

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

PrZym-MIRTAZAPINE

(Comprimés de mirtazapine)

15 mg et 30 mg

ANTIDEPRESSEUR

ZYMCAN PHARMACEUTICALS INC.

6111 Avenue Royalmount, Suite 100

Montréal, Québec

H4P 2T4

Date de révision:

18 novembre, 2011

Numéro de contrôle 150994

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE	3
CONTRE-INDICATIONS	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	4
EFFETS INDÉSIRABLES	10
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	16
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	19
SURDOSAGE	21
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	22
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ	25
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	25
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES	27
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	27
ESSAIS CLINIQUES	28
TOXICOLOGIE	32
RÉFÉRENCES	37
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR	39

PrZym-MIRTAZAPINE

(Comprimés de mirtazapine)

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Présentation et teneur	Ingrédients non médicinaux d'importance clinique
Orale	Comprimés dosés à 15 mg et 30 mg	Lactose <i>Voir la section FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT pour connaître la liste complète des ingrédients.</i>

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

Adultes

Zym-MIRTAZAPINE (mirtazapine) est indiqué pour le soulagement des symptômes de la dépression.

Utilisation prolongée de la mirtazapine

Un essai contrôlé par placebo a démontré l'efficacité de la mirtazapine à maintenir une réponse chez des patients atteints de trouble dépressif majeur pendant 40 semaines ou moins après 8 à 12 semaines du traitement initial ouvert. Néanmoins, le médecin qui choisit l'utilisation de Zym-MIRTAZAPINE pour des périodes prolongées devrait périodiquement évaluer la réponse à long terme de chaque patient.

Personnes âgées (> 65 ans) :

Les données issues des essais cliniques et de l'expérience donnent à penser que l'utilisation de la mirtazapine 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 les sections MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Fonction neurologique – Somnolence; Populations particulières – Personnes âgées [> 65 ans]; POSOLOGIE ET ADMINISTRATION et MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE – Populations et situations particulières – Personnes âgées).

Enfants (< 18 ans) :

L'emploi de Zym-MIRTAZAPINE n'est pas indiqué chez les patients de moins de 18 ans (voir les sections MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Généralités – Lien possible avec la manifestation de modifications du comportement et de l'émotivité, y compris l'automutilation; et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité : Zym-MIRTAZAPINE (mirtazapine) est contre-indiqué chez les patients qui présentent une hypersensibilité connue au médicament ou à l'une ou l'autre de ses composantes. Voir la section PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT pour connaître la liste complète des ingrédients.

Inhibiteurs de la monoamine oxydase : Chez les patients qui reçoivent des agents qui peuvent avoir des répercussions sur le système sérotoninergique, administrés en concomitance avec un inhibiteur de la monoamine oxydase (MAO), des cas de réactions graves, parfois mortelles, ont été signalés, incluant 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 agitation extrême évoluant en délire et en coma. Ces réactions ont aussi été signalées chez des patients qui ont récemment cessé de prendre un inhibiteur sélectif du recaptage de la sérotonine (ISRS) et qui ont commencé à prendre un inhibiteur de la MAO. Certains cas présentaient des caractéristiques semblables à un syndrome sérotoninergique ou à un syndrome neuroleptique malin (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Fonction neurologique – Syndrome sérotoninergique/Syndrome neuroleptique malin). Il ne faut donc pas administrer Zym-MIRTAZAPINE en concomitance avec un inhibiteur de la MAO (incluant le linézolide, un antibiotique, et le chlorure de méthylthioninium [bleu de méthylène], une thiazine [colorant], qui sont des exemples d'inhibiteurs de la MAO moins connus) ou dans les deux semaines au minimum qui suivent la fin d'un traitement à un inhibiteur de la MAO. Le traitement par Zym-MIRTAZAPINE 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'inhibiteur de la MAO dans les deux semaines qui suivent la fin du traitement par Zym-MIRTAZAPINE.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

LIEN POSSIBLE AVEC LA MANIFESTATION DE MODIFICATIONS DU COMPORTEMENT ET DE L'ÉMOTIVITÉ, Y COMPRIS L'AUTOMUTILATION

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

- Des analyses récentes de bases de données d'essais cliniques contrôlés par placebo ayant porté sur l'innocuité des inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS) et d'autres antidépresseurs plus récents donnent à penser que l'utilisation de ces médicaments – comparée 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 relatifs de 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 typiques d'agitation couplées à de l'automutilation ou à un comportement néfaste envers les autres. Les manifestations indésirables d'agitation comprennent : acathisie, agitation, désinhibition, labilité émotionnelle, hostilité, agression et dépersonnalisation. Dans certains cas, elles se sont produites dans les quelques semaines suivant le début du traitement.

Il est recommandé de surveiller étroitement les patients de tous âges, à la recherche d'idées suicidaires et d'autres indicateurs possibles d'un comportement suicidaire. Il faut notamment être à l'affût de toute modification comportementale et émotionnelle caractérisée par une agitation.

Symptômes de sevrage

On NE DOIT PAS interrompre brusquement le traitement des patients qui prennent Zym-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 procéder à la réduction graduelle de la dose plutôt qu'à l'interruption brutale du traitement.

Lactose

Le lactose est l'un des ingrédients non médicinaux que renferment les comprimés Zym-MIRTAZAPINE. Par conséquent, les patients qui présentent les troubles héréditaires rares que sont l'intolérance au galactose ou le syndrome de malabsorption du glucose-galactose devraient s'abstenir de prendre des comprimés Zym-MIRTAZAPINE.

Agranulocytose

Lors des essais cliniques de précommercialisation, deux patients (dont l'un était atteint du syndrome de Gougerot-Sjögren) sur 2 796 traités par les comprimés de mirtazapine ainsi qu'un patient traité à l'imipramine ont présenté une agranulocytose. Dans ces trois cas, ce trouble a disparu après l'interruption du traitement. Au cours de la période suivant la commercialisation du produit, de très rares cas d'agranulocytose – la plupart du temps réversible – ont été signalés, mais certains se sont révélés mortels. Les cas de mortalité ont pour la plupart été observés chez des patients de plus de 65 ans. Cependant, au moins un décès a été observé chez un sujet plus jeune. Les patients qui doivent amorcer un traitement avec Zym-MIRTAZAPINE doivent être informés du risque d'agranulocytose, et ils 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 avec les comprimés Zym-MIRTAZAPINE et surveiller le patient de près.

Arrêt du traitement par Zym-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 d'autres symptômes qui pourraient être cliniquement significatifs (voir la section 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 les sections EFFETS INDÉSIRABLES et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Les précautions supplémentaires qui s'imposent sont présentées ci-après.

Carcinogénèse et mutagenèse

Voir la section TOXICOLOGIE pour connaître les résultats des études réalisées auprès d'animaux.

Appareil 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 la 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 la mirtazapine, contre 3 % pour le placebo.

Maladies concomitantes

Administration à des patients atteints d'une maladie concomitante : L'expérience clinique est limitée quant à l'administration de mirtazapine à des patients atteints d'une maladie systémique concomitante. Par conséquent, il faut être prudent quand on prescrit la mirtazapine à des patients atteints de maladies ou de troubles qui influent sur le métabolisme ou les réponses hémodynamiques.

