

## MONOGRAPHIE DE PRODUIT

### <sup>Pr</sup>**GD-mirtazapine OD\***

(comprimés fondants de mirtazapine dosés à 15, à 30 et à 45 mg)

Antidépresseur

GenMed, division de Pfizer Canada inc.  
17300, autoroute Transcanadienne  
Kirkland (Québec) H9J 2M5

\*GD est une marque de commerce de Pfizer Canada inc.  
GenMed, division de Pfizer Canada inc., licencié  
© Pfizer Canada inc., 2012

Numéro de contrôle : 153710

Date de révision :  
le 29 mars 2012

## Table des matières

<b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ .....</b>	<b>3</b>
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT .....	3
INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE .....	3
CONTRE-INDICATIONS.....	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.....	4
EFFETS INDÉSIRABLES .....	10
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES .....	15
POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION .....	18
SURDOSAGE.....	20
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE .....	21
STABILITÉ ET CONSERVATION.....	24
DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION .....	24
PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT .....	24
<b>PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES .....</b>	<b>24</b>
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES.....	25
ESSAIS CLINIQUES .....	26
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE .....	27
TOXICOLOGIE.....	30
BIBLIOGRAPHIE .....	34
<b>PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR.....</b>	<b>36</b>

**PrGD-mirtazapine OD**  
**(comprimés fondants de mirtazapine dosés à 15, à 30 et à 45 mg)**

**PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ**

**RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT**

<b>Voie d'administration</b>	<b>Présentation et teneur</b>	<b>Excipients d'importance clinique</b>
Orale	Comprimés fondants dosés à 15, à 30 et à 45 mg	Aspartame <i>Voir <b>PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT</b> pour connaître la liste complète des ingrédients.</i>

**INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE**

**Adultes**

**GD-mirtazapine OD** (comprimés fondants de mirtazapine) est indiqué pour le soulagement des symptômes de la dépression.

**Utilisation prolongée des comprimés fondants de mirtazapine**

Un essai contrôlé par placebo a démontré l'efficacité des comprimés fondants de mirtazapine à maintenir une réponse pendant un maximum de 40 semaines, après 8 à 12 semaines du traitement initial ouvert, chez des patients atteints de trouble dépressif majeur. Néanmoins, le médecin qui choisit de prescrire GD-mirtazapine OD durant une période prolongée devrait périodiquement évaluer la réponse à long terme chez son patient.

**Personnes âgées (> 65 ans)**

Les données issues des essais cliniques et de l'expérience donnent à penser que l'utilisation de ce médicament chez des personnes âgées pourrait être associée à des différences en matière d'innocuité ou d'efficacité. Le lecteur trouvera de plus amples détails dans les sections appropriées (*voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Système nerveux – Somnolence; Populations particulières – Personnes âgées [ > 65 ans]; POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION et MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE – Populations particulières et états pathologiques – Personnes âgées***).

**Enfants (< 18 ans)**

L'emploi de GD-mirtazapine OD n'est pas indiqué chez les patients de moins de 18 ans (*voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – LIEN POSSIBLE AVEC DES MODIFICATIONS DU COMPORTEMENT ET DE L'ÉMOTIVITÉ, Y COMPRIS LE COMPORTEMENT AUTODESTRUCTEUR; et POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION***).

## CONTRE-INDICATIONS

**Hypersensibilité :** GD-mirtazapine OD est contre-indiqué chez les patients qui présentent une hypersensibilité connue au médicament ou à l'un ou l'autre de ses composants. *Voir la section PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT pour connaître la liste complète des ingrédients.*

### **Inhibiteurs de la monoamine oxydase :**

Des réactions graves, parfois mortelles (hyperthermie, rigidité, myoclonie, instabilité autonome pouvant s'accompagner de fluctuations rapides des signes vitaux et changements de l'état mental, notamment agitation extrême évoluant vers le délire et le coma) ont été signalées chez des patients qui recevaient en concomitance un agent pouvant agir sur le système sérotoninergique et un inhibiteur de la monoamine oxydase (IMAO). Ces réactions ont aussi été signalées chez des patients qui avaient cessé depuis peu de prendre un inhibiteur sélectif du recaptage de la sérotonine (ISRS) et qui avaient commencé à prendre un IMAO. Certains cas présentaient des caractéristiques semblables à un syndrome sérotoninergique ou à un syndrome malin des neuroleptiques (*voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Système nerveux – Syndrome sérotoninergique/syndrome malin des neuroleptiques*).

Il ne faut donc pas administrer GD-mirtazapine OD en concomitance avec un IMAO (y compris le linézolide – un antibiotique – et le chlorure de méthylthioninium [bleu de méthylène] – une thiazine [colorant] – des IMAO moins connus) ou dans les deux semaines au minimum qui suivent la fin d'un traitement par un IMAO. Le traitement par GD-mirtazapine OD doit alors être entrepris avec prudence, et la dose augmentée graduellement jusqu'à l'obtention de la réponse optimale. Il ne faut pas administrer d'IMAO dans les deux semaines qui suivent la fin du traitement par GD-mirtazapine OD.

## MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

### LIEN POSSIBLE AVEC DES MODIFICATIONS DU COMPORTEMENT ET DE L'ÉMOTIVITÉ, Y COMPRIS LE COMPORTEMENT AUTODESTRUCTEUR

#### **Chez l'enfant : données d'essais cliniques contrôlés par placebo**

- Des analyses récentes des données d'innocuité contenues dans les bases de données d'essais cliniques contrôlés par placebo ayant porté sur les inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS) et d'autres antidépresseurs plus récents donnent à penser que l'utilisation de ces médicaments – par rapport à un placebo – chez des patients de moins de 18 ans peut être liée à des modifications du comportement et de l'émotivité, notamment à un risque accru d'idées et de comportements suicidaires.
- Les faibles effectifs des bases de données, de même que la variabilité des taux obtenus avec le placebo, ne permettent pas de tirer des conclusions fiables sur les profils d'innocuité comparatifs entre ces médicaments.

#### **Chez l'adulte et chez l'enfant : données supplémentaires**

**Il existe des essais cliniques et des rapports de pharmacovigilance sur les ISRS et les autres antidépresseurs plus récents, autant chez l'enfant que chez l'adulte, faisant état des manifestations indésirables graves de type agitation s'accompagnant de gestes violents à l'égard**

**de soi-même ou d'autrui. Les manifestations indésirables de type agitation comprennent : acathisie, agitation, désinhibition, labilité émotionnelle, hostilité, agression et dépersonnalisation. Dans certains cas, elles se sont produites dans les quelques semaines ayant suivi le début du traitement.**

**Il est recommandé de surveiller étroitement les patients, quel que soit leur âge, afin de déceler les idées suicidaires et tout autre signe possible de comportement suicidaire, y compris toute modification comportementale et émotionnelle de type agitation.**

### **Symptômes de sevrage**

**On NE doit PAS interrompre brusquement le traitement par les comprimés fondants de mirtazapine à cause du risque de symptômes de sevrage. Au moment où le médecin décide d'interrompre la prise d'un ISRS ou d'un autre antidépresseur plus récent, il est recommandé de réduire graduellement la dose plutôt que d'interrompre le traitement brusquement.**

### **Aspartame**

GD-mirtazapine OD contient de l'aspartame, source de phénylalanine, et peut donc causer du tort aux personnes présentant une phénylcétonurie.

### **Agranulocytose**

Lors des essais cliniques de précommercialisation, deux patients (dont l'un était atteint du syndrome de Gougerot-Sjögren) sur 2 796 traités par des comprimés de mirtazapine ainsi qu'un patient traité par l'imipramine ont présenté une agranulocytose, laquelle a disparu après l'interruption du traitement. Au cours de la période suivant la commercialisation des comprimés de mirtazapine, de très rares cas d'agranulocytose ont été signalés; la plupart étaient réversibles, mais certains ont été mortels. Les cas mortels ont touché surtout des patients de plus de 65 ans, mais on a signalé au moins un cas mortel chez un sujet plus jeune. Les patients qui doivent amorcer un traitement par les comprimés fondants de mirtazapine doivent être informés du risque d'agranulocytose et doivent communiquer avec leur médecin s'ils présentent des signes d'infection tels que fièvre, frissons, mal de gorge et ulcération des muqueuses. En cas de maux de gorge, de fièvre, de stomatite ou d'autres signes d'infection ainsi que d'une faible numération des globules blancs, il faut interrompre le traitement par les comprimés fondants de mirtazapine et surveiller le patient de près.

### **Arrêt du traitement par les comprimés fondants de mirtazapine**

Lors de l'arrêt du traitement, il faut surveiller les patients en raison des symptômes de sevrage éventuels, entre autres, étourdissements, rêves anormaux, perturbations sensorielles (y compris paresthésie et sensations de choc électrique), agitation, anxiété, fatigue, confusion, céphalées, tremblements, nausées, vomissements, transpiration ou autres symptômes qui pourraient être cliniquement significatifs (*voir EFFETS INDÉSIRABLES*). On recommande, si possible, de réduire la dose graduellement sur plusieurs semaines plutôt que de cesser brusquement la prise du médicament. Si des symptômes intolérables surviennent après une baisse de la dose ou l'arrêt du traitement, il faut rajuster le retrait graduel du médicament en fonction de la réponse clinique du patient (*voir EFFETS INDÉSIRABLES et POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION*).

Les précautions supplémentaires qui s'imposent sont présentées ci-après, en ordre alphabétique.

### **Appareil génito-urinaire**

Bien que la mirtazapine ne présente qu'une très faible activité anticholinergique, la prudence s'impose pour le traitement des patients présentant des troubles mictionnels, tels que ceux causés par

l'hypertrophie de la prostate..

### **Carcinogénèse et mutagénèse**

Voir la section **TOXICOLOGIE** pour connaître les résultats des études sur les animaux.

### **Dépendance/tolérance**

**Dépendance physique et psychologique :** La possibilité que la mirtazapine entraîne des abus, une tolérance ou une dépendance physique n'a pas été étudiée systématiquement, ni chez les animaux, ni chez les humains. Bien que les essais cliniques n'aient révélé aucune tendance à susciter des comportements de recherche du médicament, ces observations n'ont pas été recueillies de façon systématique, et il est impossible de prédire, à partir du peu d'expérience dont on dispose, dans quelle mesure un médicament qui agit sur le SNC risque d'être mal utilisé ou de faire l'objet d'abus, une fois mis sur le marché. Pour cette raison, il faut soigneusement évaluer les patients pour dépister toute toxicomanie et, le cas échéant, surveiller ceux-ci de près pour déceler tout signe d'abus ou de mauvaise utilisation des comprimés fondants de mirtazapine (p. ex., apparition d'une tolérance, augmentation de la dose, recherche du médicament).

### **Facultés mentales**

**Suicide :** La dépression est associée à un risque accru de pensées suicidaires, de comportement autodestructeur et de suicide (événements liés au suicide). Ce risque persiste jusqu'à ce que le trouble dépressif se résorbe sensiblement. Comme c'est le cas pour tout patient traité par des antidépresseurs, les patients à risque élevé doivent être surveillés de près au stade initial de la pharmacothérapie. Comme il est possible de n'observer aucune amélioration pendant les premières semaines de traitement, et au-delà, les patients doivent faire l'objet d'une surveillance étroite jusqu'à ce qu'une amélioration soit constatée. D'après l'expérience clinique générale, le risque de suicide peut augmenter pendant les stades précoces du rétablissement. On sait que les patients qui ont des antécédents d'actes suicidaires ou ceux qui montrent un certain degré d'idées suicidaires avant d'amorcer le traitement présentent un risque accru de pensées suicidaires ou de tentatives de suicide, et ils doivent par conséquent faire l'objet d'une surveillance étroite pendant le traitement.

De plus, une méta-analyse d'études contrôlées par placebo chez des adultes atteints de troubles psychiatriques prenant des antidépresseurs réalisée par la FDA a montré un risque accru de comportement suicidaire avec les antidépresseurs, comparativement au placebo, chez les patients de moins de 25 ans.

Pour réduire le risque de surdose, il faut prescrire la plus faible quantité de comprimés fondants de mirtazapine qui permette une prise en charge adéquate (**voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – LIEN POSSIBLE AVEC DES MODIFICATIONS DU COMPORTEMENT ET DE L'ÉMOTIVITÉ, Y COMPRIS LE COMPORTEMENT AUTODESTRUCTEUR**).

### **Fonction hépatique/biliaire/pancréatique**

**Atteinte hépatique :** On observe des concentrations plasmatiques plus élevées de mirtazapine chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée ou grave (**voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE – Populations particulières et états pathologiques**). Chez de tels patients, une augmentation de la dose doit se faire sous étroite surveillance (**voir POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION**).

**Hausse des taux de transaminases :** Dans des études américaines contrôlées et de courte durée, on a observé des hausses d'importance clinique du taux d'ALT (SGPT) (3 fois la valeur normale) chez

2 % des patients ayant reçu des comprimés de mirtazapine et 0 % de ceux ayant reçu le placebo. La plupart des patients n'ont pas présenté de signes ou de symptômes associés à une altération de la fonction hépatique. Alors que quelques patients ont dû abandonner le traitement en raison de l'augmentation du taux d'ALT, d'autres l'ont poursuivi et leurs taux d'enzymes sont revenus à la normale durant le traitement. Il faut utiliser la mirtazapine avec prudence chez les patients dont la fonction hépatique est altérée (*voir POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION*).

**Ictère :** Si un ictère apparaît, il convient de mettre fin au traitement.

### **Fonction rénale**

**Insuffisance rénale et hépatique :** Des hausses des concentrations plasmatiques de la mirtazapine se produisent chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée ou grave et, dans une moindre mesure, dans les cas d'insuffisance hépatique (*voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE – Populations particulières et états pathologiques*). Chez de tels patients, toute augmentation de la dose doit se faire sous étroite surveillance (*voir POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION*).

### **Fonction visuelle**

La prudence s'impose chez les patients atteints de glaucome aigu à angle étroit et présentant une pression intraoculaire élevée.

### **Système cardiovasculaire**

**Cholestérol et triglycérides :** Des études américaines contrôlées et de courte durée ont révélé une hausse de la cholestérolémie, en l'absence de jeûne, à plus de 20 % au-dessus de la limite supérieure de la normale chez 15 % des patients traités par des comprimés de mirtazapine, contre 7 % pour le placebo. Dans ces mêmes études, la triglycéridémie, en l'absence de jeûne, a atteint plus de 500 mg/dL chez 6 % des patients prenant des comprimés de mirtazapine, contre 3 % pour le placebo.

