître ou s'aggraver. Cela a par ailleurs été rapporté au cours d'un traitement par mirtazapine.

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

7Dans la majorité des cas, les patients se sont rétablis après l'arrêt du médicament.

Description de certains effets indésirables

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

Population pédiatrique

Les effets indésirables suivants ont été fréquemment observés lors d'études cliniques réalisées sur 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 le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : www.signalement-sante.gouv.fr.

4.9. Surdosage

L'expérience actuelle sur le surdosage avec la mirtazapine seule indique que les symptômes sont en général modérés. Une dépression du système nerveux central, avec désorientation et sédation prolongée, a été rapportée, ainsi qu'une tachycardie et une hyper ou hypotension modérée. Cependant, une issue plus sévère (y compris fatale) est possible, à des doses nettement supérieures aux doses thérapeutiques, en particulier en cas de polyintoxication. Dans ces cas, un allongement de l'intervalle QT et des torsades de pointe ont également été rapportés.

En cas de surdosage, un traitement symptomatique approprié et un traitement assurant le maintien des fonctions vitales devront être instaurés. Un contrôle de l'électrocardiogramme (ECG) devra être effectué. L'utilisation de charbon activé ou un lavage gastrique doivent également être envisagés.

Population pédiatrique

Des mesures appropriées telles que décrites chez l'adulte doivent être entreprises en cas de surdosage chez l'enfant.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Groupe pharmacothérapeutique : Autres antidépresseurs, Code ATC : N06AX11.

Mécanisme d'action

La mirtazapine est un antagoniste α_2 présynaptique d'action centrale qui augmente la neurotransmission noradrénergique et sérotoninergique centrale.

Effets pharmacodynamiques

La stimulation de la neurotransmission sérotoninergique est spécifiquement médiée par les récepteurs 5-HT_1, les récepteurs 5-HT_2 et 5-HT_3 étant bloqués par la mirtazapine. Les deux énantiomères de la mirtazapine semblent intervenir dans l'activité antidépressive, l'énantiomère S (+) en bloquant les récepteurs α_2 et 5-HT_2 et l'énantiomère R (–) en bloquant les récepteurs 5-HT_3.

Efficacité et sécurité clinique

L'activité antagoniste de la mirtazapine sur les récepteurs H_1 de l'histamine est associée à ses propriétés sédatives. La mirtazapine n'a pratiquement aucune activité anticholinergique et, aux doses thérapeutiques, a seulement des effets limités (par exemple 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 normale de 45 mg et une dose supra-thérapeutique de 75 mg. La modélisation linéaire e-max a suggéré que l'allongement des intervalles QTc est resté inférieur au seuil fixé pour un allongement cliniquement significatif (voir rubrique 4.4).

Population pédiatrique

Deux études cliniques randomisées, en double aveugle, contrôlées *versus* placebo chez des enfants âgés de 7 à 18 ans avec des troubles dépressifs majeurs (n = 259) prenant une dose flexible pendant les 4 premières semaines (15-45 mg de mirtazapine) suivies par une dose fixe (15, 30 ou 45 mg de mirtazapine) pendant encore 4 semaines n'ont pas démontré de différences significatives entre la mirtazapine et le placebo sur le critère de jugement principal et tous les critères de jugement secondaires. Une prise de poids significative (? 7 %) a été observée pour 48,8 % des sujets traités par la mirtazapine contre 5,7 % pour ceux traités par le placebo. Urticaire (11,8 % vs 6,8 %) et hypertriglycéridémie (2,9 % vs 0 %) ont été fréquemment observées.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Après administration orale, la mirtazapine, substance active, est rapidement et bien absorbée (biodisponibilité ≈ 50 %), le pic de concentration plasmatique étant atteint en 2 heures environ. La prise de nourriture 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. Les données *in vitro* provenant de l'étude des microsomes hépatiques humains montrent que les enzymes CYP2D6 et CYP1A2 du cytochrome P450 sont impliqués dans la formation du métabolite 8-hydroxylé, tandis que le CYP3A4 est considéré comme responsable de la formation des métabolites N-déméthylé et N-oxydé. Le métabolite déméthylé est pharmacologiquement actif et semble avoir le même profil pharmacocinétique que la substance mère.

Élimination

La mirtazapine est largement métabolisée et éliminée dans les urines et les fèces en quelques jours.

La demi-vie d'élimination moyenne est comprise entre 20 et 40 heures ; des demi-vies plus longues, pouvant atteindre 65 heures, ont parfois été observées et des demi-vies plus brèves ont été constatées chez des hommes jeunes. La demi-vie d'élimination est suffisante pour justifier une prise quotidienne unique. L'état d'équilibre est atteint en 3 à 4 jours, après quoi le produit ne s'accumule plus.

Linéarité/non-linéarité

La mirtazapine présente une pharmacocinétique linéaire dans la fourchette des doses recommandées.

Populations particulières

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

5.3. Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, génotoxicité, carcinogenèse et des fonctions de reproduction et du développement n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

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

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

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Noyau

Lactose monohydraté, amidon de maïs, povidone K-30, silice colloïdale anhydre, stéarate de magnésium.

Pelliculage

Hypromellose, dioxyde de titane (E171), macrogol 400, macrogol 6000, oxyde de fer jaune (E172).

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

2 ans.

6.4. Précautions particulières de conservation

Pas de précautions particulières de conservation.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 70 ou 100 comprimés pelliculés sous plaquettes transparentes ou blanches opaques (PVC/PVdC/Aluminium).
Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d’élimination et de manipulation

Pas d’exigences particulières.

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

TEVA SANTE
100-110, ESPLANADE DU GENERAL DE GAULLE
92931 PARIS LA DEFENSE CEDEX

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

- 34009 369 463 5 4 : 14 comprimés sous plaquettes (PVC/PVDC/Aluminium).
- 34009 347 103 6 0 : 20 comprimés sous plaquettes (PVC/PVDC/Aluminium).
- 34009 369 461 1 5 : 28 comprimés sous plaquettes (PVC/PVDC/Aluminium).
- 34009 369 465 8 3 : 30 comprimés sous plaquettes (PVC/PVDC/Aluminium).
- 34009 347 104 2 1 : 50 comprimés sous plaquettes (PVC/PVDC/Aluminium).
- 34009 567 091 7 5 : 56 comprimés sous plaquettes (PVC/PVDC/Aluminium).
- 34009 570 310 8 4 : 60 comprimés sous plaquettes (PVC/PVDC/Aluminium).
- 34009 567 092 3 6 : 70 comprimés sous plaquettes (PVC/PVDC/Aluminium).
- 34009 567 094 6 5 : 100 comprimés sous plaquettes (PVC/PVDC/Aluminium).

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

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I