Antécédents de maladies cardiovasculaires

La mirtazapine n'a pas encore été évalué systématiquement ou utilisé 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, La mirtazapine a été associé à une hypotension orthostatique importante chez des volontaires en bonne santé. On a rarement signalé une hypotension orthostatique chez des patients souffrant de dépression. Il faut faire preuve de prudence lorsqu'on utilise Zym-MIRTAZAPINE chez des patients atteints de maladies cardiovasculaires ou cérébrovasculaires pouvant être aggravées par l'hypotension (antécédents d'infarctus du myocarde, angine ou accident ischémique cérébral) et de troubles prédisposant à l'hypotension (déshydratation, hypovolémie et traitement antihypertenseur).

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 de drogue, ces observations n'étaient pas systématiques et il est impossible de prédire, à partir de cette expérience restreinte, 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 en marché. Pour cette raison, il faut soigneusement évaluer les patients pour dépister toute toxicomanie et, le cas échéant, ces patients doivent faire l'objet d'une surveillance étroite quant à l'abus ou à la mauvaise utilisation de la mirtazapine (p. ex., l'apparition d'une tolérance, l'augmentation de la dose ou un comportement de recherche de drogue).

Fonction endocrinienne/métabolisme

Augmentation de l'appétit et gain pondéral : Des études contrôlées de courte durée menées aux É.-U. ont permis de constater que la prise de la mirtazapine entraînait 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 ≥ 7 % s'est produit chez 7,5 % des patients prenant la mirtazapine, contre 0 % pour le placebo. Le gain pondéral moyen dans les essais contrôlés de longue durée aux É.-U. était d'environ 3,6 kilogrammes (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.

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.

Fonction hématologique

Voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Généralités, Agranulocytose.

Fonctions hépatique/biliaire/pancréatique

Atteinte hépatique : La concentration plasmatique de la mirtazapine s'élève chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée et grave (voir la section MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE – Populations et situations particulières). Chez de tels patients, une augmentation de la dose doit se faire sous étroite surveillance (voir la section POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Hausses des taux de transaminases : Dans des études américaines contrôlées et de courte durée, on a constaté des hausses importantes, sur le plan clinique, du taux d'ALT (SGPT) (3 fois la valeur normale) chez 2 % des patients traités par la mirtazapine et chez 0 % de ceux prenant le placebo. La plupart des patients n'ont pas manifesté de signes ou de symptômes associés à une fonction hépatique altérée. Alors que quelques patients ont dû abandonner le traitement en raison d'augmentations du taux d'ALT, d'autres l'ont poursuivi et leurs taux d'enzymes sont redevenus normaux durant le traitement. Il faut utiliser la mirtazapine avec prudence chez les patients dont la fonction hépatique est altérée (voir la section POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

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

Fonction neurologique

Somnolence : Lors d'études américaines contrôlées et de courte durée, on a observé un effet de

somnolence accompagnant la prise des comprimés de mirtazapine chez 54 % des patients, contre 18 % pour le placebo. Dans ces études, la somnolence a entraîné l'abandon du traitement chez 10 % des patients recevant de la mirtazapine, contre 2 % pour ceux du groupe placebo. La mirtazapine peut altérer les fonctions mentales ou motrices en raison de son effet sédatif marqué. 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 Zym-MIRTAZAPINE ne nuit pas à leur capacité de se livrer à ces activités sans danger.

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 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 la mirtazapine. Bien que la fréquence de tels accès ait été très faible durant le traitement par la mirtazapine, il faut faire preuve de prudence pour 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 la mirtazapine. Cependant, aucune étude contrôlée n'a été menée avec des patients ayant des antécédents de crises convulsives. Pour cette raison, il faut utiliser Zym-MIRTAZAPINE avec prudence chez des patients ayant de tels antécédents.

Syndrome sérotoninergique/Syndrome neuroleptique malin : Des événements ressemblant à un syndrome sérotoninergique ou à un syndrome neuroleptique malin sont survenus, à de rares occasions, en association avec le traitement par la mirtazapine, particulièrement lorsque la mirtazapine est administré en concomitance avec d'autres agents sérotoninergiques et(ou) neuroleptiques/antipsychotiques. Comme ces syndromes pourraient entraîner des états pouvant mettre la vie des patients en danger, il faut cesser le traitement par Zym-MIRTAZAPINE 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 en délire et en coma, et il faut entreprendre un traitement symptomatique de soutien. En raison du risque d'apparition de syndrome sérotoninergique ou de syndrome neuroleptique malin, il ne faut pas administrer Zym-MIRTAZAPINE en concomitance avec un inhibiteur de la MAO 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 les sections CONTRE-INDICATIONS

et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

Yeux

La prudence s'impose pour le traitement des patients atteints de glaucome aigu à angle étroit et présentant une pression intraoculaire élevée.

Troubles psychiatriques

Suicide : La dépression est associée à un risque accru de pensées suicidaires, d'automutilation 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 avec 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 démontrent 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.

Il faut prescrire de très petites quantités de Zym-MIRTAZAPINE, conformément aux pratiques établies, de façon à réduire le risque de surdose (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Généralités – Lien possible avec la manifestation de modifications du comportement et de l'émotivité, y compris l'automutilation).

Fonction rénale

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

Populations particulières

Femmes enceintes : L'innocuité de la mirtazapine pendant la grossesse n'a pas été démontrée. Il ne faut donc pas l'administrer à des femmes en âge de procréer ou qui allaitent, à moins que, de l'avis du médecin traitant, les avantages attendus pour la patiente ne dépassent les risques possibles courus par 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 la mirtazapine, ont connu des complications nécessitant une hospitalisation prolongée, une aide respiratoire et une alimentation par intubation. Ces complications peuvent se produire 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. Ces caractéristiques 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 portrait clinique correspond au syndrome sérotoninergique (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Fonction neurologique – Syndrome sérotoninergique/Syndrome neuroleptique malin). Le médecin traitant une femme enceinte par Zym-MIRTAZAPINE pendant le troisième trimestre doit considérer attentivement les risques et les avantages possibles de ce traitement (voir la section POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

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

Femmes qui allaitent : L'innocuité de la mirtazapine pendant l'allaitement n'a pas été établie. Les données chez l'animal et les données limitées chez l'humain montrent la présence de faibles concentrations de mirtazapine dans le lait maternel. La décision de poursuivre ou d'abandonner le traitement avec Zym-MIRTAZAPINE 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 de la mirtazapine pour les enfants de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Zym-MIRTAZAPINE n'est pas indiqué chez les patients de moins de 18 ans (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Généralités – Lien possible avec la manifestation de modifications du comportement et de l'émotivité, y compris l'automutilation; et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Il n'existe aucune donnée d'innocuité au long cours, concernant la croissance, la maturation et le développement cognitif et comportemental chez les enfants et chez les adolescents.

Personnes âgées (> 65 ans) : Des études de pharmacocinétique ont révélé une clairance réduite chez les personnes âgées, la clairance la plus faible ayant été observée chez les femmes. Les patients âgés pourraient être plus vulnérables aux effets indésirables tels que la somnolence, les étourdissements ou la confusion mentale. Il ne faut augmenter le titrage de la dose qu'avec prudence (voir les sections MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, POSOLOGIE ET ADMINISTRATION et MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Fonction neurologique – Somnolence).

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 à la 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 la mirtazapine (chez 5 % ou plus des sujets traités par la mirtazapine et au moins deux fois plus fréquents 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 rapportés dans les études cliniques

Puisque les études cliniques sont menées dans des conditions très particulières, les taux d'effets indésirables peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des études cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables d'un médicament qui sont tirés d'études cliniques s'avèrent utiles pour déterminer les effets indésirables liés au médicament et leurs taux approximatifs.