### **Maladies concomitantes**

**Administration à des patients ayant une maladie concomitante :** On a peu d'expérience clinique concernant l'administration de mirtazapine à des patients ayant une maladie systémique concomitante. Il faut donc être prudent quand on prescrit des comprimés fondants de mirtazapine à des patients atteints de maladies ou de troubles qui influent sur le métabolisme ou sur les réponses hémodynamiques.

### **Antécédents de maladies cardiovasculaires**

La mirtazapine n'a pas encore été évaluée systématiquement ou utilisée assez abondamment chez des patients ayant des antécédents récents d'infarctus du myocarde ou d'autres affections cardiaques sérieuses. Lors des premiers essais de pharmacologie clinique auprès de volontaires en bonne santé, la mirtazapine a été associée à une hypotension orthostatique marquée. Par contre, lors des essais cliniques auprès de patients souffrant de dépression, l'hypotension orthostatique a été rarement signalée. Il faut faire preuve de prudence lorsqu'on prescrit des comprimés fondants de mirtazapine à des patients atteints de maladies cardiovasculaires ou vasculaires cérébrales pouvant être aggravées par l'hypotension (antécédents d'infarctus du myocarde, d'angine ou d'accident ischémique cérébral) ou à des patients souffrant de troubles qui les prédisposent à l'hypotension (déshydratation, hypovolémie, traitement antihypertenseur).

### **Populations particulières**

**Femmes enceintes :** L'innocuité des comprimés fondants de mirtazapine pendant la grossesse n'a pas été démontrée. Il ne faut donc pas administrer ces comprimés à des femmes en âge de procréer ou qui allaitent, à moins que, de l'avis du médecin traitant, les bienfaits pour la patiente l'emportent sur les risques possibles pour l'enfant ou le fœtus.

**Complications vers la fin du troisième trimestre suivant l'exposition aux antidépresseurs les plus récents :** Les rapports de pharmacovigilance indiquent que certains nouveau-nés exposés vers la fin du troisième trimestre à un ISRS (inhibiteur sélectif du recaptage de la sérotonine) ou à d'autres antidépresseurs plus récents, comme les comprimés fondants de mirtazapine, ont connu des complications nécessitant une hospitalisation prolongée, une aide respiratoire et une alimentation par intubation. Ces complications peuvent se manifester immédiatement après l'accouchement. Les observations cliniques signalées comprenaient : détresse respiratoire, cyanose, apnée, crises convulsives, température instable, difficultés à s'alimenter, vomissements, hypoglycémie, hypotonie, hypertonie, hyperréflexie, tremblements, bougeotte, irritabilité et pleurs constants. La fréquence des symptômes peut varier d'un médicament à l'autre. Les signes observés correspondent soit à un effet toxique direct des ISRS et autres antidépresseurs plus récents, soit – possiblement – à une réaction de sevrage. Il est à noter que, dans certains cas, le tableau clinique correspond au syndrome sérotoninergique (*voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Système nerveux – Syndrome sérotoninergique/syndrome malin des neuroleptiques*). Le médecin qui traite une femme enceinte par les comprimés fondants de mirtazapine pendant le troisième trimestre doit peser avec soin les risques et les bienfaits possibles de ce traitement (*voir POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION*).

**Aucune femme enceinte n'a été exposée au médicament durant les essais cliniques.**

**Femmes qui allaitent :** L'innocuité de GD-mirtazapine OD pendant l'allaitement n'a pas été établie. Les données chez l'animal et les données peu nombreuses chez l'humain montrent la présence de faibles concentrations de mirtazapine dans le lait maternel. La décision de poursuivre ou d'abandonner le traitement par GD-mirtazapine OD ou de poursuivre ou d'abandonner l'allaitement doit être prise en tenant compte des bienfaits et des risques éventuels pour la mère et le nourrisson.

**Enfants (< 18 ans) :** L'innocuité et l'efficacité du médicament pour les enfants de moins de 18 ans n'ont pas été établies. GD-mirtazapine OD n'est pas indiqué chez les patients de moins de 18 ans (*voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Généralités – Lien possible avec des modifications du comportement et de l'émotivité, y compris le comportement autodestructeur et POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION*).

**Personnes âgées (> 65 ans) :** Des études de pharmacocinétique ont révélé une clairance réduite chez les personnes âgées; les valeurs les plus faibles étaient observées chez les femmes âgées. Les patients âgés pourraient être plus vulnérables aux effets indésirables tels que la somnolence, les étourdissements ou la confusion mentale. Il faut établir la posologie et augmenter la dose avec prudence (*voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION et MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS Système nerveux – Somnolence*).

### **Sang**

**Voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Agranulocytose.**

### **Système endocrinien/métabolisme**

**Augmentation de l'appétit et gain pondéral :** Dans les études contrôlées de courte durée menées aux É.-U., la prise de comprimés de mirtazapine a entraîné une augmentation de l'appétit chez 17 % des patients et un gain pondéral chez 12 %, contre 2 %, dans les deux cas, chez les patients ayant pris un placebo. Dans ces mêmes essais, un gain pondéral  $\geq 7$  % s'est produit chez 7,5 % des patients prenant des comprimés de mirtazapine, contre 0 % pour le placebo. Le gain pondéral moyen dans les essais contrôlés de longue durée aux É.-U. a été d'environ 3,6 kg (8 lb) sur 28 semaines.

**Diabète :** La prudence s'impose pour le traitement des patients atteints de diabète. Les antidépresseurs peuvent altérer la maîtrise glycémique chez les patients diabétiques. Il peut être nécessaire d'ajuster la dose d'insuline ou de l'hypoglycémiant oral, et une surveillance étroite est recommandée.

**Hyponatrémie :** De très rares cas d'hyponatrémie ont été rapportés avec l'utilisation de la mirtazapine. On doit user de prudence chez les patients à risque, notamment chez les personnes âgées ou les patients qui reçoivent conjointement des médicaments reconnus pour causer une hyponatrémie.

### **Système nerveux**

**Somnolence :** Lors d'études américaines contrôlées et de courte durée, on a observé de la somnolence chez 54 % des patients ayant reçu les comprimés de mirtazapine, contre 18 % des patients des groupes placebo. La somnolence a entraîné l'abandon du traitement chez 10 % des patients du groupe mirtazapine, et 2 % de ceux du groupe placebo. À cause de cet effet sédatif marqué, les comprimés fondants de mirtazapine peuvent altérer les fonctions mentales ou motrices. Il faut donc conseiller aux patients d'éviter les activités dangereuses, telles que la conduite automobile ou l'utilisation de machines dangereuses, jusqu'à ce qu'ils soient raisonnablement sûrs que les comprimés fondants de mirtazapine ne nuisent pas à leur capacité de se livrer à ces activités.

**Acathisie/instabilité psychomotrice :** L'utilisation d'antidépresseurs a été associée à l'apparition d'une acathisie, un trouble caractérisé par un besoin subjectivement déplaisant ou angoissant de bouger, souvent accompagné d'une incapacité à rester immobile ou assis. Ces symptômes sont plus susceptibles d'apparaître pendant les premières semaines du traitement. Chez les patients qui présentent ces symptômes, une augmentation de la dose peut être nocive.

**Étourdissements :** Dans des études américaines contrôlées et de courte durée, des étourdissements ont été liés à la prise de comprimés de mirtazapine chez 7 % des patients, contre 3 % pour le placebo.

**Activation d'une manie ou d'une hypomanie :** Dans toutes les études, contrôlées ou non, menées aux É.-U., des accès maniaques ou hypomaniaques se sont produits chez environ 0,2 % (3/1 299) des patients traités par des comprimés de mirtazapine. Bien que la fréquence de tels accès ait été très faible durant le traitement par les comprimés de mirtazapine, il faut faire preuve de prudence chez les patients ayant des antécédents de manie ou d'hypomanie.

**Crises convulsives :** Lors des essais cliniques de précommercialisation, une seule crise convulsive a été signalée parmi les 2 796 patients américains et non américains traités par des comprimés de mirtazapine. Cependant, aucune étude contrôlée n'a été menée avec des patients ayant des antécédents de crises convulsives. Pour cette raison, il faut utiliser les comprimés fondants de mirtazapine avec prudence chez les patients ayant de tels antécédents.

**Syndrome sérotoninergique/syndrome malin des neuroleptiques :** Dans de rares cas, un syndrome

sérotoninergique ou des manifestations évoquant un syndrome malin des neuroleptiques sont survenus en association avec le traitement par des comprimés fondants de mirtazapine, en particulier lorsque ces derniers étaient administrés avec d'autres agents sérotoninergiques et/ou des neuroleptiques/antipsychotiques. Comme ces syndromes pourraient entraîner des états pouvant mettre la vie des patients en danger, il faut cesser le traitement par GD-mirtazapine OD si les patients présentent une combinaison de symptômes pouvant inclure l'hyperthermie, la rigidité, la myoclonie, l'instabilité autonome possiblement accompagnée de fluctuations rapides des signes vitaux et des changements de l'état mental, notamment une confusion, de l'irritabilité, une agitation extrême évoluant vers le délire et le coma, et il faut entreprendre un traitement symptomatique de soutien. Vu le risque d'apparition de syndrome sérotoninergique ou de syndrome malin des neuroleptiques, il ne faut pas administrer GD-mirtazapine OD en concomitance avec un IMAO ou un précurseur de la sérotonine (tels que le L-tryptophane et l'oxitriptan) et il faut l'utiliser avec prudence chez les patients qui prennent d'autres médicaments sérotoninergiques (triptans, lithium, tramadol, millepertuis et la plupart des antidépresseurs tricycliques) ou des neuroleptiques/antipsychotiques (*voir CONTRE-INDICATIONS et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES*).

## **EFFETS INDÉSIRABLES**

### **Aperçu des effets indésirables du médicament**

#### **Événements indésirables conduisant à l'arrêt du traitement**

Dans des études américaines contrôlées et de courte durée, 16 % des patients qui ont reçu les comprimés de mirtazapine ont interrompu le traitement en raison d'un événement indésirable, contre 7 % pour le placebo. L'événement indésirable responsable de plus de 5 % des abandons du traitement par les comprimés de mirtazapine était la somnolence (10 %).

**Événements indésirables fréquemment observés aux É.-U. lors d'essais cliniques contrôlés de courte durée :** Les événements indésirables observés le plus souvent en rapport avec le traitement par les comprimés de mirtazapine (chez 5 % ou plus des sujets traités par les comprimés de mirtazapine et au moins deux fois plus souvent que chez les sujets prenant un placebo) ont été la somnolence (54 % vs 18 %), l'augmentation de l'appétit (17 % vs 2 %), le gain pondéral (12 % vs 2 %) et les étourdissements (7 % vs 3 %).

#### **Effets indésirables du médicament observés au cours des essais cliniques**

*Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables d'un médicament qui sont tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des manifestations indésirables liées aux médicaments et pour l'estimation des taux.*

**Événements indésirables survenus chez 1 % ou plus des patients traités par les comprimés de mirtazapine :** Le tableau 1 présente les événements indésirables qui se sont produits chez 1 % ou plus des patients traités par les comprimés de mirtazapine (et plus souvent que chez les patients recevant un placebo) ayant participé à des essais américains de courte durée et contrôlés contre placebo, où la dose quotidienne allait de 5 à 60 mg. Les chercheurs ont utilisé leurs propres

termes pour signaler ces événements indésirables cliniques, qui ont ensuite été classés en fonction de la terminologie COSTART.

En prescrivant ce médicament, le médecin doit savoir que ces chiffres ne peuvent pas être utilisés pour prédire l'incidence des effets secondaires dans la pratique courante, alors que les caractéristiques des patients et divers facteurs diffèrent de ceux qui étaient présents lors des essais cliniques. De façon analogue, les fréquences citées ne peuvent pas être comparées aux fréquences obtenues dans d'autres recherches menées par des chercheurs différents et comportant des traitements différents ou des utilisations différentes. Les chiffres cités donnent toutefois au médecin quelques indications qui lui permettent d'évaluer le rôle relatif des facteurs liés au médicament par rapport aux facteurs indépendants du médicament dans le taux d'incidence des effets secondaires parmi la population étudiée.

**Tableau 1 : Incidence des réactions cliniques indésirables ( $\geq 1\%$  pour les comprimés de mirtazapine) dans des études américaines de courte durée et contrôlées contre placebo<sup>1,2,3</sup>**

Effets indésirables selon le système physiologique	n = nombre de patients	
	Comprimés de mirtazapine	Placebo
	n = 453	n = 361
<b>Ensemble de l'organisme</b>		
Asthénie	34 (8 %)	17 (5 %)
Syndrome de la grippe	22 (5 %)	9 (3 %)
Douleurs dorsales	9 (2 %)	3 (1 %)
<b>Système digestif</b>		
Sécheresse buccale	112 (25 %)	54 (15 %)
Augmentation de l'appétit	76 (17 %)	7 (2 %)
Constipation	57 (13 %)	24 (7 %)
<b>Métabolisme et nutrition</b>		
Gain pondéral	54 (12 %)	6 (2 %)
Œdème périphérique	11 (2 %)	4 (1 %)
Œdème	6 (1 %)	1 (0 %)
<b>Système musculo-squelettique</b>		
Myalgie	9 (2 %)	3 (1 %)
<b>Système nerveux</b>		
Somnolence	243 (54 %)	65 (18 %)
Étourdissements	33 (7 %)	12 (3 %)
Rêves anormaux	19 (4 %)	5 (1 %)
Pensée anormale	15 (3 %)	4 (1 %)
Tremblements	7 (2 %)	2 (1 %)
Confusion	9 (2 %)	1 (0 %)
<b>Système respiratoire</b>		
Dyspnée	5 (1 %)	1 (0 %)
<b>Système uro-génital</b>		
Fréquence urinaire	8 (2 %)	5 (1 %)

n = nombre de patients

<sup>1</sup> Pourcentages arrondis à l'entier le plus près.

<sup>2</sup> Effets dont l'incidence était plus élevée pour le placebo que pour les comprimés de mirtazapine : infections, douleurs, céphalées, nausée, diarrhée et insomnie.

<sup>3</sup> Effets dont l'incidence était comparable pour les comprimés de mirtazapine et le placebo : douleurs thoraciques, palpitations, tachycardie, hypotension orthostatique, dyspepsie, flatulences, baisse de la libido, hypertension, nervosité, rhinite, pharyngite, transpiration, amblyopie, acouphène et dysgueusie.

On a constaté une adaptation à certains effets indésirables au cours de la thérapie (p. ex. augmentation de l'appétit, étourdissements et somnolence).

### **Modification de l'ECCG**

Les électrocardiogrammes de 338 patients ayant reçu des comprimés de mirtazapine et de 261 patients ayant reçu un placebo dans des essais américains contrôlés de courte durée ont été analysés, et la méthode de Fridericia a été utilisée pour le calcul du QTc. On n'a pas constaté d'allongement du QTc  $\geq 500$  ms chez les patients traités par la mirtazapine. La variation moyenne du QTc était de +1,6 ms pour la mirtazapine et de -3,1 ms pour le placebo. La mirtazapine a donné lieu à une augmentation moyenne de la fréquence cardiaque de 3,4 battements/minute contre 0,8 battement/minute pour le placebo. On ne connaît pas l'importance clinique de ces changements.

### **Effets indésirables moins fréquents rapportés dans les études cliniques (< 1 %)**

Lors d'essais cliniques, contrôlés ou non, menés à l'échelle mondiale, on a administré des comprimés de mirtazapine à 2 796 patients. La liste qui suit comprend des réactions qui, d'après le chercheur, étaient des effets cliniques indésirables. Les chercheurs ont employé les termes de leur choix pour les décrire. C'est pourquoi il n'est pas possible d'évaluer avec précision la proportion des patients qui ont connu certains événements indésirables sans d'abord les regrouper pour avoir un plus petit nombre de catégories normalisées. Il est important de souligner que, même si ces réactions se sont produites pendant le traitement par les comprimés de mirtazapine, elles ne sont pas nécessairement causées par le médicament. Après la liste des réactions indésirables, l'incidence des résultats d'analyses anormaux et cliniquement significatifs obtenus pour  $\geq 1$  % des patients est présentée.

La liste qui suit présente les événements indésirables observés par les chercheurs et renommés selon la terminologie COSTART. Ces effets sont groupés par catégories selon le système physiologique dont ils relèvent et sont présentés par ordre décroissant de fréquence selon les définitions suivantes : les événements indésirables **fréquents** sont ceux qui se sont produits une fois ou plus chez au moins 1 patient sur 100; les événements **peu fréquents** sont ceux qui se sont produits chez 1/100 à 1/1000 patients; les événements **rares** sont ceux qui se sont produits chez moins de 1/1000 patients. Seuls les événements indésirables qui ne figurent pas au tableau 1 font partie de cette liste. Les événements indésirables ayant une importance clinique majeure sont décrits dans la section **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**.

**Ensemble du corps : fréquents** : malaise, douleurs abdominales, syndrome abdominal aigu; **peu fréquents** : frissons, fièvre, œdème facial, ulcères, réaction de photosensibilité, raideur de la nuque, douleurs de la nuque, abdomen distendu; **rares** : cellulite, douleurs thoraciques infrasternales.

**Système cardiovasculaire : fréquents** : hypertension, vasodilatation; **peu fréquents** : angine de poitrine, infarctus du myocarde, bradycardie, extrasystoles ventriculaires, syncope, migraine, hypotension; **rares** : arythmie auriculaire, bigéminisme, céphalée vasculaire, embolie pulmonaire, ischémie cérébrale, cardiomégalie, phlébite, insuffisance ventriculaire gauche.

**Système digestif : fréquents** : vomissements, anorexie; **peu fréquents** : éructation, glossite, cholécystite, nausées et vomissements, hémorragie gingivale, stomatite, colite, résultats anormaux aux tests de la fonction hépatique; **rares** : changement de couleur de la langue, stomatite ulcéreuse, hypertrophie des glandes salivaires, salivation accrue, occlusion intestinale, pancréatite, stomatite aphteuse, cirrhose du foie, gastrite, gastro-entérite, muguet, œdème de la langue.

**Système endocrinien : rares** : goitre, hypothyroïdie.

**Système sanguin et lymphatique : rares** : lymphadénopathie, leucopénie, pétéchies, anémie, thrombocytopénie, lymphocytose, pancytopénie.

**Métabolisme et nutrition : fréquent** : soif; **peu fréquents** : déshydratation, perte de poids; **rares** : goutte, augmentation du taux de SGOT, cicatrisation anormale, augmentation du taux de phosphatase acide, augmentation du taux de SGPT, diabète sucré.

**Système musculo-squelettique : fréquents** : myasthénie, arthralgie; **peu fréquents** : arthrite, ténosynovite; **rares** : fracture pathologique, fracture ostéoporotique, douleurs aux os, myosite, rupture de tendon, arthrose, bursite.

**Système nerveux : fréquents** : hypoesthésie, apathie, dépression, hypokinésie, vertige, secousses musculaires, agitation, anxiété, amnésie, hyperkinésie, paresthésie; **peu fréquents** : ataxie, confusion mentale, idées délirantes, dépersonnalisation, dyskinésie, syndrome extrapyramidal, augmentation de la libido, coordination anormale, dysarthrie, hallucinations, réactions maniaques, névrose, dystonie, hostilité, amélioration des réflexes, labilité émotionnelle, euphorie, réactions paranoïaques; **rares** : aphasie, nystagmus, acathisie, stupeur, démence, diplopie, toxicomanie, paralysie, convulsion de type grand mal, hypotonie, myoclonie, dépression psychotique, syndrome de sevrage.

**Système respiratoire : fréquents** : toux plus fréquente, sinusite; **peu fréquents** : épistaxis, bronchite, asthme, pneumonie; **rares** : asphyxie, laryngite, pneumothorax, hoquet.

**Peau et annexes cutanées : fréquents** : prurit, éruption cutanée; **peu fréquents** : acné, dermatite exfoliative, peau sèche, herpès, alopecie; **rares** : urticaire, zona, hypertrophie cutanée, séborrhée, ulcère de la peau.

**Organes sensoriels : peu fréquents** : douleurs aux yeux, accommodation anormale, conjonctivite, surdité, kératoconjonctivite, sécrétion anormale de larmes, glaucome, hyperacousie, otalgie; **rares** : blépharite, surdité transitoire partielle, otite moyenne, agueusie, parosmie.

**Système uro-génital : fréquent** : infections urinaires; **peu fréquents** : calculs rénaux, cystite, dysurie, incontinence urinaire, rétention urinaire, vaginite, hématurie, douleurs mammaires, aménorrhée, dysménorrhée, leucorrhée, impuissance; **rares** : polyurie, urétrite, métrorragie, ménorragie, éjaculation anormale, engorgement mammaire, gonflement des seins, miction impérieuse.

### **Anomalies dans les résultats hématologiques et biologiques**

**Anomalies des constantes biologiques** : L'élévation des taux de cholestérol, de glucose sérique et de triglycérides a été observée le plus souvent parmi les anomalies des constantes biologiques relevées lors des études américaines.

Les échantillons plasmatiques ont été prélevés chez des patients qui n'avaient pas je n ; or, ces paramètres sont modifiés par l'apport alimentaire. Les patients traités par des comprimés de mirtazapine avaient plus d'appétit et ont pris du poids, donc étaient plus susceptibles d'avoir consommé davantage d'aliments. L'augmentation de l'apport alimentaire pourrait expliquer la hausse des taux de triglycérides et de cholestérol. De plus, les données sur le rapport LDL/HDL, obtenues auprès d'un petit nombre de patients, portent à croire que la mirtazapine n'influe pas sur le

métabolisme des matières grasses; ainsi, la hausse des taux de triglycérides et de cholestérol refléterait l'augmentation de l'apport alimentaire.

De légers changements de la fonction hépatique se manifestent par des hausses des taux d'enzymes hépatiques. Ces changements sont toutefois temporaires et légers et ne devraient pas influencer négativement sur la fonction hépatique. Les taux d'abandons précoces du traitement en raison d'anomalies des concentrations d'enzymes hépatiques ont été de 1,7 % pour les comprimés de mirtazapine et de 1,1 % pour le placebo.

L'incidence de neutropénies dans toutes les études cliniques sur les comprimés de mirtazapine était de 1,5 %. La majorité des cas de neutropénie observés étaient légers, isolés et non progressifs (*voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS*).

### **Effets indésirables rapportés après la commercialisation du produit**

#### **Effets indésirables signalés après la commercialisation des comprimés de mirtazapine**

Remarque : Les effets indésirables rapportés pendant les études cliniques, et signalés également après la commercialisation du produit, ne figurent pas dans cette section.

Certains événements indésirables (ayant un lien temporel mais pas nécessairement causal avec la mirtazapine) ont été signalés depuis la mise en marché, particulièrement quatre cas d'arythmie ventriculaire de type torsades de pointes. Toutefois, dans trois des quatre cas, il y avait usage de médicaments concomitants. Tous les patients se sont rétablis.

#### **Les effets indésirables sont présentés selon la catégorie système-organe appropriée.**

**Troubles des systèmes sanguin et lymphatique :** aplasie médullaire (granulocytopénie, agranulocytopénie, anémie aplasique) (*voir également MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Agranulocytose*) et éosinophilie.

**Troubles du métabolisme et de la nutrition :** hyponatrémie.

**Troubles psychiatriques :** insomnie, cauchemars, instabilité psychomotrice, idées suicidaires et comportements suicidaires.

**Troubles du système nerveux :** céphalées, paresthésie buccale, syndrome sérotoninergique, syndrome des jambes sans repos, syncope, léthargie et torpeur.

**Troubles vasculaires :** hypotension orthostatique et arythmie ventriculaire (torsades de pointes).

**Troubles gastro-intestinaux :** diarrhée, œdème buccal et hypoesthésie buccale.

**Troubles de la peau et du tissu sous-cutané :** syndrome de Stevens-Johnson, dermite bulleuse, érythème polymorphe et nécrolyse épidermique toxique.

**Troubles généraux et réactions au site d'administration :** œdème généralisé et local, fatigue.

### **Réactions indésirables suivant l'arrêt du traitement (ou la réduction de la dose)**

Des manifestations indésirables ont été signalées lors de l'arrêt du traitement par les comprimés de mirtazapine (particulièrement dans les cas de cessation brusque du traitement), notamment : étourdissements, rêves anormaux, perturbations sensorielles (y compris paresthésie et sensations de choc électrique), agitation, anxiété, fatigue, confusion, céphalées, tremblements, nausées, vomissements, transpiration ou d'autres symptômes qui pourraient être cliniquement significatifs (*voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION*).

Il faut surveiller l'apparition des symptômes décrits ci-dessus ou de tout autre symptôme. On recommande, si possible, de réduire la dose graduellement sur plusieurs semaines plutôt que de cesser brusquement la prise du médicament. Si des symptômes intolérables surviennent après une baisse de la dose ou l'arrêt du traitement, il faut rajuster le retrait graduel du médicament en fonction de la réponse clinique du patient. En général, ces manifestations sont spontanément résolutive. Les symptômes associés à l'arrêt du traitement ont également été signalés avec d'autres antidépresseurs comportant des effets sérotoninergiques (*voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION*).

### **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**

#### **Interactions médicamenteuses pouvant avoir des conséquences graves**

- **Inhibiteurs de la monoamine oxydase (*voir CONTRE-INDICATIONS*)**

### **Aperçu**

Quel que soit le médicament, il existe un risque d'interaction par divers mécanismes (ex. : pharmacodynamique, inhibition ou synergie pharmacocinétique) (*voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE*).

Il se pourrait que la biotransformation et la pharmacocinétique de la mirtazapine soient affectées par l'induction ou l'inhibition d'enzymes participant à sa biotransformation.

La mirtazapine est métabolisée en grande partie par les isoenzymes CYP2D6 et CYP3A4, et dans une moindre mesure, par le CYP1A2.

### **Interactions médicament-médicament**

**Inhibiteurs de la monoamine oxydase :** L'utilisation concomitante des comprimés fondants de mirtazapine et d'un inhibiteur de la monoamine oxydase (y compris le linézolide – un antibiotique – et le chlorure de méthylthioninium [bleu de méthylène] – une thiazine [colorant] des IMAO moins connus) est contre-indiquée en raison du risque de réactions graves s'apparentant au syndrome sérotoninergique ou au syndrome malin des neuroleptiques (*voir CONTRE-INDICATIONS et MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Système nerveux – Syndrome sérotoninergique/syndrome malin des neuroleptiques*).

**Diazépam :** Il a été démontré que l'amointrissement des capacités motrices produit par la mirtazapine s'ajoute à celui qu'entraîne le diazépam. Pour cette raison, il faut conseiller aux patients

d'éviter de prendre le diazépam ou d'autres médicaments semblables en même temps que les comprimés fondants de mirtazapine.

### **Inducteurs des isoenzymes du cytochrome P450**

#### **Inducteurs de la CYP3A4 (données recueillies lorsque les deux médicaments avaient atteint l'état d'équilibre)**

- **Phénytoïne** : Chez des sujets sains de sexe masculin (n = 18), la phénytoïne (200 mg par jour) a entraîné une hausse de la clairance de la mirtazapine (30 mg par jour), réduisant de moitié la concentration plasmatique de mirtazapine. En revanche, la mirtazapine n'a pas considérablement modifié la pharmacocinétique de la phénytoïne. Lors de l'utilisation concomitante, 3 patients sur 19 ont éprouvé de la fatigue, et 1 sur 19 a fait une éruption cutanée (à noter : aucun patient n'avait présenté de fatigue ou d'éruption cutanée lorsque les agents étaient employés seuls). L'éruption cutanée était si intense qu'on a dû retirer le patient de l'étude.
- **Carbamazépine** : Chez des sujets sains de sexe masculin (n = 24), la carbamazépine (400 mg 2 f.p.j.) a fait augmenter la clairance de la mirtazapine (15 mg 2 f.p.j.), réduisant de moitié la concentration plasmatique de mirtazapine.

Lorsqu'on ajoute de la phénytoïne, de la carbamazépine ou un autre inducteur du métabolisme hépatique (comme la rifampine) à la mirtazapine, il pourrait se révéler nécessaire d'augmenter la dose de mirtazapine. Par contre, lorsqu'on cesse d'administrer ces agents, il convient de réduire la dose de mirtazapine.

### **Inhibiteurs des isoenzymes du cytochrome P450**

**Cimétidine** : Chez des sujets sains de sexe masculin (n = 12), lorsque la cimétidine (800 mg 2 f.p.j.) a été administrée à l'état d'équilibre avec de la mirtazapine (30 mg par jour) également à l'état d'équilibre, l'aire sous la courbe (ASC) de la mirtazapine a augmenté de quelque 60 %. Par ailleurs, la mirtazapine n'a pas modifié de manière significative la pharmacocinétique de la cimétidine. Les effets secondaires observés durant l'utilisation concomitante comprenaient la somnolence (10 patients sur 12 [1 cas d'intensité modérée], comparativement à 7 patients sur 12 lorsque la mirtazapine était administrée seule et à aucun patient lorsque la cimétidine était administrée seule) et l'arythmie (2 patients sur 12, comparativement à aucun cas avec la mirtazapine ou la cimétidine seules). Il sera peut-être nécessaire de réduire la dose de mirtazapine si l'on entreprend un traitement concomitant par la cimétidine et d'accroître la dose de mirtazapine si l'on met fin au traitement par la cimétidine.