Événements indésirables survenus chez 1 % ou plus des patients traités par la mirtazapine:

Le tableau ci-après présente les événements indésirables qui se sont produits chez 1 % ou plus des patients traités par la 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 signalé ces événements indésirables cliniques avec leurs propres termes. Ces événements effets indésirables 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 prévoir 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 se comparer aux chiffres obtenus dans les autres recherches comportant différents traitements, différentes utilisations et différents chercheurs. Les chiffres cités donnent toutefois au médecin quelques indications lui permettant d'évaluer approximativement le rôle relatif des facteurs liés aux médicaments ou d'autres facteurs non médicamenteux contribuant au taux d'incidence des effets secondaires dans la population étudiée.

TABLEAU 1 : Incidence des réactions cliniques indésirables (≥ 1 % pour la mirtazapine) dans les études cliniques américaines de courte durée et contrôlées contre le placebo^{1, 2, 3}

Effets indésirables selon le système physiologique	Zym-MIRTAZAPINE n = 453	Placebo n = 361
Ensemble de l'organisme		
Asthénie	34 (8 %)	17 (5 %)
Syndrome de la grippe	22 (5 %)	9 (3 %)
Douleurs dorsales	9 (2 %)	3 (1 %)
Système digestif		
Sécheresse buccale	112 (25 %)	54 (15 %)
Augmentation de l'appétit	76 (17 %)	7 (2 %)
Constipation	57 (13 %)	24 (7 %)
Métabolisme et nutrition		
Gain pondéral	54 (12 %)	6 (2 %)
Œdème périphérique	11 (2 %)	4 (1 %)
Œdème	6 (1 %)	1 (0 %)
Système musculo-squelettique		
Myalgie	9 (2 %)	3 (1 %)
Système nerveux		
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 %)
Système respiratoire		
Dyspnée	5 (1 %)	1 (0 %)
Système uro-génital		
Fréquence urinaire	8 (2 %)	5 (1 %)

n = nombre de patients

¹ Pourcentages arrondis à l'entier le plus près.

² Effets dont l'incidence était plus élevée pour le placebo que pour la mirtazapine : infections, douleurs, céphalées, nausée, diarrhée et insomnie.

³ Effets dont l'incidence était comparable pour la mirtazapine et pour le placebo : douleurs thoraciques, palpitations, tachycardie, hypotension posturale, dyspepsie, flatulences, baisse de la libido, hypertonie, nervosité, rhinite, pharyngite, transpiration, amblyopie, acouphène et altération du goût.

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'ECG : Les électrocardiogrammes de 338 patients traités par la 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 ≥ 500 ms chez les patients traités à la mirtazapine. La variation moyenne du QTc était de +1,6 ms pour la mirtazapine et de -3,1 ms pour le placebo. On a associé la mirtazapine 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 la mirtazapine à 2 796 patients. La liste des réactions qui suit comprend celles 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, bien que ces réactions se soient produites pendant le traitement par la mirtazapine, elles ne sont pas nécessairement liées au médicament. Après la liste des réactions indésirables, l'incidence des résultats anormaux d'analyses de laboratoire cliniquement significatifs obtenus pour ≥ 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 1/1 000 patients; les événements **rares** sont ceux qui se sont produits chez moins de 1/1 000 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 :** décoloration 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, délire, illusions, 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, alopécie; **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 jeûné; or, ces paramètres sont modifiés par l'apport alimentaire. Les patients traités par la 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 la mirtazapine et de 1,1 % pour le placebo.

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

Effets indésirables rapportés après la commercialisation du produit

Effets indésirables signalés après la commercialisation de la 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 – Généralités – 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 sédation.

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 et fatigue.

Effets 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 la 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 les sections MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et POSOLOGIE ET 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 les sections MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Interactions médicamenteuses graves

- **Inhibiteurs de la monoamine oxydase : voir la section CONTRE-INDICATIONS**

Aperçu

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

La biotransformation et les paramètres pharmacocinétiques de la mirtazapine peuvent être modifiés par l'induction ou l'inhibition des enzymes qui métabolisent les médicaments.

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 de Zym-MIRTAZAPINE et d'un inhibiteur de la monoamine oxydase (**incluant le linézolide, un antibiotique, et le chlorure de méthylthioninium [bleu de méthylène], une thiazine [colorant], qui sont des exemples d'inhibiteurs de la MAO moins connus**) est contre-indiquée en raison des réactions graves potentielles ayant des caractéristiques semblables au syndrome sérotoninergique ou au syndrome neuroleptique malin (voir les sections CONTRE-INDICATIONS et MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Fonction neurologique – Syndrome

sérotoninergique/Syndrome neuroleptique malin).

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 Zym-MIRTAZAPINE.

Inducteurs des isoenzymes du cytochrome P450

Inducteurs du CYP3A4 (pour les fins de ces études, les deux médicaments ont été utilisés à l'état d'équilibre)

- **Phénytoïne** : Chez des hommes en bonne santé (n = 18), la phénytoïne (à 200 mg par jour) a entraîné une hausse de la clairance de la mirtazapine (à 30 mg par jour), ce qui a réduit de moitié la concentration plasmatique de mirtazapine. En revanche, celle-ci n'a pas modifié notablement les paramètres pharmacocinétiques de la phénytoïne. Lors de l'utilisation concomitante des deux agents, 3 patients sur 19 ont éprouvé de la fatigue, et 1 sur 19 a vu apparaître 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 hommes en bonne santé (n = 24), la carbamazépine (à 400 mg 2 f.p.j.) a fait augmenter la clairance de la mirtazapine (à 15 mg 2 f.p.j.), ce qui a réduit 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 rifampicine) 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 hommes en bonne santé (n = 12), lorsque la cimétidine (à 800 mg 2 f.p.j.) a été administrée à l'état d'équilibre avec de la mirtazapine (à 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 les paramètres pharmacocinétiques 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), 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 au moment de l'instauration d'un traitement concomitant à la cimétidine, ou l'accroître à la fin du traitement à la cimétidine.

Kétoconazole : Chez des hommes en bonne santé de race blanche (n = 24), l'administration concomitante de mirtazapine et de kétoconazole – puissant inhibiteur du CYP3A4 – (à 200 mg 2 f.p.j. pendant 6,5 jours) a entraîné une hausse du pic plasmatique et de l'ASC associés à une dose unique de 30 mg de mirtazapine d'environ 40 % et 50 % respectivement. 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 de

puissants inhibiteurs du CYP3A4, d'inhibiteurs des protéases du VIH, d'antifongiques azolés, d'érythromycine ou de néfazodone.

Paroxétine : Au cours d'une étude portant sur les interactions *in vivo* réalisée chez des métaboliseurs en bonne santé ayant une forte activité métabolique CYP2D6 (n = 24), on a constaté que la mirtazapine (à 30 mg/jour), après atteinte de l'état d'équilibre, ne modifiait pas considérablement les paramètres pharmacocinétiques de la paroxétine (à 40 mg/jour) – un inhibiteur du 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) lorsque l'agent était associé à de la paroxétine. Cette différence semble dénuée de pertinence 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 ont repris des valeurs normales 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 patients en bonne santé, grands métaboliseurs CYP2D6 (n = 32), l'amitriptyline (à 75 mg/jour), à l'état d'équilibre, n'a pas modifié considérablement les paramètres pharmacocinétiques de la mirtazapine à l'état d'équilibre (30 mg/jour), pas plus que ne l'a fait la mirtazapine pour les paramètres pharmacocinétiques de l'amitriptyline. Au cours de l'utilisation concomitante, on a noté les événements indésirables suivants à une fréquence supérieure à celle associée aux deux agents 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 relevé aucune autre anomalie. On recommande donc d'administrer l'amitriptyline et la mirtazapine en concomitance avec prudence.