**Kétoconazole** : Chez des sujets sains de sexe masculin et de race blanche (n = 24), l'administration concomitante de mirtazapine (dose unique de 30 mg) et de kétoconazole (200 mg 2 f.p.j. pendant 6,5 jours) – inhibiteur puissant de la CYP3A4 – a entraîné une hausse d'environ 40 % et 50 %, respectivement, du pic plasmatique et de l'ASC de la mirtazapine. Durant l'utilisation concomitante, 2 événements indésirables graves ont été signalés : un patient a subi un collapsus circulatoire, et un autre, une syncope. Les deux patients ont connu une brève perte de conscience. Il faut donc faire preuve de prudence lors de l'administration concomitante de mirtazapine et d'inhibiteurs puissants de la CYP3A4, d'inhibiteurs de la protéase du VIH, d'antifongiques azolés, d'érythromycine ou de néfazodone.

**Paroxétine** : Au cours d'une étude sur les interactions in vivo, réalisée chez des sujets sains ayant une forte activité métabolique CYP2D6 (n = 24), la mirtazapine (30 mg/jour), après atteinte de l'état d'équilibre, n'a pas modifié considérablement la pharmacocinétique de la paroxétine (40 mg/jour) – inhibiteur de la CYP2D6 – à l'état d'équilibre. Cependant, les concentrations plasmatiques de la mirtazapine et de son métabolite déméthylé ont légèrement augmenté (d'environ 18 % et 25 %, respectivement).

respectivement); ces augmentations ne sont pas considérées comme étant d'importance clinique. Au cours de l'utilisation concomitante, on a observé, parmi les effets secondaires, un exanthème (1 patient sur 24) qui a nécessité le retrait de l'étude. Des hausses des taux d'AST et d'ALT ont été signalées; elles semblaient plus marquées chez les hommes vu la présence de plusieurs résultats hors-norme dans ce groupe (dans un cas, le patient a dû être retiré de l'étude parce que ses taux d'AST – au quadruple environ de la limite supérieure de la normale – et d'ALT – au double environ de la limite supérieure de la normale – étaient trop élevés; chez ce patient, on a également noté des taux élevés de leucocytes et de neutrophiles de même qu'une diminution des taux de lymphocytes et de basophiles). Les taux d'AST et d'ALT sont retournés à la normale à la fin du traitement. La prudence s'impose donc lors de l'administration concomitante de paroxétine et de mirtazapine.

### **Autres interactions médicament-médicament**

**Amitriptyline :** Chez des sujets sains ayant une forte activité métabolique CYP2D6 (n = 32), l'amitriptyline (75 mg/jour) à l'état d'équilibre n'a pas modifié considérablement la pharmacocinétique de la mirtazapine (30 mg/jour) à l'état d'équilibre, pas plus que sa pharmacocinétique n'a été modifiée considérablement par la mirtazapine. Au cours de l'utilisation concomitante, on a noté les événements indésirables suivants à une fréquence plus élevée que lorsque les deux agents étaient employés seuls : hypotension posturale, difficulté de concentration (fréquence environ 5 fois plus élevée), nausée (fréquence au-delà de 4 fois plus élevée) et étourdissements (fréquence environ 2 fois plus élevée). Un métaboliseur lent CYP2D6 a connu un événement indésirable grave après avoir pris de l'amitriptyline et de la mirtazapine. Il s'est plaint de malaises abdominaux accompagnés d'étourdissements et de nausée, le tout suivi d'une perte de conscience de 30 secondes environ. Outre un léger tremblement (évoquant des contractions myocloniques), on n'a noté aucune autre anomalie. On recommande donc la prudence lorsque l'on administre l'amitriptyline et la mirtazapine en concomitance.

**Warfarine :** Chez des sujets sains de sexe masculin (n = 16), la mirtazapine (30 mg/jour) à l'état d'équilibre a donné lieu à une hausse légère (0,2) mais statistiquement significative du rapport international normalisé (RIN) chez des sujets traités par la warfarine pour réduire l'activité prothrombine à des valeurs sous-thérapeutiques (RIN entre 1,5 et 2,0) à l'état d'équilibre. Comme on ne peut exclure que l'effet soit plus prononcé pour une dose plus élevée de mirtazapine, il est conseillé de surveiller le RIN pendant un traitement par la warfarine et la mirtazapine.

**Lithium :** On n'a observé ni effet d'importance clinique ni modification notable de la pharmacocinétique chez des sujets sains de sexe masculin soumis à un traitement concomitant par le lithium (doses sous-thérapeutiques – 600 mg/jour pendant 10 jours) à l'état d'équilibre et la mirtazapine (dose unique de 30 mg). Dix heures après l'administration, le taux sérique de lithium était d'environ 0,3 mmol/L. On ignore les effets de doses plus élevées de lithium sur la pharmacocinétique de la mirtazapine.

**Rispéridone :** Lors d'une étude sans répartition aléatoire sur les interactions in vivo auprès de patients (n = 6) devant recevoir un antipsychotique et un antidépresseur, l'effet de la mirtazapine (30 mg par jour) à l'état d'équilibre sur la pharmacocinétique de la rispéridone (jusqu'à 3 mg 2 f.p.j.) à l'état d'équilibre a été peu concluant, vu les différences interindividuelles notables et le faible nombre de patients. La méthodologie utilisée ne permet pas de tirer de conclusions quant à l'innocuité de l'utilisation concomitante de mirtazapine et de rispéridone. Cependant, une étude de cas d'un patient de sexe masculin qui a reçu un traitement associant la mirtazapine (60 mg par jour) et la rispéridone (3 mg par jour) montre que, 6 semaines après le début de ce traitement d'association, le

patient a présenté une embolie pulmonaire et une rhabdomyolyse. Il faut faire preuve de prudence lorsqu'on administre en concomitance la rispéridone et la mirtazapine.

**Agents sérotoninergiques :** Compte tenu du mode d'action de la mirtazapine et du risque de syndrome sérotoninergique, il faut faire preuve de prudence lorsqu'on administre les comprimés fondants de mirtazapine avec d'autres médicaments ou agents qui peuvent agir sur le système sérotoninergique, tels que le tryptophane, les triptans, les inhibiteurs du recaptage de la sérotonine, le lithium, le tramadol, le linézolide ou le millepertuis (*voir CONTRE-INDICATIONS et MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Système nerveux – Syndrome sérotoninergique/syndrome malin des neuroleptiques*)

**Médicaments liés aux protéines plasmatiques :** Comme la mirtazapine se lie aux protéines plasmatiques (85 %), il faut faire preuve de prudence quand les comprimés fondants de mirtazapine sont administrés à un patient prenant un autre médicament qui se lie fortement aux protéines.

#### **Interactions médicament-herbe médicinale**

**Millepertuis :** Il y a possibilité d'interactions pharmacodynamiques entre le millepertuis, une plante aux propriétés médicinales, et les comprimés fondants de mirtazapine. Ces interactions peuvent faire accroître les effets indésirables. Un ajustement de la dose des comprimés fondants de mirtazapine devrait être considéré si l'état du patient l'exige.

#### **Effets du médicament sur le style de vie**

**Alcool :** Il a été démontré que l'amoindrissement des facultés mentales et motrices produit par la mirtazapine s'additionne à celui que produit l'alcool. Par conséquent, il faut avertir les patients qu'ils doivent éviter de consommer des boissons alcoolisées pendant le traitement par les comprimés fondants de mirtazapine.

### **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION**

**L'utilisation des comprimés fondants de mirtazapine chez les patients de moins de 18 ans n'est pas indiquée (*voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – LIEN POSSIBLE AVEC DES MODIFICATIONS DU COMPORTEMENT ET DE L'ÉMOTIVITÉ, Y COMPRIS LE COMPORTEMENT AUTODESTRUCTEUR*).**

Les comprimés fondants de mirtazapine sont uniques : ils sont conçus pour se désintégrer rapidement sur la langue. Il n'est pas nécessaire de prendre d'eau pour les avaler.

### Considérations posologiques

#### **TRAITEMENT DES FEMMES ENCEINTES PENDANT LE TROISIÈME TRIMESTRE :**

Les rapports de pharmacovigilance indiquent que certains nouveau-nés exposés vers la fin du troisième trimestre à un ISRS ou à d'autres antidépresseurs plus récents, comme les comprimés fondants de mirtazapine, ont connu des complications nécessitant une hospitalisation prolongée, une aide respiratoire et une alimentation par intubation (*voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS*). Le médecin traitant une femme enceinte au moyen de comprimés fondants de mirtazapine pendant le troisième trimestre doit considérer attentivement les risques et les avantages possibles de ce traitement. Le médecin pourrait envisager une réduction graduelle de la dose de comprimés fondants de mirtazapine au troisième trimestre.

#### **Enfants :**

***Voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – LIEN POSSIBLE AVEC DES MODIFICATIONS DU COMPORTEMENT ET DE L'ÉMOTIVITÉ, Y COMPRIS LE COMPORTEMENT AUTODESTRUCTEUR.***

#### **PATIENTS ÂGÉS OU PRÉSENTANT UNE ALTÉRATION RÉNALE OU HÉPATIQUE**

**MODÉRÉE OU GRAVE :** Chez les patients âgés et ceux qui sont atteints d'insuffisance rénale ou hépatique modérée ou grave, des données pharmacocinétiques peu nombreuses (*voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE*) révèlent une hausse des concentrations sériques ou une clairance réduite de la mirtazapine en comprimés fondants. La dose des comprimés fondants de mirtazapine doit donc être ajustée avec soin pour ces patients (*voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE – Pharmacocinétique*).

### Posologie recommandée et réglage posologique

#### TRAITEMENT INITIAL

##### **ADULTES**

Les comprimés fondants de mirtazapine s'administrent une fois par jour, de préférence le soir au coucher. La dose initiale recommandée est de 15 mg par jour. Au cours des essais cliniques sur les comprimés fondants de mirtazapine, les patients recevaient généralement des doses de 15 à 45 mg par jour. Bien que la relation entre la dose et la réponse antidépressive n'ait pas encore été établie, il se peut que, si un patient ne répond pas à une dose initiale de 15 mg, une dose accrue, pouvant aller jusqu'à 45 mg par jour, lui soit bénéfique (*voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE – Essais cliniques à l'appui de l'efficacité*). La demi-vie d'élimination de la mirtazapine est d'environ 20 à 40 heures. C'est pourquoi la dose ne devrait pas être modifiée à des intervalles de moins d'une semaine. La posologie peut être ajustée en fonction de la tolérance et de la réponse du patient.

#### TRAITEMENT À PLUS LONG TERME

Il est généralement reconnu que les épisodes aigus de dépression nécessitent une thérapie maintenue pendant plusieurs mois ou encore plus longtemps après que l'on a obtenu une réponse. L'évaluation systématique des comprimés fondants de mirtazapine a démontré qu'après les 8 à 12 semaines de traitement initial par des doses allant de 15 à 45 mg/jour, l'efficacité de la mirtazapine pour traiter la dépression chronique se maintient jusqu'à 40 semaines (*voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE*). En se basant sur ces quelques données, il est impossible de savoir si la dose nécessaire pour poursuivre le traitement est identique ou non à la dose nécessaire pour obtenir la réponse initiale. Il faut réévaluer périodiquement les patients afin de déterminer s'il est nécessaire de continuer le traitement et, si oui, quelle est la dose la plus appropriée.

### **ARRÊT DU TRAITEMENT PAR LES COMPRIMÉS FONDANTS DE MIRTAZAPINE**

Des symptômes associés à la diminution de la dose ou à l'arrêt du traitement par les comprimés fondants de mirtazapine ont été signalés. Il faut surveiller l'apparition de ces symptômes ou de tout autre symptôme lors de l'arrêt du traitement ou de la diminution de la dose (*voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et EFFETS INDÉSIRABLES*).

On recommande, si possible, de réduire graduellement la dose sur plusieurs semaines plutôt que de cesser brusquement la prise du médicament. Si des symptômes intolérables surviennent après une baisse de la dose ou l'arrêt du traitement, il faut rajuster le retrait graduel du médicament en fonction de la réponse clinique du patient (*voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et EFFETS INDÉSIRABLES*).

#### **Dose oubliée**

Le patient ne doit pas prendre deux comprimés à la fois s'il a oublié de prendre son médicament.

Si le patient oublie de prendre un comprimé le soir, il faut lui conseiller de ne pas en prendre un le lendemain matin, mais plutôt d'attendre au soir (au coucher) pour continuer son traitement selon la dose habituelle.

#### **Administration**

##### **Administration des comprimés fondants de mirtazapine**

Préciser au patient qu'il doit avoir les mains sèches pour ouvrir l'alvéole et que, dès qu'il a sorti le comprimé de l'alvéole il doit le placer sur la langue; en effet, une fois sorti de l'alvéole, le comprimé ne peut être conservé. Les comprimés fondants de mirtazapine se désintègrent rapidement sur la langue et peuvent être avalés avec la salive. Il n'est pas nécessaire de prendre d'eau. Le patient ne doit pas essayer de fractionner le comprimé (*voir PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR*).

### **SURDOSAGE**

En cas de surdosage soupçonné, communiquez immédiatement avec le centre antipoison de votre région.
---

#### **Observations chez l'humain**

Lors des essais cliniques, le seul patient traité par les comprimés fondants de mirtazapine qui est mort d'une surdose avait également pris de l'amitriptyline et du chlorprothixène (étude clinique non américaine). L'analyse sanguine a révélé que la dose de mirtazapine était de 30 à 45 mg, alors que l'amitriptyline et le chlorprothixène se trouvaient en concentrations toxiques. Dans d'autres cas de surdose antérieurs à la commercialisation des comprimés fondants de mirtazapine, on a rapporté les signes et les symptômes suivants : désorientation, somnolence, troubles de la mémoire et tachycardie. On n'a relevé ni anomalie de l'ECG, ni coma, ni convulsions à la suite d'une surdose par des comprimés fondants de mirtazapine seuls.

Depuis la commercialisation de la mirtazapine, parmi les plus de 35 millions de patients qui ont pris des comprimés de ce médicament (traitement en moyenne de 30 mg/jour durant 3 mois), des cas mortels de surdosage par la mirtazapine seule ont été signalés. Dans bien des cas, on ne connaît pas la dose précise qui avait été ingérée, mais il y a des cas où on a mesuré les taux plasmatiques de

mirtazapine après le décès et où, en présumant une pharmacocinétique linéaire, on a estimé la dose ingérée à seulement 440 mg environ. Par contre, on a signalé des cas où le patient avait survécu à un surdosage par la mirtazapine seule alors que la dose avait atteint 1350 mg.