Warfarine : Chez des hommes en bonne santé (n = 16), la mirtazapine (à 30 mg/jour) à l'état d'équilibre a donné lieu à une hausse légère mais statistiquement significative (0,2) du ratio normalisé international (RNI) chez des sujets traités à la warfarine pour atteindre des taux sous-thérapeutiques d'activité prothrombine (RNI entre 1,5 et 2,0) à l'état d'équilibre. On ne peut donc exclure que l'effet serait plus prononcé pour une dose plus élevée de mirtazapine, et il est conseillé de surveiller le RNI pendant un traitement à la warfarine et à la mirtazapine.

Lithium : Ni effet clinique pertinent ni modification notable des paramètres pharmacocinétiques n'ont été observés chez des hommes en bonne santé soumis à un traitement concomitant au lithium à des niveaux sous-thérapeutiques (600 mg/jour pendant 10 jours) à l'état d'équilibre et à la mirtazapine (dose unique de 30 mg). Le taux sérique de lithium était d'environ 0,3 mmol/L

10 heures après l'administration. On ignore les effets de doses plus élevées de lithium sur les paramètres pharmacocinétiques 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, la caractérisation de l'effet de la mirtazapine (à 30 mg par jour) à l'état d'équilibre sur les paramètres pharmacocinétiques de la rispéridone (jusqu'à 3 mg 2 f.p.j.) à l'état d'équilibre est peu concluante, 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, six 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 de l'apparition potentielle d'un syndrome sérotoninergique, il faut faire preuve de prudence lorsqu'on administre Zym-MIRTAZAPINE en concomitance avec d'autres médicaments ou agents qui peuvent avoir des répercussions 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 les sections CONTRE-INDICATIONS et MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Fonction neurologique – Syndrome sérotoninergique/Syndrome neuroleptique malin).

Médicaments liés aux protéines plasmatiques : Comme la mirtazapine est liée aux protéines plasmatiques (85 %), il faut faire preuve de prudence quand Zym-MIRTAZAPINE est administré 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 à propriété médicinale, et la mirtazapine. Ces interactions peuvent faire accroître les effets indésirables. Un ajustement de la dose de Zym-MIRTAZAPINE devrait être considéré s'il a été cliniquement recommandé.

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, les patients doivent être avertis d'éviter de consommer des boissons alcoolisées pendant qu'ils suivent un traitement par Zym-MIRTAZAPINE.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

L'utilisation de Zym-MIRTAZAPINE (mirtazapine) chez les patients de moins de 18 ans n'est pas indiquée (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS : LIEN POSSIBLE AVEC LA MANIFESTATION DE MODIFICATIONS DU COMPORTEMENT ET DE L'ÉMOTIVITÉ, Y COMPRIS L'AUTOMUTILATION).

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 Zym-MIRTAZAPINE, ont connu des complications nécessitant une hospitalisation prolongée, une aide respiratoire et une alimentation par intubation (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS). Le médecin traitant une femme enceinte au moyen de Zym-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 Zym-MIRTAZAPINE au troisième trimestre.

Enfants :

Voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – LIEN POSSIBLE AVEC LA MANIFESTATION DE MODIFICATIONS DU COMPORTEMENT ET DE L'ÉMOTIVITÉ, Y COMPRIS L'AUTOMUTILATION.

PATIENTS ÂGÉS OU PRÉSENTANT UNE ALTÉRATION RÉNALE OU HÉPATIQUE MODÉRÉE OU GRAVE :

Chez les patients âgés et chez ceux qui sont atteints d'insuffisance rénale ou hépatique grave, des données pharmacocinétiques limitées (voir la section MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE) révèlent une hausse des concentrations sériques ou une clairance réduite de la mirtazapine. La dose de Zym-MIRTAZAPINE doit donc être ajustée avec soin pour ces patients (voir la section MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE – Pharmacocinétique).

Posologie recommandée et ajustement posologique

TRAITEMENT INITIAL

ADULTES :

Les comprimés Zym-MIRTAZAPINE (mirtazapine) s'administrent en doses uniques, de préférence le soir au coucher. La dose initiale recommandée est de 15 mg par jour. Au cours des essais cliniques, les patients recevaient généralement des doses de mirtazapine allant de 15 à 45 mg par jour. Bien que le rapport entre la dose et la réponse antidépressive n'ait pas encore été établi, il se pourrait que les patients qui ne répondent pas à une dose initiale de 15 mg puissent profiter d'une dose accrue pouvant aller jusqu'à 45 mg par jour (voir la section 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 de la mirtazapine a démontré que son efficacité pour traiter la dépression chronique est maintenue pour des périodes allant jusqu'à 40 semaines suivant les 8 à 12 semaines de traitement initial au moyen d'une dose allant de 15 à 45 mg/jour (voir la section MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE). En se basant sur ces données limitées, il est impossible de savoir si la dose d'entretien nécessaire de la mirtazapine est identique ou non

à la dose nécessaire pour obtenir la réponse initiale. On devrait réévaluer périodiquement les patients afin de déterminer la nécessité de continuer le traitement et la dose appropriée pour un tel traitement.

ARRÊT DU TRAITEMENT PAR Zym-MIRTAZAPINE

Des symptômes associés à la diminution de la dose ou à l'arrêt du traitement par Zym-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 les sections 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 les sections MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et EFFETS INDÉSIRABLES).

Dose oubliée

Le patient ne doit pas prendre 2 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 Zym-MIRTAZAPINE

Les comprimés doivent être pris à la même heure chaque jour, de préférence le soir en dose unique (au coucher). Ils doivent être avalés entiers avec de l'eau. Informer le patient de ne pas mâcher le comprimé (voir la **PARTIE III – RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR**).

SURDOSAGE

Expérience auprès des humains : Lors des essais cliniques, le seul décès dû à une surdose de médicament signalé chez des patients traités par la mirtazapine s'est produit alors qu'il y avait prise concomitante d'amitriptyline et de chlorprothixène (étude clinique non américaine). Un examen des taux plasmatiques a révélé que la dose de mirtazapine prise était de 30 à 45 mg, alors que les taux plasmatiques de l'amitriptyline et du chlorprothixène atteignaient des valeurs toxiques. Dans d'autres cas de surdose de mirtazapine antérieurs à la commercialisation, on a rapporté les signes et les symptômes suivants : désorientation, somnolence, trous de mémoire et tachycardie. On n'a relevé ni anomalie de l'ECG, ni coma ou convulsions à la suite d'une surdose de mirtazapine pris seul.

D'après l'expérience consécutive à la commercialisation accumulée auprès de 35 millions de patients exposés à mirtazapine (traitements moyens de 30 mg/jour durant 3 mois), des cas mortels de surdose de mirtazapine administré seul ont été signalés. Dans bien des cas, on ne dispose pas des détails concernant la dose précise ingérée. Des surdoses mortelles de mirtazapine administré seul sont survenues à des doses de seulement 440 mg environ, ce qu'on a déterminé selon les

taux plasmatiques après le décès, en présumant une pharmacocinétique linéaire. Toutefois, on a signalé un cas de survie à une dose unique de mirtazapine de 1 350 mg.