L'expérience actuelle concernant les surdosages par des comprimés de mirtazapine seule révèle que les symptômes sont généralement légers. On signale une dépression du système nerveux central accompagnée de désorientation et de sédation prolongée, en plus d'une tachycardie et d'une hypertension ou d'une hypotension légères. L'issue pourrait toutefois être plus sérieuse (même fatale) si la dose ingérée est nettement supérieure à la dose thérapeutique, et surtout si plusieurs substances sont en cause.

### **Conduite à tenir en cas de surdose**

Le traitement doit comporter les mesures normalement prises pour traiter une surdose avec n'importe quel antidépresseur.

Il faut assurer une oxygénation et une ventilation adéquates et surveiller la fréquence cardiaque et les signes vitaux. Il est recommandé de prendre des mesures symptomatiques générales et de soutien. Il n'est pas recommandé de provoquer des vomissements. Un traitement au charbon activé ou une vidange gastrique peuvent être appropriés.

Les traitements par diurèse forcée, dialyse, hémoperfusion ou transfusion d'échange n'ont pas été essayés. On ne connaît aucun antidote à la mirtazapine.

Il faut envisager la possibilité que plusieurs médicaments soient en cause. Le médecin doit penser à communiquer avec un centre antipoison pour obtenir d'autres renseignements sur le traitement de toute surdose.

## **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**

### **Mode d'action**

Le mode d'action de la mirtazapine en comprimés fondants, comme pour les autres médicaments efficaces dans le traitement d'un trouble dépressif majeur, est inconnu.

Les données recueillies dans le cadre d'études précliniques donnent à penser que la mirtazapine favorise l'activité centrale noradrénergique et sérotoninergique. Ces études ont montré que la mirtazapine agit comme antagoniste au niveau des autorécepteurs et hétérorécepteurs inhibiteurs adrénergiques  $\alpha_2$  présynaptiques centraux, ce qui devrait entraîner une activité centrale noradrénergique et sérotoninergique accrue. On ignore la portée clinique de cette observation.

### **Pharmacodynamie**

La mirtazapine agit comme antagoniste au niveau des autorécepteurs et des hétérorécepteurs inhibiteurs  $\alpha_2$  adrénergiques présynaptiques centraux, ce qui entraîne une activité centrale noradrénergique et sérotoninergique accrue. Cette action pourrait expliquer son effet antidépresseur.

La mirtazapine est un antagoniste puissant des récepteurs 5-HT<sub>2</sub> et 5-HT<sub>3</sub>. On ignore exactement la portée clinique de cette propriété, mais elle pourrait expliquer les faibles taux de nausées, d'insomnie et d'anxiété observés lors des essais cliniques. La mirtazapine n'a pas d'effet marqué sur les récepteurs 5-HT<sub>1A</sub> et 5-HT<sub>1B</sub>.

Chacun des deux énantiomères de la mirtazapine semble contribuer à son activité pharmacologique. L'énantiomère (+) bloque les récepteurs 5-HT<sub>2</sub> de même que les récepteurs α<sub>2</sub> et l'énantiomère (-) bloque les récepteurs 5-HT<sub>3</sub>. On ignore la portée clinique de ces caractéristiques, mais elles pourraient expliquer l'effet antidépresseur et le tableau d'effets secondaires de la mirtazapine.

La mirtazapine est un antagoniste puissant des récepteurs de l'histamine (H<sub>1</sub>), ce qui pourrait contribuer à son effet sédatif et, peut-être, à la prise de poids liée à un appétit accru.

La mirtazapine est un antagoniste périphérique α<sub>1</sub> adrénergique modéré, ce qui pourrait expliquer les quelques cas d'hypotension orthostatique signalés.

La mirtazapine est un antagoniste modéré des récepteurs muscariniques, ce qui pourrait expliquer l'apparition occasionnelle d'effets secondaires anticholinergiques lors des essais cliniques.

### **Pharmacocinétique**

La mirtazapine est bien absorbée après une administration orale et sa biodisponibilité absolue est d'environ 50 %, après la prise d'une dose unique ou de doses multiples. Les pics plasmatiques sont atteints en dedans d'environ 2 heures après une administration orale. Le temps nécessaire pour atteindre le pic plasmatique est indépendant de la dose. La présence d'aliments dans l'estomac ralentit quelque peu la vitesse, mais non pas le degré d'absorption et n'exige donc pas d'ajustement de la dose.

Les concentrations plasmatiques sont linéaires pour une dose allant de 30 à 80 mg. L'état d'équilibre plasmatique est atteint en dedans d'environ 5 jours. La demi-vie d'élimination de la mirtazapine, après administration orale, est d'environ 20 à 40 heures.

On a établi la bioéquivalence des comprimés ordinaires de mirtazapine et des comprimés fondants de mirtazapine.

*Biotransformation* : La mirtazapine est métabolisée de façon extensive et éliminée quantitativement dans l'urine (75 %) et les selles (15 %); environ 90 % de cette élimination se produit en dedans de 72 à 96 heures. Les voies principales de la biotransformation sont la déméthylation et l'oxydation suivies de la conjugaison. Les données in vitro des microsomes hépatiques humains indiquent que les isoenzymes 2D6 et 1A2 participent à la formation du métabolite 8-hydroxy de la mirtazapine alors que l'isoenzyme 3A est considérée responsable de la formation des métabolites N-déméthyle et N-oxyde. Le métabolite déméthylé est pharmacologiquement actif et il semble avoir un profil pharmacocinétique similaire à celui de la mirtazapine.

L'énantiomère (-) a une demi-vie d'élimination qui est approximativement le double et atteint des concentrations plasmatiques trois fois plus élevées que celles de l'énantiomère (+).

**Liaison protéinique** : La mirtazapine se lie à environ 85 % aux protéines plasmatiques, aux concentrations allant de 10 à 1 000 ng/mL. Cette liaison semble à la fois non spécifique et réversible. L'affinité de la mirtazapine pour les protéines hépatiques humaines est 2,8 fois plus grande que pour les protéines plasmatiques humaines. Comme c'est le cas pour tout médicament qui se lie aux protéines, il faut agir avec prudence lorsqu'on doit administrer en concomitance des médicaments qui risquent d'entrer en compétition avec la mirtazapine au niveau de la liaison protéinique (*voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS*).

**Tableau 2 : Effet de l'âge et du sexe sur la demi-vie plasmatique de la mirtazapine**

Groupe	t <sub>1/2</sub> (moyenne ± écart-type)*	
	Dose unique	Doses multiples
Hommes adultes n = 9	21,7 ± 4,2	22,1 ± 3,7
Femmes adultes n = 9	37,7 ± 13,3	35,4 ± 13,7
Hommes âgés <sup>#</sup> n = 8	32,2 ± 15,4	31,1 ± 15,1
Femmes âgées <sup>#</sup> n = 8	40,6 ± 12,8	39,0 ± 10,8

\* En heures

<sup>#</sup> Sujets de 55 ans ou plus (de 55 à 75 ans; âge moyen : 65 ans).

### **Populations particulières et états pathologiques**

**Enfants :** L'emploi des comprimés fondants de mirtazapine n'est pas indiqué chez les patients de moins de 18 ans (*voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – LIEN POSSIBLE AVEC DES MODIFICATIONS DU COMPORTEMENT ET DE L'ÉMOTIVITÉ, Y COMPRIS LE COMPORTEMENT AUTODESTRUCTEUR et POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION*).

**Personnes âgées :** À la suite de l'administration de 20 mg par jour de mirtazapine pendant 7 jours, on a observé une clairance orale réduite chez les sujets plus âgés (âge moyen : 65 ans; min.-max. : 55-75 ans) par comparaison aux sujets plus jeunes (voir le tableau 2). La différence était la plus marquée chez les hommes, la clairance de la mirtazapine étant de 40 % plus basse chez les sujets âgés que chez les plus jeunes. Il faut donc faire preuve de prudence lorsqu'on administre des comprimés fondants de mirtazapine à des patients âgés (*voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION*).

### **Sexe**

**Âge et sexe :** Dans cette même étude (*voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE – Populations particulières et états pathologiques – Personnes âgées*), on a observé une demi-vie d'élimination significativement plus longue chez les femmes de tous âges (25 à 74 ans) que chez les hommes (demi-vie moyenne de 37 heures pour les femmes et de 26 heures pour les hommes) (voir le tableau 2). Bien que ces différences entraînent, en moyenne, une ASC plus élevée pour les femmes que pour les hommes, il y a énormément de variations individuelles et de chevauchements entre les deux groupes. À cause de ces variations individuelles importantes, il n'est pas indiqué de recommander des doses spécifiques en fonction du sexe (*voir POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION*).

### **Insuffisance hépatique**

**Atteinte hépatique :** Dans une étude comportant une dose unique de 15 mg de mirtazapine, la demi-vie d'élimination de la mirtazapine a augmenté de 40 % chez les sujets atteints d'une affection hépatique légère ou modérée par rapport aux patients ayant une fonction hépatique normale. Cet effet sur l'élimination a entraîné une augmentation de 57 % de l'ASC et une diminution de 33 % de la clairance.

### **Insuffisance rénale**

**Atteinte rénale :** Dans une étude comportant une dose unique de 15 mg de mirtazapine, les sujets ayant une atteinte rénale modérée ou grave ont présenté une diminution importante de la clairance de la mirtazapine et donc, une augmentation importante de l'ASC (54 % et 215 % pour une atteinte

rénale modérée ou grave, respectivement). Chez les sujets ayant une atteinte rénale grave les pics plasmatiques de mirtazapine étaient significativement plus élevés (environ le double de ceux des sujets sans atteinte rénale). Il faut donc faire preuve de prudence lorsqu'on administre des comprimés fondants de mirtazapine à des patients pouvant avoir une fonction rénale altérée.

### **STABILITÉ ET CONSERVATION**

Conserver les comprimés fondants de mirtazapine à la température ambiante (entre 15 et 30 °C), à l'abri de la lumière et de l'humidité.

### **DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION**

Utiliser le comprimé dès l'ouverture de l'alvéole.

### **PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT**

Comprimés dosés à 15 mg : Chaque comprimé blanc, rond et à bords biseautés, portant en creux les marques « 36 » d'un côté et « A » de l'autre, renferme 15 mg de mirtazapine et est destiné à la prise orale. Ingrédients non médicinaux : crospovidone, mannitol, cellulose microcristalline, aspartame (source de phénylalanine), silice sublimée, stéarate de magnésium, saveur de fraise et saveur de menthe poivrée. Présenté en emballages de 5 plaquettes alvéolées de 6 comprimés chacune.

Comprimés dosés à 30 mg : Chaque comprimé blanc, rond et à bords biseautés, portant en creux les marques « 37 » d'un côté et « A » de l'autre, renferme 30 mg de mirtazapine et est destiné à la prise orale. Ingrédients non médicinaux : crospovidone, mannitol, cellulose microcristalline, aspartame (source de phénylalanine), silice sublimée, stéarate de magnésium, saveur de fraise et saveur de menthe poivrée. Présenté en emballages de 5 plaquettes alvéolées de 6 comprimés chacune.

Comprimés dosés à 45 mg : Chaque comprimé blanc, rond et à bords biseautés, portant en creux les marques « 38 » d'un côté et « A » de l'autre, renferme 45 mg de mirtazapine et est destiné à la prise orale. Ingrédients non médicinaux : crospovidone, mannitol, cellulose microcristalline, aspartame (source de phénylalanine), silice sublimée, stéarate de magnésium, saveur de fraise et saveur de menthe poivrée. Présenté en emballages de 5 plaquettes alvéolées de 6 comprimés chacune.

## PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

### RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

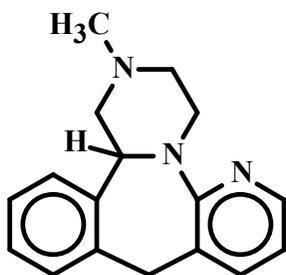
#### Substance pharmaceutique

Dénomination commune : Mirtazapine

Nom chimique : 2-méthyl-1,2,3,4,10,14b-hexahydropyrazino[2,1-a]pyrido[2,3-c][2]benzazépine

Formule moléculaire et masse moléculaire :  $C_{17}H_{19}N_3$  et 265,36

Formule développée :



Propriétés physicochimiques :

Description : Poudre cristalline, d'une couleur allant du blanc au blanc crème

Point de fusion : entre 114 et 117 °C

pH : 7,89 (dispersion à 1 % en poids)

pKa : 7 (eau à 25 °C)

Solubilité : eau (légèrement soluble)  
acide chlorhydrique 0,1N (modérément soluble)  
tampon acétate à pH 4,5 (légèrement soluble)  
tampon acétate à pH 5,1 (légèrement soluble)  
tampon phosphate à pH 6,8 (très légèrement soluble)

Coefficient de partage : Log P (octanol/tampon phosphate à pH 7,4) = 3,09

## ESSAIS CLINIQUES

### Études comparatives de biodisponibilité

Chez 24 hommes bien portants (âgés de 18 à 40 ans) soumis à un jeûne, on a procédé à une étude comparative de la biodisponibilité orale d'une seule dose de 45 mg du produit évalué – les comprimés fondants de mirtazapine – et de 45 mg du produit de référence – les comprimés Remeron RD –, fabriqués par Organon Canada Ltée et achetés au Canada. Il s'agissait d'une étude ouverte, croisée et à répartition aléatoire portant sur deux traitements administrés selon deux séquences et étalée sur deux périodes.

**Tableau 3 : Synthèse des données comparatives de biodisponibilité**

<b>Nom de la substance analysée : mirtazapine (1 × 45 mg) Données mesurées Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %)</b>				
Paramètre	Produit évalué*	Produit de référence†	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance à 90 %
ASC <sub>0-72</sub> (h•ng/mL)	1445,98	1449,97	99,73	93,77-106,06
	1498,78 (28,52)	1501,13 (27,27)		
ASC <sub>1</sub> (h•ng/mL)	1658,15	1667,72	99,43	94,09-105,06
	1726,34 (30,75)	1732,12 (30,08)		
C <sub>max</sub> (ng/mL)	108,43	98,32	110,28	100,45-121,07
	111,30 (22,61)	101,08 (23,61)		
T <sub>max</sub> ◇ (h)	1,00 (58,57)	1,67 (54,79)		
T <sub>1/2</sub> ◇ (h)	27,28 (30,81)	27,41 (32,89)		

\* Comprimés fondants de mirtazapine fabriqués par GenMed, division de Pfizer Canada inc.