L'expérience accumulée jusqu'à présent concernant les surdoses de mirtazapine révèle que les symptômes sont généralement légers. On signale une dépression du système nerveux central accompagnée d'une désorientation et d'une sédation prolongée, en plus d'une tachycardie et d'une hypertension ou hypotension légère. L'issue pourrait toutefois être plus sérieuse (comme le décès) lorsque des surdoses nettement supérieures à la dose thérapeutique sont ingérées, et surtout si plusieurs produits sont en cause.

Conduite à tenir en cas de surdose : Le traitement devrait comporter les mesures normales prises pour traiter une surdose avec tout antidépresseur.

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

Le traitement d'une surdose à la mirtazapine n'a pas encore été fait au moyen d'une diurèse forcée, d'une dialyse, d'une hémoperfusion ou d'une transfusion d'échange. On ne connaît aucun antidote à la mirtazapine.

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

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

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

Le mode d'action de Zym-MIRTAZAPINE en comprimés, comme celui des autres médicaments efficaces dans le traitement d'un trouble dépressif majeur, est inconnu.

Les preuves 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 des hétérorécepteurs inhibiteurs adrénergiques α_2 présynaptiques centraux, ce qui devrait entraîner une activité centrale noradrénergique et sérotoninergique accrue. On ignore la portée clinique de cette propriété.

Pharmacodynamique

La mirtazapine agit comme antagoniste au niveau des autorécepteurs et des hétérorécepteurs inhibiteurs adrénergiques α_2 présynaptiques centraux, ce qui entraîne une activité centrale

noradrénergique et sérotoninergique accrue. On ignore la portée clinique de cette propriété, mais cette action pourrait en expliquer l'effet antidépresseur.

La mirtazapine est un puissant antagoniste des récepteurs 5-HT₂ et 5-HT₃. Bien qu'on ignore exactement la portée clinique de cette propriété, l'antagonisme des récepteurs 5-HT₂ et 5-HT₃ pourrait expliquer les faibles taux de nausées, d'insomnie et d'anxiété observés lors des essais cliniques. La mirtazapine n'a pas d'effets importants directs sur les récepteurs 5-HT_{1A} et 5-HT_{1B}.

Chacun des deux énantiomères de la mirtazapine semble contribuer à son activité pharmacologique. L'énantiomère (+) bloque les récepteurs 5-HT₂ de même que les récepteurs α_2 et l'énantiomère (-) bloque les récepteurs 5-HT₃. On ignore la portée clinique de ces caractéristiques, mais elles pourraient expliquer l'effet antidépresseur et le tableau d'effets secondaires de l'agent.

La mirtazapine est un puissant antagoniste des récepteurs de l'histamine (H₁), ce qui pourrait contribuer à son effet sédatif et, peut-être, à une prise de poids liée à un appétit accru.

La mirtazapine est un antagoniste périphérique adrénergique α_1 modéré et cette propriété pourrait expliquer les quelques cas d'hypotension orthostatique signalés en rapport avec son usage.

La mirtazapine est un antagoniste modéré au niveau des récepteurs muscariniques, une propriété qui pourrait expliquer l'apparition occasionnelle des effets secondaires anticholinergiques associés à son utilisation et signalés 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 elle 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.

Métabolisme : La mirtazapine est métabolisée de façon extensive et éliminée quantitativement par 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 du composé d'origine.

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 pour une concentration allant de 10 à 1 000 ng/mL. Cette liaison semble à la fois non spécifique et réversible. L'affinité de liaison de la mirtazapine aux protéines hépatiques humaines est de 2,8 fois supérieure à celle des protéines plasmatiques humaines. Comme c'est le cas pour tout médicament qui se lie aux protéines, il faut soigneusement en surveiller l'administration concomitante à d'autres médicaments pouvant avoir une interaction avec la mirtazapine au niveau de la liaison protéinique (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

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

Groupe	T_{1/2} (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 [#] n = 8	32,2 ± 15,4	31,1 ± 15,1
Femmes âgées [#] n = 8	40,6 ± 12,8	39,0 ± 10,8

* exprimé en heures

[#] Les groupes de personnes « âgées » étaient composés de sujets de 55 ans ou plus (de 55 à 75 ans; âge moyen : 65 ans)

Populations et situations particulières

Enfants : L'emploi de Zym-MIRTAZAPINE n'est pas indiqué chez les patients de moins de 18 ans (voir les sections MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Généralités – **Lien possible avec la Manifestation de modifications du comportement et de l'émotivité, y compris l'automutilation** et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Personnes âgées :

Les résultats d'une étude ont indiqué qu'à la suite de l'administration de 20 mg par jour de mirtazapine pendant 7 jours, la clairance orale a été réduite chez les sujets plus âgés (âge moyen : 65 ans; fourchette : de 55 à 75 ans) par comparaison aux sujets plus jeunes (voir le tableau 2). La différence était la plus marquée chez les hommes, pour qui la clairance de la mirtazapine était de 40 % plus basse chez les sujets âgés comparés aux plus jeunes, la clairance la plus faible ayant été observée chez les femmes âgées. Il faut donc faire preuve de prudence lors de l'administration de Zym-MIRTAZAPINE à des patients âgés (voir les sections MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Sexe :

Âge et sexe : Dans cette même étude (voir la section MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE – Populations et situations particulières – Personnes âgées), on a observé une période

de 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 vs 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 un chevauchement considérable de l'ASC d'un individu à l'autre de groupes différents. À cause de ces variations individuelles importantes, il n'est pas indiqué de recommander des doses spécifiques selon le sexe de la personne (voir la section POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Insuffisance hépatique :

Maladie du foie : 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 comparativement à des 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 :

Affection rénale : Dans une étude comportant une dose unique de 15 mg de mirtazapine, les sujets atteints d'anomalies rénales modérées ou graves ont présenté une diminution importante de la clairance de mirtazapine et, donc, d'une augmentation importante de l'ASC (54 % et 215 % pour une affection rénale modérée ou grave, respectivement). Les sujets atteints d'anomalies rénales graves avaient des pics plasmatiques de mirtazapine significativement plus élevés (environ le double de ceux des sujets n'ayant pas d'affection rénale). Ces résultats indiquent qu'il faut faire preuve de prudence lors de l'administration de Zym-MIRTAZAPINE à des patients pouvant avoir une fonction rénale altérée.

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

Conserver à une température ambiante contrôlée, entre 15 et 30 °C, et protéger de la lumière.

DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Les comprimés doivent être avalés entiers, avec de l'eau. Il faut dire aux patients de ne pas mâcher les comprimés.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Les comprimés de Zym-MIRTAZAPINE (mirtazapine) sont fournis comme suit:

Comprimés de 15 mg – Comprimé jaune, ovale, sécable et pelliculé portant l'inscription « 1 » à gauche de la rainure et « 5 » à droite de la rainure. Les lettres « MIR » sont inscrits de l'autre côté du comprimé. Disponible en flacons PEHD blancs contenant 100 comprimés.

Comprimés de 30 mg – Comprimé rouge-brun, ovale, sécable et pelliculé portant l'inscription « 3 » à gauche de la rainure et « 0 » à droite de la rainure. Les lettres « MIR » sont inscrits de

l'autre côté du comprimé. Disponible en flacons PEHD blancs contenant 100 comprimés et en paquets de 30 comprimés de plaquettes alvéolées.