† Comprimés Remeron RD, fabriqués par Organon Canada Ltée et achetés au Canada

◇ Moyenne arithmétique seulement (CV%)

### Essais cliniques à l'appui de l'efficacité

L'efficacité des comprimés de mirtazapine pour le traitement de la dépression a été démontrée dans quatre essais américains contrôlés contre placebo (durée de 6 semaines) portant sur des patients externes adultes qui répondaient aux critères de dépression majeure du DSM-III. La dose de mirtazapine, de 5 mg/jour au départ, a été portée jusqu'à 35 mg/jour (vers le début de la troisième semaine). La mesure des résultats s'est faite, entre autres, selon l'échelle de dépression de Hamilton (21 points) et l'échelle de dépression de Montgomery et Asberg. La dose moyenne de mirtazapine pour les patients ayant terminé ces quatre études allait de 21 à 32 mg/jour. D'autres études de confirmation ont utilisé des doses allant jusqu'à 50 mg/jour. Dans les essais américains de courte



- affinité 5-HT <sub>2</sub>	+	-	+
- affinité 5-HT <sub>3</sub>			
Histamine	+	+	+
- antagonisme H <sub>1</sub>			
Acétylcholine	-	-	-
- liaison QNB	-	-	-
- iléon de cobaye			

#### Indices pharmacologiques des effets indésirables (tableau 4)

Les effets secondaires fréquents des antidépresseurs qui peuvent être imputés aux interactions avec les récepteurs sont d'origine anticholinergique (sécheresse buccale, vision floue, constipation, rétention urinaire),  $\alpha_1$ -adrénoLytique (hypotension orthostatique) et antihistaminique (sédation).

La mirtazapine est pratiquement dénuée d'activité anticholinergique, comme l'ont démontré les interactions avec les récepteurs *in vitro* et comme l'a confirmé le test d'antagonisme à la trémorine *in vivo*. On peut donc prédire que l'incidence des effets secondaires anticholinergiques liés à la prise de mirtazapine, observés dans la pratique clinique, devrait être faible. Des essais cliniques l'ont confirmé.

La mirtazapine est un antagoniste modérément faible au niveau des adrénoccepteurs  $\alpha_1$  centraux et périphériques, comme on l'a constaté *in vitro* dans l'étude de la liaison de prazosine radiomarquée aux récepteurs dans des homogénats de cortex cérébral de rats et l'étude sur le canal déférent de rats. À partir de ces observations, on pourrait prévoir une faible incidence d'hypotension orthostatique, ce qui correspond aux observations cliniques chez les patients déprimés.

#### Contribution des énantiomères de la mirtazapine à son profil pharmacologique (tableau 4)

Dans le test d'immobilité acquise visant à caractériser l'activité antidépressive, la mirtazapine et l'énantiomère (S)<sup>+</sup> se révèlent tous deux inactifs, alors que l'énantiomère (R)<sup>-</sup> est actif.

Chez les rats bulbectomisés, un traitement subchronique avec l'énantiomère (S)<sup>+</sup> inverse le comportement anormal alors que l'énantiomère (R)<sup>-</sup> est inactif. Cependant, les baisses des taux de noradrénaline et de MHPG liées à la bulbectomie sont inversées par le traitement subchronique au moyen de l'énantiomère (R)<sup>-</sup>, mais pas avec l'énantiomère (S)<sup>+</sup>.

Les deux énantiomères sont actifs dans le test conflit-punition (évidence d'activité anxiolytique) et dans l'analyse de l'EEG sommeil-éveil chez les rats (suppression du sommeil paradoxal, effet commun à de nombreux psychotropes). Dans la détermination du profil pharmacoélectroencéphalique chez des humains en bonne santé [16], les deux énantiomères présentent un profil « antidépressif » très net pour des doses semblables (0,5 et 1 mg par sujet.)

Les énantiomères de la mirtazapine diffèrent considérablement quant à leur activité biochimique. Le blocage des récepteurs  $\alpha_2$  exercé par la mirtazapine est pratiquement restreint à l'énantiomère (S)<sup>+</sup>, qui est aussi l'antagoniste 5-HT<sub>2</sub> le plus puissant des deux. Cependant, l'énantiomère (R)<sup>-</sup> est le principe actif de la mirtazapine du point de vue de l'activité antagoniste 5-HT<sub>3</sub>. Les deux énantiomères contribuent de manière comparable aux propriétés antihistaminiques et  $\alpha_1$ -adrénoLytiques (faibles) de la mirtazapine.

### **Contribution des métabolites principaux de la mirtazapine à son profil pharmacologique**

La déméthylmirtazapine, le seul métabolite trouvé dans le cerveau des rats après l'administration orale de comprimés de mirtazapine, exerce une activité anxiolytique lors du test conflit-punition chez les rats, mais elle agit moins que la molécule mère sur le profil EEG des rats relatif à l'activité antidépressive. Le métabolite déméthylé a aussi un effet moindre que celui de la molécule mère d'après les tests in vivo portant sur le blocage des récepteurs  $\alpha_2$  et 5-HT<sub>2</sub>. Cela pourrait être imputable à une faible biodisponibilité lors de l'administration par voie générale, puisque les tests in vitro révèlent que l'activité antagoniste de ce composé sur les récepteurs  $\alpha_2$  et 5-HT<sub>2</sub>, indice important de l'activité thérapeutique antidépressive, serait à peu près égale à celle de la mirtazapine. Pour ce qui est de l'activité antagoniste sur le récepteur H<sub>1</sub> de l'histamine, qui est probablement liée à la sédation, le métabolite déméthylé semble moins actif que la molécule mère.

La 8-hydroxymirtazapine, la 8-hydroxydéméthylmirtazapine et le N(2)-oxyde de mirtazapine ne pénètrent apparemment pas dans le cerveau des rats et sont inactifs in vivo, sauf que les métabolites N(2)-oxyde et 8-hydroxy font preuve d'une certaine activité antisérotinergique. In vitro, ces métabolites agissent beaucoup moins que la molécule mère sur les récepteurs importants, tels que le récepteur  $\alpha_2$ , le récepteur 5-HT<sub>2</sub> et le récepteur H<sub>1</sub> de l'histamine. Pour cette raison, on ne les considère pas comme des facteurs importants dans le profil pharmacodynamique de la mirtazapine sur le plan de l'activité thérapeutique ou des effets secondaires.

Quant aux métabolites glucuronoconjugués et sulfonoconjugués, on ne s'attend pas à ce qu'ils soient actifs sur le plan pharmacologique; c'est pourquoi on n'a pratiqué qu'un nombre restreint de tests in vivo et in vitro sur ces métabolites, et ces tests n'ont révélé aucune activité.

### **Pharmacologie cardiovasculaire de la mirtazapine**

#### Effets cardiovasculaires

Chez des lapins en état d'éveil, à des doses de 0,1 et de 1,0 mg/kg administrées par voie i.v., la mirtazapine n'a aucun effet sur la tension artérielle, la fréquence cardiaque et le système nerveux autonome. À raison de 10 mg/kg (voie i.v.), la mirtazapine n'a pas, non plus, d'effet sur la tension artérielle et la fréquence cardiaque, mais elle atténue légèrement la hausse de tension artérielle provoquée par la noradrénaline et la hausse de la fréquence cardiaque provoquée par l'isoprénaline.

Chez des chats anesthésiés, à des doses de 0,1 et de 1,0 mg/kg (voie i.v.), la mirtazapine ne provoque aucun effet cardiovasculaire et n'agit pas sur le système nerveux autonome. À 10 mg/kg (voie i.v.), la mirtazapine provoque une baisse de la tension artérielle et de la fréquence cardiaque et réduit les fluctuations de tension artérielle provoquées par la stimulation du nerf vague et l'occlusion de la carotide.

#### Effets hémodynamiques

Chez des chiens anesthésiés, à une dose de 0,1 mg/kg (voie i.v.), la mirtazapine ne provoque pas de changements hémodynamiques. À une dose de 1,0 mg/kg (voie i.v.), la mirtazapine réduit légèrement la fréquence cardiaque et la contractilité du myocarde et elle augmente légèrement la résistance vasculaire périphérique. À une dose de 10 mg/kg (voie i.v.), la mirtazapine provoque une légère baisse de la fréquence cardiaque et de l'index systolique, ce qui entraîne une légère baisse de l'indice cardiaque, une baisse de la contractilité du myocarde et une hausse de la résistance vasculaire périphérique qui, à son tour, entraîne une baisse du flux sanguin dans l'artère fémorale et l'artère carotide commune.

### Cardiotoxicité

On a analysé la cardiotoxicité de la mirtazapine chez des chiens anesthésiés, sous ventilation artificielle, en perfusant la mirtazapine (30 mg/kg/h par voie i.v.) jusqu'à ce que l'animal meure par arrêt cardiaque. Si l'animal était encore vivant 5 heures après le début de la perfusion, on cessait l'expérience. Quatre des cinq chiens sont morts à la fin des 5 heures de perfusion et un chien a survécu. Le taux plasmatique moyen extrapolé de mirtazapine avant la mort des quatre chiens était d'environ 20 µg/mL, soit environ 200 fois les pics plasmatiques cliniques attendus. On a noté une relation linéaire entre la gravité des effets cardiovasculaires (p. ex. baisse de la tension artérielle, du débit cardiaque et du rapport dP/dt) et la concentration plasmatique de la mirtazapine.

## **TOXICOLOGIE**

### **Toxicité aiguë**

La valeur de la DL<sub>50</sub> orale de mirtazapine chez des souris-suisse mâles était de 830 mg/kg (760-940 mg/kg) après 24 heures et de 810 mg/kg (720-1 010 mg/kg) après 7 jours; chez les femelles, elle était de 720 mg/kg (620-850 mg/kg) après 24 heures et 7 jours.

La valeur de la DL<sub>50</sub> orale de mirtazapine après 24 heures et 7 jours était de 490 mg/kg (427-534 mg/kg) et de 320 mg/kg (240-430 mg/kg), chez des rats Wistar mâles et femelles, respectivement. Dans une étude distincte sur les rats, les énantiomères de la mirtazapine ont donné lieu à une toxicité aiguë semblable, et la DL<sub>50</sub> était de 222 mg/kg pour l'énantiomère (R)- et de 208 mg/kg pour l'énantiomère (S)+.

Surtout aux doses les plus élevées, les signes cliniques observés chez ces deux espèces comprenaient le manque de coordination motrice, une activité réduite, le ptosis, les secousses musculaires, la respiration anormalement lente et l'horripilation. Ces symptômes ont atteint leur paroxysme deux heures après l'administration et ont disparu progressivement au cours de la première journée. Une analyse anatomique macroscopique n'a révélé aucun changement morphologique lié au médicament.

### **Toxicité avec dose répétée**

On a mené des études de toxicité orale de 13 semaines en administrant de la mirtazapine à des rats des deux sexes (doses quotidiennes de 10, 40 et 120 mg/kg) et à des chiens des deux sexes (doses quotidiennes de 5, 20 et 80 mg/kg); ces deux études ont été suivies d'une période de rétablissement de 4 semaines dans le cas des rats et de 7 semaines dans le cas des chiens. Une autre étude a été menée sur des chiens, à l'aide d'une dose unique de 20 mg/kg/jour, pour examiner les changements possibles de la prostate observés lors de l'étude initiale sur les chiens mâles. Des études de toxicité d'un an, suivies de périodes de rétablissement de 5 semaines, ont été menées sur des rats et des chiens, au moyen de doses de 2,5, 20 et 120 mg/kg et de 2,5, 15 et 80 mg/kg, respectivement.

### **Toxicité subchronique**

L'administration orale de mirtazapine à des rats Wistar, à raison de 10 mg/kg/jour pendant 13 semaines consécutives, n'a provoqué aucun effet défavorable, alors que des doses de 40 et de 120 mg/kg/jour ont provoqué :

- des signes cliniques transitoires comprenant la mydriase, le larmolement, le ptosis, l'hypothermie, la bradypnée et l'hypersalivation (seulement chez les femelles ayant reçu 120 mg/kg);
- une diminution transitoire du gain de poids et une baisse initiale de la consommation d'aliments, suivies d'une augmentation de la consommation alimentaire;

- une augmentation du poids de la thyroïde (chez les mâles seulement) associée à l’hypertrophie des cellules folliculaires thyroïdiennes, un effet connu avec les composés qui induisent des enzymes hépatiques microsomaux chez ces espèces (voir l’étude de carcinogénicité chez les rats);
- une hausse du poids de la glande surrénale (chez les femelles seulement) non associée à des changements morphologiques;
- une légère vacuolisation des tubes urinaires corticaux non associée à d’autres changements cytoplasmiques ou nucléaires pouvant indiquer une réaction dégénérative ou nécrotique, un dépôt de lipides ou toute autre perturbation des tests de la fonction rénale. Comme l’a confirmé une étude de toxicité chronique ultérieure, il ne s’agit pas d’une réaction néphrotoxique (voir ci-dessous);
- une légère hypertrophie des cellules hépatiques n’indiquant pas une hépatotoxicité et non accompagnée de perturbations fonctionnelles hépatiques ou de changements dégénératifs.

Tous ces effets étaient réversibles après une période de 4 semaines suivant l’administration.

L’administration orale de mirtazapine à des beagles, pendant 13 semaines consécutives, a provoqué :

- une hausse du poids du foie non associée à l’hépatotoxicité, à des doses de 5, 20 et 80 mg/kg/jour;
- des modifications de comportement comprenant des vomissements occasionnels, des selles molles, une activité motrice réduite et des tremblements, à 20 et 80 mg/kg/jour;
- une légère perte de poids chez des chiens mâles, à une dose de 80 mg/kg/jour;
- une chute des paramètres des globules rouges (hémoglobine et valeur d’hématocrite), à une dose de 80 mg/kg/jour;
- une baisse du poids testiculaire associée à une spermatogenèse réduite, une baisse des poids des épидидymes et un contenu réduit en spermatozoïdes des épидидymes chez deux animaux sur cinq, à une dose de 80 mg/kg/jour.

Une baisse marquée du poids de la prostate a été constatée chez tous les animaux traités au médicament ainsi que chez un mâle du groupe témoin gardé pour le rétablissement. Cet effet a été évalué dans une étude supplémentaire (20 mg/kg/jour pendant 13 semaines consécutives), après quoi on a conclu que les changements du poids prostatique observés dans la première étude n’étaient très probablement pas dus au traitement, mais liés plutôt à des variations saisonnières et à des différences d’âge (les jeunes mâles semblant plus portés aux variations de poids de la prostate que les animaux plus âgés). Les études cliniques n’ont fourni aucune preuve que la mirtazapine puisse avoir un effet sur la prostate des hommes.