Composition :

Comprimés de 15 mg : Chaque comprimé pelliculé contient 15 mg de mirtazapine. Les ingrédients non-médicinaux sont (alphabétiquement) : cellulose microcristalline, dioxyde de silice colloïdal, dioxyde de titanium, glycolate d'amidon sodique, hydroxypropylméthylcellulose, monohydrate de lactose, oxyde de fer jaune synthétique, polyéthylèneglycol, polysorbate 80 et stéarate de magnésium.

Comprimés de 30 mg : Chaque comprimé pelliculé contient 30 mg de mirtazapine. Les ingrédients non-médicinaux sont (alphabétiquement) : cellulose microcristalline, dioxyde de silice colloïdal, dioxyde de titanium, glycolate d'amidon sodique, monohydrate de lactose, oxyde de fer jaune, oxyde de fer rouge, polyalcool de vinyle-part. hydrolysé, polyéthylèneglycol, stéarate de magnésium et talc.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

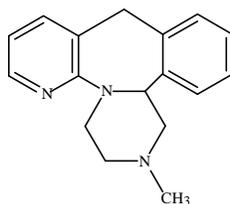
Substance pharmaceutique

Dénomination commune : mirtazapine

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

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

Formule développée :



Propriétés physicochimiques : Mirtazapine est une poudre cristalline d'une couleur allant du blanc au blanc crème ou jaunâtre, qui est peu soluble dans l'eau. Le pKa dans l'eau est de 7 à 25°C. Le pH de la solution d'eau sans CO₂ à 1% (p/p) est de 7,9.

ESSAIS CLINIQUES

Étude comparative de biodisponibilité

Une étude comparative de biodisponibilité comparant des comprimés Zym-MIRTAZAPINE 30 mg, manufacturés par Zymcan Pharmaceuticals Inc., aux comprimés REMERON[®] 30 mg, manufacturés par Organon Canada Ltd., a été réalisée chez des hommes adultes sains (de 21 à 54 ans) sous condition de jeûne. Les données de biodisponibilité ont été mesurées et sont résumés dans le tableau suivant :

TABLE 3

SOMMAIRE DES DONNÉES COMPARATIVES DE BIODISPONIBILITÉ POUR LES ÉTUDES À DOSE UNIQUE

Mirtazapine versus Remeron [®] (Une dose unique de 30 mg - 1 X 30 mg) De données mesurées Sans correction de teneur Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %)			
PARAMÈTRE	TEST *	RÉFÉRENCE †	RAPPORT DES MOYENNES GÉOMÉTRIQUES (%)
ASC _T (ng.h/mL)	600,88 631,13 (30,86)	584,99 609,28 (28,18)	102,71
ASC _I (ng.h/mL)	685,19 716,29 (29,06)	635,81 662,51 (28,75)	102,99
C _{MAX} (ng/mL)	58,60 60,61 (25,83)	55,95 58,32 (29,92)	104,75
T _{MAX} ** (h)	1,65 (40,40)	1,76 (32,22)	---
T _½ ** (h)	20,89 (25,99)	19,83 (27,03)	---

* Comprimés Zym-MIRTAZAPINE

† Comprimés de REMERON[™], manufacturés par Organon Canada Ltd., achetés au Canada.

** Représenté sous forme de moyenne arithmétique seulement (CV %).

Essais cliniques à l'appui de l'efficacité

L'efficacité de la 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 complété 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 durée contrôlés contre placebo et comportant des doses flexibles (mirtazapine, n = 323), 70 % et 54 % des patients ont reçu des doses finales ≥ 20 mg et ≥ 25 mg, respectivement.

Lors d'une étude de plus longue durée, les patients ayant répondu au traitement initial aigu de 8 à 12 semaines par la mirtazapine et qui répondaient aux critères de trouble dépressif majeur du DSM-IV ont fait l'objet d'une répartition aléatoire pour poursuivre le traitement par la mirtazapine ou recevoir un placebo sur une période allant jusqu'à 40 semaines d'observation pour déceler une rechute. Pendant la phase ouverte, on entendait par « réponse » l'obtention d'un score total ≤ 8 pour le HAMD-17 et un score d'amélioration-CGI de 1 ou 2 lors de deux visites consécutives commençant à la semaine 6 des 8 à 12 semaines constituant la phase ouverte de l'étude. La rechute pendant la phase à double insu était déterminée par chaque investigateur. Les patients ayant reçu le traitement par la mirtazapine en continu ont montré un taux de rechute significativement plus bas pendant les 40 semaines suivantes comparativement aux patients du groupe placebo. Cette corrélation a été démontrée autant chez les patients hommes que chez les femmes.

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

La mirtazapine et ses énantiomères ont été étudiés pour leurs effets pharmacologiques sur des modèles de comportement lié à la dépression (tableau 3) chez des souris et des rats, et à partir de l'analyse d'EEG de rats lors des phases sommeil-éveil, ainsi que d'études d'interactions au niveau des récepteurs (récepteurs de la noradrénaline, de la sérotonine [5-HT], de l'histamine, de l'acétylcholine et de la dopamine chez des rats et des cobayes).

du canal déférent isolé 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)+ se révèlent tous deux inactifs, alors que l'énantiomère (R)- est actif.

Chez les rats bulbectomisés, un traitement subchronique avec l'énantiomère (S)+ inverse le comportement anormal alors que l'énantiomère (R)- 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)-, mais pas avec l'énantiomère (S)+.

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, un effet commun à de nombreux psychotropes). Dans des profils de pharmaco-EEG chez les humains correspondant à des volontaires en bonne santé [16], les deux énantiomères présentent un bilan « 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. L'activité de blocage des récepteurs α_2 de la mirtazapine est pratiquement restreinte à l'énantiomère (S)+, qui est aussi l'antagoniste 5-HT₂ le plus puissant des deux. Cependant, l'énantiomère (R)- est le principe actif de la mirtazapine du point de vue de l'activité antagoniste 5-HT₃. Les deux énantiomères contribuent de manière comparable aux propriétés antihistaminiques et α_1 -adréno-lytiques (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 une administration orale de la mirtazapine, exerce une activité anxiolytique lors du test conflit-punition chez les rats, mais il est moins actif que la molécule mère dans le profil EEG des rats pour ce qui est de l'activité antidépressive. Le métabolite déméthylé est aussi moins actif que la molécule mère quant à l'activité antagoniste dans les tests *in vivo* pour le blocage des récepteurs antagonistes α_2 et 5-HT₂. Cela pourrait être imputable à une faible biodisponibilité lors de l'administration par voie générale, puisque les tests *in vitro* révèlent que ce composé est d'une activité à peu près égale à celle de la mirtazapine comme antagoniste des récepteurs α_2 et 5-HT₂, qui sont des indices importants de l'activité thérapeutique antidépressive. Pour ce qui est de l'antagonisme au récepteur de l'histamine H₁, qui est probablement lié à la sédation, le métabolite déméthylé semble moins actif que la molécule mère.

Il n'a pas été démontré que la 8-hydroxymirtazapine, la 8-hydroxydéméthylmirtazapine et le N(2)-oxyde de mirtazapine pénètrent dans le cerveau des rats et sont inactifs *in vivo*, à l'exception des métabolites N(2)-oxyde et 8-hydroxy, qui font preuve d'une certaine activité antisérotoninergique. *In vitro*, ces métabolites sont beaucoup moins actifs que la molécule mère aux récepteurs importants, tels que le récepteur α_2 , le récepteur 5-HT₂ et le récepteur de l'histamine H₁. Pour cette raison, on ne les considère pas comme pertinents pour le profil pharmacodynamique de la mirtazapine sur le plan de l'activité thérapeutique ou des effets secondaires.

On ne s'attend pas à ce que les glucoroconjugués et les sulfonoconjugués soient actifs sur le plan pharmacologique; c'est pourquoi on n'a pratiqué qu'un nombre restreint de tests *in vivo* et *in vitro* avec 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 il limite légèrement la hausse de tension artérielle provoquée par la noradrénaline et celle 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 raison de 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 il 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 fémoral et de l'artère carotide primitive.

Cardiotoxicité

On a analysé la cardiotoxicité chez des chiens anesthésiés, sous ventilation artificielle, par une perfusion intraveineuse de mirtazapine (30 mg/kg/h) 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 après 5 heures de perfusion et un chien a survécu. Le taux plasmatique moyen extrapolé de la mirtazapine avant la mort des quatre chiens était d'environ 20 µg/mL, c'est-à-dire environ 200 fois les pics plasmatiques cliniques attendus. On a mis en évidence un rapport linéaire entre la gravité des effets cardiovasculaires (p. ex. baisse de la tension artérielle, baisse du débit cardiaque et baisse du dP/dt) et la concentration plasmatique de mirtazapine.

TOXICOLOGIE

Toxicité aiguë

La valeur de la DL₅₀ orale de la 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 DL₅₀ orale de la 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 DL₅₀ 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 la mirtazapine à des rats des deux sexes suivies d'une période de rétablissement de 4 semaines à des doses quotidiennes de 10, 40 et 120 mg/kg ainsi que chez des chiens des deux sexes, suivies d'une période de rétablissement de 7 semaines à des doses quotidiennes de 5, 20 et 80 mg/kg. Une deuxième étude a été menée sur des chiens, à raison 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 corporel 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 corporels, 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 par la mirtazapine, mais liés plutôt à des variations saisonnières et à des différences d'âge (les jeunes mâles donnant l'impression d'être plus sensibles aux changements du 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, le poids corporel dans les groupes traités à faible dose (mâles et femelles) et à dose moyenne (femelles) était généralement légèrement plus bas que chez les animaux du groupe témoin; il y a eu une baisse marquée du poids corporel chez les animaux traités à forte dose.

Les examens microscopiques ont révélé que le seul effet lié au médicament était une incidence accrue de vacuolisation intracytoplasmique 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 les vacuolisations sont 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 les vacuolisations se produisent 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 corporel, 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.

Carcinogène, mutagène, perte de fertilité

Carcinogène : Des études sur l'action cancérigène ont été menées avec la mirtazapine administrée à des souris dans les aliments, à raison de 2, 20, et 200 mg/kg/jour et à des rats, à des doses de 2, 20 et 60 mg/kg/jour. Les doses maximales administrées aux souris et aux rats pour ces études, d'après l'exposition au médicament (ASC), étaient d'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 de l'adénome hépatocellulaire et du carcinome 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 intermédiaires et élevées et de tumeurs hépatocellulaires ainsi que d'adénomes/cystadénomes du follicule thyroïdien et de carcinomes chez les mâles à la dose élevée. Les données indiquent que ces effets pourraient être tributaires 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 de mirtazapine.

Mutagène : 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 sœurs *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).

RÉFÉRENCES

1. BENKERT, O., A. SZEGEDI et R. KOHNEN. « Mirtazapine compared with paroxetine in major depression », *J Clin Psychiatry*, vol. 61, 2000, p. 656-662.
2. BREMNER, J. D. et W. T. SMITH. « ORG 3770 vs. amitriptyline in the continuation treatment of depression: A placebo-controlled trial », *Eur J Psychiat*, vol. 10, n° 1, 1996, p. 5-15.
3. DAHL, M. L., G. VOORTMAN, C. ALM, C. E. ELWIN, L. DELBRESSINE, R. VOS et coll. « *In vitro* and *in vivo* studies on the disposition of mirtazapine in humans », *Clin Drug Invest*, vol. 13 (suppl. 1), 1997, p. 37-46.
4. de BOER, T. et G. S. F. RUIGT. « The selective α_2 -adrenoceptor antagonist mirtazapine (ORG 3770) enhances noradrenergic and 5-HT_{1A}-mediated serotonergic neurotransmission », *CNS Drugs*, 4 (suppl. 1), 1995, p. 29-38.
5. de MONTIGNY, C., N. HADDJERI, R. MONGEAU et P. BLIER. « The effects of mirtazapine on the interactions between central noradrenergic and serotonergic systems », *CNS Drugs*, vol. 4 (suppl. 1), 1995, p. 13-17.
6. HOLM, K. J. et A. MARKHAM. « Mirtazapine: A review of its use in major depression », *Drugs*, vol. 57, 1999, p. 607-631.
7. LEINONEN, E., J. SKARSTEIN, K. BEHNKE, H. AGREN et J. T. H. HELSDINGEN. « Efficacy and tolerability of mirtazapine versus citalopram: A double-blind randomized study in patients with major depressive disorder », *Intl Clin Psychopharmacol*, vol. 14, 1999, p. 329-337.
8. LEONARD, B. E. « Mechanisms of action of antidepressants », *CNS Drugs*, vol. 4 (suppl. 1), 1995, p. 1-12.
9. LOONEN, A. J. M., C. H. DOORSCHOT, M. C. J. M. OOSTELBOS et J. M. A. SITSEN. « Lack of drug interactions between mirtazapine and risperdone in psychiatric patients: A pilot study », *Eur Neuropsychopharmacol*, vol. 10, 1999, p. 51-57.
10. MONTGOMERY, S. A. « Safety of Mirtazapine: A review », *Int Clin Psychopharmacol*, vol. 10, 1995, p. 37-45.
11. PEROUTKA, S. J. « Serotonin receptor subtypes: Their evolution and clinical relevance », *CNS Drugs*, vol. 4 (suppl. 1), 1995, p. 18-28.
12. RADHAKISHUN, F. S., J. v. d. B. BOS, B. C. J. M. van der HEIJDEN, K. C. B. ROES et J. F. O'Hanlon. « Mirtazapine Effects on alertness and sleep in patients as recorded by interactive telecommunication during treatment with different dosing regimens », *J Clin Psychopharmacol*, vol. 20, 2000, p. 531-537.

13. RUWE, F. J. L., R. A. SMULDERS, H. J. KLEIJN, H. L. A. HARTMANS et J. M. A. SITSEN. « Mirtazapine and paroxetine: A drug-drug interaction study in healthy subjects », *Hum Psychopharmacol*, vol. 16, 2001, p. 449-459.
14. SENNEF, C., C. J. TIMMER et J. M. A. SITSEN. « Mirtazapine in combination with amitriptyline: A drug-drug interaction study in healthy subjects », *Hum Psychopharmacol*, vol. 18, n° 2, 2003, p. 91-101.
15. SITSEN, J. M. A., F. A. MARIS et C. J. TIMMER. « Concomitant use of mirtazapine and cimetidine: A drug-drug interaction study in healthy male subjects », *Eur J Clin Pharmacol*, vol. 56, 2000, p. 389-394.
16. SITSEN, J. M. A., F. A. MARIS et C. J. TIMMER. « Drug-drug interaction studies with mirtazapine and carbamazepine in healthy male subjects », *Eur J Drug Metab Pharmacokinet*, vol. 26, n° 1-2, 2001, p. 109-121.
17. SITSEN, J. M. A., G. VOORTMAN et C. J. TIMMER. « Pharmacokinetics of mirtazapine and lithium in healthy male subjects », *J Psychopharmacol*, vol. 14, 2000, p. 172-176.
18. SITSEN, J. M. A. et M. ZIVKOV. « Mirtazapine: Clinical profile », *CNS Drugs*, vol. 4 (suppl. 1), 1995, p. 39-48.
19. SPAANS, E., M. W. van den HEUVEL, P. G. SCHNABEL, P. A. M. PEETERS, U. G. CHING-KON-SUNG, E. P. H. COLBERS et coll. « Concomitant use of mirtazapine and phenytoin: A drug-drug interaction study in healthy male subjects », *Eur J Clin Pharmacol*, vol. 58, 2002, p. 423-429.
20. WHEATLY, D. P., M. van MOFFAERT, L. TIMMERMAN et C. M. E. KREMER. « Mirtazapine: Efficacy and tolerability in comparison with fluoxetine in patients with moderate to severe major depressive disorder », *J Clin Psychiatry*, vol. 59, 1998, p. 306-312.
21. Monographie de produit *Remeron™*, Merck Canada inc., Date de révision: 6 mai, 2011, numéro de contrôle: 139147.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