### **Toxicité chronique**

L’administration orale de mirtazapine pendant un an à des rats Sprague-Dawley (2,5, 20 et 120 mg/kg/jour) et à des beagles (2,5, 15 et 80 mg/kg/jour) n’a pas provoqué d’effets additionnels par rapport à ceux déjà observés lors des études de toxicité subchronique.

Lors de l’étude sur les rats, on a noté une légère baisse de poids dans les groupes traités à faible dose (mâles et femelles) et à dose moyenne (femelles) et une baisse de poids marquée chez les animaux traités à forte dose, par rapport aux animaux du groupe témoin.

Les examens microscopiques ont révélé que le seul effet lié au médicament était une incidence accrue de vacuolisation cytoplasmique dans les tubes contournés proximaux des reins, dans le groupe de rats traité avec une forte dose, après 6 mois, et dans celui traité avec une dose forte ou intermédiaire, après

12 mois. De plus, il y a eu une incidence accrue d'un pigment brun finement granuleux dans le cytoplasme des cellules de l'épithélium tubaire chez les rats traités avec une forte dose. Ces changements n'étaient accompagnés d'aucun changement cytoplasmique ou nucléaire dégénératif ni d'aucune perturbation des tests de la fonction rénale. La microscopie photonique a indiqué que la vacuolisation est le résultat d'une augmentation de la taille et du nombre des vacuoles constituant le système endocytose/lysosomes dans les tubes contournés proximaux. Cela a été confirmé par examen des reins au microscope électronique. On sait que la vacuolisation se produit quand il y a incompatibilité entre le matériel qui pénètre dans les lysosomes et les enzymes digestives qui s'y trouvent. Ainsi, dans l'étude de toxicité chronique chez les rats traités par la mirtazapine, il se peut qu'une incompatibilité transitoire se soit produite en raison d'une surcharge de la forte dose du matériel testé. Comme dans l'étude de toxicité subchronique de 13 semaines, la vacuolisation tubaire et la pigmentation brune ont été inversées pendant le mois de rétablissement.

L'administration orale de mirtazapine à raison de 2,5 et 15 mg/kg/jour à des beagles, pendant 12 mois, n'a provoqué aucun effet indésirable alors qu'une dose de 80 mg/kg/jour a provoqué :

- des symptômes neurologiques (tremblements et convulsions);
- un déclin de l'état général et des troubles gastro-intestinaux légers;
- une perte de poids, surtout pendant la première moitié de la période de traitement;
- une baisse des paramètres des globules rouges (numération, Hb, hématocrite);
- une légère hausse des taux de phosphatases alcalines et de l'ALT pendant la première moitié du traitement, accompagnée d'une hypertrophie du foie et des cellules hépatiques pouvant indiquer une induction enzymatique. Ces changements n'étaient pas associés à des changements morphologiques du foie indiquant une hépatotoxicité après 6 ou 12 mois;
- des hausses des rapports entre les éléments de la série érythrocytaire et ceux de la série myéloïde dans la moelle osseuse chez les mâles et, dans une moindre mesure, chez les femelles recevant 15 ou 80 mg/kg/jour, après 52 semaines de traitement en raison d'une légère baisse des éléments myéloïdes totaux chez les mâles et chez les femelles et d'une légère hausse des éléments érythrocytaires chez les mâles.

On a constaté la réversibilité des effets liés au médicament après la période d'un mois suivant le traitement.

### **Carcinogénèse**

Des études sur l'action cancérigène ont été menées en administrant la mirtazapine dans les aliments à des souris (2, 20, et 200 mg/kg/jour) et à des rats (2, 20 et 60 mg/kg/jour). D'après l'exposition au médicament (ASC), les doses maximales administrées aux souris et aux rats pour ces études correspondaient à environ 0,7 et 1,2 fois, respectivement, la dose maximale quotidienne recommandée pour les humains (DMRH), qui est de 45 mg/jour. On a constaté une augmentation de l'incidence d'adénome et de carcinome hépatocellulaires chez les souris mâles à la dose élevée. Chez les rats, il y a eu une augmentation d'adénomes hépatocellulaires chez les femelles aux doses intermédiaire et élevée et de tumeurs hépatocellulaires ainsi que d'adénomes/cystadénomes et de carcinomes du follicule thyroïdien chez les mâles à la dose élevée. Les données indiquent que ces effets pourraient découler de mécanismes non génotoxiques dont la pertinence pour les humains n'est pas connue.

Les doses utilisées pour l'étude sur les souris pourraient ne pas avoir été suffisantes pour caractériser tout le potentiel carcinogène des comprimés fondants de mirtazapine.

### **Mutagenèse**

La mirtazapine n'a produit aucun effet mutagène ou clastogène et n'a pas déclenché de dommages généraux à l'ADN, selon plusieurs tests visant à en évaluer la génotoxicité : le test d'Ames, la bioanalyse de mutation génique *in vitro* sur les cellules V 79 de hamsters chinois, le test d'échange des chromatides soeurs *in vitro* dans une culture de lymphocytes de lapins, le test du micronoyau de la moelle osseuse de rats *in vivo* et la bioanalyse de synthèse d'ADN non programmée dans des cellules HeLa.

### **Perte de fertilité**

Dans une étude de la fertilité des rats, la mirtazapine a été administrée à des doses allant jusqu'à 100 mg/kg (1,9 fois la DMRH d'après l'ASC). La copulation et la conception n'ont pas été altérées par le médicament, mais le calendrier des chaleurs a été perturbé à des doses 1,3 fois plus élevées que la DMRH (d'après l'ASC) et des pertes en pré-implantation se sont produites à 1,9 fois la DMRH (d'après l'ASC)..

## BIBLIOGRAPHIE

1. Benkert O, Szegedi A, Kohnen R. Mirtazapine compared with paroxetine in major depression. *J Clin Psychiatry* - 2000; 61:656-662.
2. Bremner JD and Smith WT. ORG 3770 VS amitriptyline in the continuation treatment of depression: A placebo controlled trial. *Eur J Psychiat* 1996;10(1):5-15.
3. Dahl ML, Voortman G, Alm C, Elwin CE, Delbressine L, Vos R, *et al.* In vitro and in vivo studies on the disposition of mirtazapine in humans. *Clin Drug Invest* 1997; 13(suppl. 1):37-46.
4. de Boer T and Ruigt GSF. The selective  $\alpha_2$ -adrenoceptor antagonist mirtazapine (Org 3770) enhances noradrenergic and 5-HT<sub>1A</sub>-mediated serotonergic neurotransmission. *CNS Drugs* 1995; 4(suppl. 1):29-38.
5. de Montigny C, Haddjeri N, Mongeau R and Blier P. The effects of mirtazapine on the interactions between central noradrenergic and serotonergic systems. *CNS Drugs* 1995;4(suppl.1):13-17.
6. Holm KJ, Markham A. Mirtazapine: A review of its use in major depression. *Drugs* 1999; 57:607-631.
7. Leinonen E, Skarstein J, Behnke K, Agren H, Helsdingen JTH. Efficacy and tolerability of mirtazapine versus citalopram: A double-blind randomized study in patients with major depressive disorder. *Intl Clin Psychopharmacol* 1999; 14:329-337.
8. Leonard BE. Mechanisms of action of antidepressants. *CNS Drugs* 1995; 4(suppl. 1):1-12.
9. Loonen AJM, Doorschot CH, Oostelbos MCJM, Sitsen JMA. Lack of drug interactions between mirtazapine and risperidone in psychiatric patients: A pilot study. *Eur Neuropsychopharmacol* 1999; 10:51-57.
10. Montgomery SA. Safety of Mirtazapine: A review. *Int Clin Psychopharmacol* 1995; 10:37-45.
11. Peroutka SJ, "Serotonin Receptor Subtypes: Their Evolution and Clinical Relevance". *CNS Drugs* 1995; 4(suppl. 1):18-28.
12. Radhakishun FS, Bos JvdB, van der Heijden BCJM, Roes KCB, O'Hanlon JF. Mirtazapine Effects on alertness and sleep in patients as recorded by interactive telecommunication during treatment with different dosing regimens. *J Clin Psychopharmacol* 2000; 20:531-537.
13. Ruwe FJL, Smulders RA, Kleijn HJ, Hartmans HLA, Sitsen JMA. Mirtazapine and paroxetine: A drug-drug interaction study in healthy subjects. *Hum Psychopharmacol* 2001; 16:449-459.

14. Sennef C, Timmer CJ, Sitsen JMA. Mirtazapine in combination with amitriptyline: A drug-drug interaction study in healthy subjects. *Hum Psychopharmacol* 2003; 18(2):91-101.
15. Sitsen JMA, Maris FA, Timmer CJ. Concomitant use of mirtazapine and cimetidine: A drug-drug interaction study in healthy male subjects. *Eur J Clin Pharmacol* 2000; 56:389-394.
16. Sitsen JMA, Maris FA, Timmer CJ. Drug-drug interaction studies with mirtazapine and carbamazepine in healthy male subjects. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet* 2001;26(1/2):109-121.
17. Sitsen JMA, Voortman G, Timmer CJ. Pharmacokinetics of mirtazapine and lithium in healthy male subjects. *J Psychopharmacol* 2000; 14:172-176.
18. Sitsen JMA and Zivkov M. Mirtazapine: Clinical Profile. *CNS Drugs* 1995;4(suppl.1):39-48.
19. Spaans E, van den Heuvel MW, Schnabel PG, Peeters PAM, Ching-kon-Sung, UG, Colbers EPH *et al.* Concomitant use of mirtazapine and phenytoin: A drug-drug interaction study in healthy male subjects. *Eur J Clin Pharmacol* 2002; 58:423-429.
20. Wheatly DP, van Moffaert M, Timmerman L and Kremer CME, Mirtazapine: Efficacy and tolerability in comparison with fluoxetine in patients with moderate to severe major depressive disorder. *J Clin Psychiatry* 1998; 59:306-312.
21. Monographie de Remeron RD (Merck Canada Inc). Numéro de contrôle : 139146. Date de révision : 6 mai 2011.

de 18 ans.

### PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

#### Pr **GD-mirtazapine OD**

(comprimés fondants de mirtazapine dosés à 15, à 30 et à 45 mg)

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie de la « monographie de produit » publiée par suite de l'homologation des comprimés GD-mirtazapine OD pour la vente au Canada, et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Le présent dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet des comprimés GD-mirtazapine OD. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

#### AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

##### Les raisons d'utiliser ce médicament :

GD-mirtazapine OD appartient à une catégorie de médicaments appelés antidépresseurs.

GD-mirtazapine OD vous a été prescrit pour soulager vos symptômes de dépression. **Le traitement avec ce type de médicament est très sécuritaire et efficace, surtout lorsque les patients parlent ouvertement à leur médecin de ce qu'ils ressentent.**

##### Les effets de ce médicament :

On ignore comment GD-mirtazapine OD agit pour traiter la dépression. On croit qu'il agit sur des substances présentes dans le cerveau, appelées sérotonine et norépinéphrine.

##### Les circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament :

Ne prenez pas les comprimés GD-mirtazapine OD dans les cas suivants :

- vous êtes allergique au médicament ou à l'un de ses composants (voir la section **Les ingrédients non médicinaux**);
- vous prenez ou avez pris récemment des inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO), y compris certains types d'antidépresseurs et de médicaments contre la maladie de Parkinson (voir la section **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).

##### L'ingrédient médicinal :

Mirtazapine

##### Les ingrédients non médicinaux:

Crospovidone, mannitol, cellulose microcristalline, aspartame (donc, phénylalanine), silice colloïdale anhydre, stéarate de magnésium, saveur de fraise et saveur de menthe poivrée.

##### La présentation :

Comprimés fondants dosés à 15, à 30 et à 45 mg

#### MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

**Durant un traitement avec ce type de médicament, il est important que vous entreteniez un bon dialogue avec votre médecin à propos de ce que vous ressentez.**

**GD-mirtazapine OD n'est pas indiqué chez les enfants de moins**

#### **Apparition ou aggravation de troubles émotionnels ou du comportement**

Pendant les premières semaines du traitement surtout, ou lorsque les doses sont ajustées, certains patients prenant ce type de médicament peuvent se sentir moins bien plutôt que mieux. Par exemple, ces patients peuvent ressentir de l'agitation, de l'hostilité ou de l'anxiété inhabituelles, ou avoir des pensées impulsives ou dérangeantes, comme penser à se faire du mal ou à faire du mal aux autres. Si cela vous arrive (ou, si vous êtes un soignant ou un tuteur, si cela arrive à la personne dont vous vous occupez), consultez votre médecin immédiatement. Votre médecin doit, dans un tel cas, assurer une surveillance étroite. **N'interrompez pas votre traitement par vous-même.**

#### **AVANT d'utiliser GD-mirtazapine OD, informez votre médecin ou votre pharmacien :**

- de tous vos problèmes médicaux, par exemple : crises d'épilepsie, maladie du foie ou du rein, problèmes cardiaques, diabète, basse tension artérielle, glaucome (augmentation de la pression dans l'œil), taux élevé de cholestérol et/ou de triglycérides (gras dans le sang), difficultés à uriner en raison d'une hypertrophie de la prostate, maladie psychiatrique comme la schizophrénie et le trouble bipolaire (exaltation/hyperactivité et humeur dépressive en alternance);
- de tout médicament que vous prenez (avec ou sans ordonnance) (voir la section suivante pour les interactions avec GD-mirtazapine OD);
- de tous les produits naturels ou à base de plantes médicinales que vous prenez (le millepertuis, par exemple);
- si vous êtes enceinte ou pensez à le devenir ou encore, si vous allaitez un nourrisson;
- de vos habitudes de consommation d'alcool;
- si votre médecin vous a dit que vous avez une intolérance à certains sucres.

GD-mirtazapine OD est une source de phénylalanine et peut causer du tort aux gens atteints de phénylcétonurie.

GD-mirtazapine OD ne doit pas être utilisé chez les enfants de moins de 18 ans.

Ne faites pas d'activités qui puissent comporter des dangers, comme conduire une voiture ou utiliser une machine dangereuse, jusqu'à ce que vous soyez certain que ce médicament n'entrave pas votre vigilance ou votre coordination physique.

Consultez votre médecin avant d'arrêter de prendre les comprimés GD-mirtazapine OD ou d'en réduire la dose. Divers symptômes, pourraient survenir après l'arrêt du traitement par GD-mirtazapine OD ou une baisse de la dose; par exemple : étourdissements, rêves anormaux, sensations de choc électrique, agitation, anxiété, difficulté de concentration, maux de tête, tremblements, nausées, vomissements, transpiration, etc. De tels symptômes peuvent aussi survenir si l'on saute une dose. Habituellement, ces symptômes disparaissent d'eux-mêmes. Si des symptômes comme ceux énumérés, ou d'autres, surviennent, dites-le immédiatement à votre médecin. Il se peut que votre médecin ajuste la posologie des comprimés GD-mirtazapine OD pour soulager les symptômes.

#### **Effets chez les femmes enceintes et les nouveau-nés**

Les rapports de pharmacovigilance indiquent que certains nouveau-nés dont les mères ont été traitées pendant la grossesse avec un IRS (inhibiteur sélectif du recaptage de la sérotonine), ou avec d'autres antidépresseurs plus récents, tels que GD-mirtazapine OD, ont connu

à la naissance des complications nécessitant une hospitalisation prolongée, une aide respiratoire et une alimentation par intubation. Les symptômes rapportés comprennent : difficultés respiratoires et/ou alimentaires, crises convulsives, muscles tendus ou trop relâchés, bougeotte et pleurs constants. Dans la plupart des cas, il y avait eu traitement avec l'un des plus récents antidépresseurs pendant le troisième trimestre. Ces symptômes correspondent à un effet indésirable direct de l'antidépresseur sur le bébé ou possiblement à une réaction de sevrage causée par l'arrêt soudain de l'exposition au médicament. Ces symptômes vont habituellement disparaître avec le temps. Cependant, si votre bébé est aux prises avec l'un de ces symptômes, contactez votre médecin dès que possible.

Si vous êtes enceinte, ou si vous allaitez, et prenez un ISRS ou un autre antidépresseur plus récent, tel que GD-mirtazapine OD, vous devriez discuter avec votre médecin des risques et avantages des différentes options de traitement offertes. Il est très important de NE PAS cesser la prise de ces médicaments sans en parler d'abord avec votre médecin. *Voir également la section EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE.*

**INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**

Ne prenez pas GD-mirtazapine OD si vous prenez ou avez récemment pris des inhibiteurs de la monoamine oxydase (p. ex., phénelzine, moclobémide, tranylcypromine, sélégiline, linézolide, bleu de méthylène), de la thioridazine ou du pimozide.

Dites à votre médecin si vous prenez ou avez récemment pris d'autres médicaments (sur ordonnance, en vente libre ou naturels [à base de plantes]), surtout les suivants :

- d'autres antidépresseurs, tels que des ISRS, la venlafaxine et certains antidépresseurs tricycliques;
- d'autres médicaments qui affectent la sérotonine, tels que le tryptophane, les triptans, le lithium, le tramadol et le millepertuis;
- le kétoconazole (pour le traitement des infections à champignon);
- la cimétidine (pour le traitement du reflux et des ulcères d'estomac);
- l'érythromycine (pour le traitement des infections bactériennes [antibiotique]);
- les médicaments utilisés pour traiter l'infection par le VIH (virus de l'immunodéficience humaine), tels qu'une association de fosamprénavir et de ritonavir;
- la néfazodone (pour le traitement de la dépression);
- certains médicaments utilisés pour traiter l'épilepsie, tels que la carbamazépine et la phénytoïne;
- la rifampine (pour le traitement de la tuberculose);
- la warfarine (pour la prévention des caillots sanguins);
- les benzodiazépines (p. ex., le midazolam, l'oxazépam et le diazépam) – car GD-mirtazapine OD pourrait accroître les effets sédatifs de ces agents.

Évitez les boissons alcoolisées pendant que vous prenez GD-mirtazapine OD.

**UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT**

**Posologie habituelle :**

Il est très important que vous preniez les comprimés GD-mirtazapine OD exactement comme votre médecin vous l'a prescrit. La plupart des gens prennent de 15 à 45 mg/jour.

**Comment prendre GD-MIRATAZAPINE OD**

- N'augmentez ou ne diminuez jamais votre dose de comprimés GD-mirtazapine OD, ou celle des gens sous vos soins si vous êtes un soignant ou gardien, à moins que le médecin ne vous le demande. De plus, consultez votre médecin avant de cesser d'utiliser ce médicament (*voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS*).
- Certains symptômes pourraient commencer à diminuer en l'espace d'environ 2 semaines, mais les améliorations les plus importantes pourraient prendre plusieurs semaines. Continuez de suivre les instructions de votre médecin.
- Les comprimés doivent être pris à la même heure chaque jour, de préférence le soir en dose unique (au coucher). Ne les mâchez pas.
- Prenez vos comprimés jusqu'à ce que votre médecin vous dise d'arrêter. Le médecin pourrait vous demander de prendre votre médicament pendant plusieurs mois. Suivez ses instructions.

Si vous oubliez de prendre un comprimé le soir, n'en prenez pas un le lendemain matin, mais attendez plutôt le soir (au coucher) pour continuer votre traitement avec votre dose habituelle.

**Prenez les comprimés de la façon suivante :**

- Pour éviter d'écraser le comprimé, n'appuyez pas sur l'alvéole (figure A).

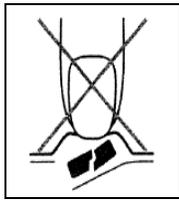


Figure A

- Chaque plaquette est composée de six alvéoles séparées par des perforations. Pliez la plaquette à l'endroit indiqué. Détachez une alvéole le long des perforations (figure 1).

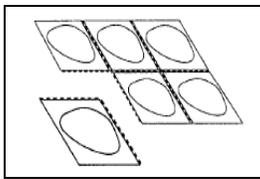


Figure 1

- Décollez délicatement les deux côtés de l'alvéole, en partant du coin indiqué par la flèche (figures 2 et 3).

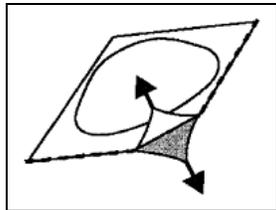


Figure 2

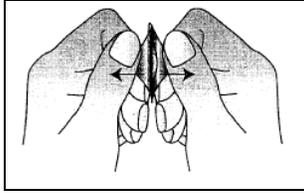


Figure 3

- Sortez le comprimé (assurez-vous d'avoir les mains sèches) et placez-le sur votre langue (figure 4). Il se désintègrera rapidement et vous pourrez l'avaler avec ou sans eau.

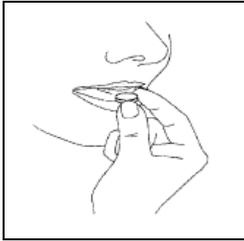


Figure 4

- Prenez le comprimé tout de suite après l'avoir sorti de son alvéole; une fois débarrassé, il ne peut être conservé.
- N'essayez pas de briser le comprimé.

### Surdose

En cas de surdosage, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même si vous ne présentez aucun symptôme.

- Si vous avez pris plusieurs comprimés en même temps, communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé, le service d'urgence de l'hôpital le plus proche ou le centre antipoison de votre région, même si vous ne vous sentez pas malade. Montrez votre emballage de médicament au médecin consulté.

### Dose oubliée

- Ne doublez pas votre dose pour compenser un oubli. Si vous oubliez de prendre un comprimé le soir, n'en prenez pas un le lendemain matin, mais attendez plutôt le soir (au coucher) pour continuer votre traitement avec votre dose habituelle.

## EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE

Comme tout médicament, GD-mirtazapine OD peut causer certains effets indésirables. Il est possible que vous n'en ressentiez aucun. Chez la plupart des patients, les effets indésirables sont légers et passagers. Cependant, certains effets peuvent être graves. Certains effets indésirables peuvent être liés à la dose. Consultez votre médecin si vous éprouvez des effets indésirables, mentionnés ou non ci-dessous, car un ajustement de la dose pourrait s'avérer nécessaire.

- Vous pourriez connaître quelques effets secondaires, tels qu'un appétit accru, un gonflement des chevilles ou des pieds, des étourdissements ou des faiblesses occasionnels (surtout lorsque

vous vous levez rapidement d'une position couchée ou assise), des nausées et des maux de tête.

- Il arrive aussi, mais rarement, que les effets comprennent des irritations cutanées, des sensations cutanées anormales (p. ex., de brûlure, de piqûre, de chatouillements ou de fourmillements), un tremblement involontaire des muscles, une sécheresse de la bouche et de la fatigue.
- Dans de très rares cas, vous pourriez avoir des sensations anormales dans la bouche, un engourdissement de la bouche et une enflure de la bouche.

Certains effets secondaires sont temporaires. Si vous ressentez certains de ces effets, ou d'autres encore, consultez votre médecin, il est possible que la dose doive être ajustée.

### **Diminution du nombre de globules blancs**

Si vous présentez des signes d'infection tels que forte fièvre, frissons, mal de gorge et lésions dans la bouche ou le nez d'apparition subite et inexplicables, avisez immédiatement votre médecin. Dans de rares cas, GD-mirtazapine OD peut entraîner une diminution du nombre de globules blancs, qui sont nécessaires pour combattre les infections.

### **Apparition ou aggravation de troubles émotionnels ou du comportement**

Un faible nombre de patients traités avec ce type de médicament peuvent avoir le sentiment que leur état s'aggrave au lieu de s'améliorer; par exemple, ils peuvent constater l'apparition ou l'aggravation des symptômes suivants : agitation, hostilité, anxiété ou pensées suicidaires. Vous devez immédiatement informer votre médecin si vous constatez de tels changements. Dans cette situation, une surveillance étroite de votre médecin est nécessaire. N'interrompez pas votre traitement par vous-même. *Voir également la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.*

### **Symptômes de sevrage**

Communiquez avec votre médecin avant de réduire la dose de GD-mirtazapine OD ou de cesser de prendre le médicament. Des symptômes tels qu'étourdissements, rêves anormaux, sensation de choc électrique, agitation, anxiété, difficulté à se concentrer, maux de tête, tremblements, nausées, vomissements, sudation et autres symptômes ont été rapportés après l'arrêt du traitement par GD-mirtazapine OD. Ces symptômes disparaissent habituellement sans traitement. Avisez immédiatement votre médecin si vous présentez ces symptômes, ou d'autres symptômes. Votre médecin peut régler la dose de GD-mirtazapine OD pour soulager les symptômes. Pour de plus amples renseignements, voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.**

### **Effets chez les nouveau-nés**

Certains nouveau-nés dont la mère a reçu un ISRS ou des antidépresseurs récents pendant la grossesse ont souffert des symptômes suivants : difficulté à respirer ou à se nourrir, agitation et pleurs constants. Si votre enfant présente l'un de ces symptômes, communiquez avec votre médecin dès que possible. *Pour de plus amples renseignements, voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.*

**EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE**

Symptôme / effet		Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et obtenez des soins médicaux d'urgence
		Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas	
Fréquent	Somnolence qui peut nuire à la concentration, généralement durant les premières semaines du traitement	√		
	Prise de poids	√		
Rare	Ecchymoses (bleus) et (ou) saignements inhabituels et symptômes d'infection tels qu'une forte fièvre subite, des maux de gorge, la formation d'ulcères dans la bouche, d'importants problèmes digestifs ou d'autres signes d'infection (symptômes de trouble des cellules du sang)		√	
	Convulsions (perte de conscience avec des tremblements incontrôlables)			√
	Évanouissement/perte de conscience		√	
	Cauchemars/rêves d'apparence réelle, agitation ou confusion		√	
	Hallucinations (visions ou sons étranges)		√	
	Manie (sensation d'exaltation ou de « planer sur un nuage »)			√
	Acathisie (agitation et incapacité à rester calme)	√		
	Mouvements brusques et incontrôlés	√		
	Jambes agitées (sensation d'agitation durant la nuit qui touche surtout les jambes et qui s'accompagne de contractions musculaires brusques dans les jambes)	√		

**EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE**

		Consultez votre médecin ou votre pharmacien		
	Douleurs aux articulations ou aux muscles		√	
	Jaunisse (coloration jaune des yeux ou de la peau, urine foncée)			√
	Symptômes de dépression (anxiété et difficulté à dormir)	√		
	Réactions cutanées graves telles que syndrome de Stevens- Johnson (fièvre, éruption cutanée, enflure des ganglions lymphatiques, urticaire, ulcères buccaux, irritation des yeux ou enflure des lèvres ou de la langue)			√
	Faible taux de sodium dans le sang (sensation de malaise accompagnée de symptômes tels que faiblesse, somnolence et confusion avec douleur, rigidité ou manque de coordination des muscles)			√
	Très rare	Association de symptômes comme une fièvre inexplicée, la transpiration, une augmentation de la fréquence cardiaque, la diarrhée, des contractions musculaires incontrôlables, des frissons, des réflexes très aigus, de l'agitation, des changements d'humeur et une perte de conscience (peuvent être des signes de syndrome sérotoninergique)		√
<b>Voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS</b>	Apparition ou aggravation de troubles émotionnels ou du comportement			√

*Cette liste d'effets secondaires n'est pas complète. En cas d'effet inattendu ressenti lors de la prise des comprimés GD-mirtazapine OD, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.*

**COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT**

- Conservez le médicament à la température ambiante (entre 15 et 30 °C) dans un endroit sec, à l'abri de la lumière. Prenez le comprimé immédiatement après avoir ouvert l'alvéole.
- Gardez les comprimés GD-mirtazapine OD hors de la portée et

de la vue des enfants.

- N'utilisez pas les comprimés GD-mirtazapine OD après la date de péremption indiquée sur l'emballage.

**SIGNALEMENT DES EFFETS INDÉSIRABLES  
SOUÇONNÉS**

Vous pouvez signaler toute réaction indésirable soupçonnée d'avoir été causée par des produits de santé au programme Canada Vigilance de 3 façons :

- en ligne à l'adresse [www.santecanada.gc.ca/medeffet](http://www.santecanada.gc.ca/medeffet);
- par téléphone, sans frais, au 1-866-234-2345;
- en remplissant le formulaire de déclaration de Canada Vigilance et en le soumettant :
  - par télécopieur, sans frais, au 1-866-678-6789; ou
  - par la poste, à l'adresse :
 

Programme Canada Vigilance  
Santé Canada  
IA : 0701E  
Ottawa, ON K1A 0K9

Les étiquettes affranchies, le formulaire de déclaration et les directives pour la déclaration d'un effet indésirable sont offerts sur le site web de MedEffet Canada à l'adresse [www.santecanada.gc.ca/medeffet](http://www.santecanada.gc.ca/medeffet).

*REMARQUE : Si vous avez besoin de renseignements sur le traitement de l'effet secondaire, veuillez consulter votre professionnel de la santé. Le programme Canada Vigilance ne prodigue pas de conseils médicaux.*

**POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS**

Vous pouvez obtenir ce document et la monographie complète du produit, préparée pour les professionnels de la santé, à l'adresse :

<http://www.pfizer.ca>

ou en communiquant avec le promoteur, GenMed, division de Pfizer Canada inc., au :

1-800-463-6001

GenMed, division de Pfizer Canada inc., a rédigé ce dépliant.

Dernière révision : 29 mars 2012