Pr Zym-MIRTAZAPINE
(comprimés de mirtazapine)

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie de la monographie du produit publiée à la suite de l'approbation de la vente au Canada de Zym-MIRTAZAPINE et s'adresse tout particulièrement au consommateur. Le présent dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de Zym-MIRTAZAPINE. 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

Zym-MIRTAZAPINE appartient à une catégorie de médicaments appelés antidépresseurs.

Zym-MIRTAZAPINE vous a été prescrit pour soulager vos symptômes de dépression. **Un traitement avec ces types de médicaments est plus sécuritaire et efficace lorsque vous et votre docteur avez une bonne communication à propos de ce que vous ressentez.**

Les effets de ce médicament

On ignore comment Zym-MIRTAZAPINE agit pour traiter la dépression. On croit que Zym-MIRTAZAPINE a des effets sur les composantes chimiques du cerveau appelées sérotonine et norépinéphrine.

Les circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament

Ne prenez pas Zym-MIRTAZAPINE dans les cas suivants :

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

L'ingrédient médicinal

Mirtazapine

Les ingrédients non médicinaux importants

Comprimés de 15 mg : Chaque comprimé pelliculé contient 15 mg de mirtazapine. Les ingrédients non-médicinaux sont (alphabétiquement) : cellulose microcristalline, dioxyde de silice colloïdal, dioxyde de titane, glycolate d'amidon sodique, hydroxypropylméthylcellulose, monohydrate de lactose, oxyde de fer jaune synthétique, polyéthylène glycol, polysorbate 80 et stéarate de magnésium.

Comprimés de 30 mg : Chaque comprimé pelliculé contient 30 mg de mirtazapine. Les ingrédients non-médicinaux sont (alphabétiquement) : cellulose microcristalline, dioxyde de silice colloïdal, dioxyde de titane, glycolate d'amidon sodique, monohydrate de lactose, oxyde de fer jaune, oxyde de fer rouge, polyalcool de vinyle-part. hydrolysé, polyéthylène glycol, stéarate de magnésium et talc.

Les formes posologiques

Comprimés : 15 mg et 30 mg

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Durant un traitement avec ces types de médicaments, il est important que vous et votre médecin ayez une bonne communication à propos de ce que vous ressentez.

Zym-MIRTAZAPINE n'est pas indiqué chez les enfants de moins de 18 ans.

Apparition ou aggravation de troubles émotionnels ou comportementaux

En particulier pendant les premières semaines du traitement ou lorsque les doses sont ajustées, un petit nombre de patients prenant un médicament de ce type pourraient se sentir moins bien plutôt que mieux. Par exemple, ces patients pourraient ressentir de l'agitation, de l'hostilité ou de l'anxiété inhabituelles, ou avoir des pensées impulsives ou dérangeantes telles que de penser à se faire du mal ou à faire du mal aux autres. Si cela devait vous arriver, ou à ceux sous vos soins si vous êtes un soignant ou gardien, consultez votre médecin immédiatement. Votre médecin doit, dans un tel cas, assurer une surveillance étroite. **N'interrompez pas votre traitement par vous-même.**

Consultez votre médecin ou votre pharmacien AVANT d'utiliser Zym-MIRTAZAPINE :

- à propos de tous vos problèmes médicaux, tels que des antécédents de crises d'épilepsie, de maladie du foie ou du rein, de problèmes cardiaques, de diabète, de basse tension artérielle, de glaucome (augmentation de la pression intraoculaire), de haut taux de cholestérol et/ou de triglycérides (gras dans le sang), de difficultés à uriner en raison d'une hypertrophie de la prostate ainsi que des maladies psychiatriques comme la schizophrénie et le

trouble bipolaire (exaltation/hyperactivité et humeur dépressive en alternance);

- à propos de tout médicament que vous prenez (avec ou sans ordonnance) (voir la section suivante pour les interactions avec Zym-MIRTAZAPINE);
- à propos de tous les produits naturels ou à base de plantes médicinales que vous prenez (le millepertuis, par exemple);
- si vous êtes enceinte ou si vous pensez à le devenir ou encore, si vous allaitez un nourrisson;
- à propos de vos habitudes de consommation d'alcool;
- si vous avez une intolérance au galactose ou un syndrome de malabsorption du glucose-galactose héréditaire.

Zym-MIRTAZAPINE 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 Zym-MIRTAZAPINE ou d'en réduire la dose. Divers symptômes, notamment étourdissement, rêves anormaux, sensations de choc électrique, agitation, anxiété, difficulté de concentration, maux de tête, tremblements, nausées, vomissements, transpiration ou d'autres symptômes pourraient se présenter après l'arrêt du traitement par Zym-MIRTAZAPINE ou une baisse de la dose. De tels symptômes peuvent aussi se présenter si le patient saute une dose. Habituellement, ces symptômes disparaissent d'eux-mêmes. Si des symptômes comme ceux énumérés ou d'autres surviennent, faites-en part à votre médecin immédiatement. Il se peut que votre médecin ajuste la posologie de Zym-MIRTAZAPINE 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 ISRS (inhibiteur sélectif du recaptage de la sérotonine), ou avec d'autres antidépresseurs plus récents tels que Zym-MIRTAZAPINE, ont connu à la naissance des complications nécessitant une hospitalisation prolongée, une aide respiratoire et une alimentation par intubation. Les symptômes rapportés comptent : difficultés respiratoire et/ou alimentaire, 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'apport du 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 allaitez, et prenez un ISRS, ou un autre antidépresseur plus récent, tel que Zym-MIRTAZAPINE, 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 Zym-MIRTAZAPINE si vous prenez ou avez récemment pris des inhibiteurs de la monoamine oxydase (p. ex., phénelzine, moclobémide, tranylcypromine, sélégiline, linézolide et bleu de méthylène), de la thioridazine ou du pimozide.

Dites à votre médecin si vous prenez ou avez récemment pris des médicaments (sur ordonnance, en vente libre ou naturels [herbes médicinales]), 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 le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), 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 rifampicine (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 Zym-MIRTAZAPINE pourrait accroître les effets sédatifs de ces agents.

Évitez les boissons alcoolisées pendant que vous prenez Zym-MIRTAZAPINE.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Posologie habituelle

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

Comment prendre Zym-MIRTAZAPINE :

- N'augmentez ou ne diminuez jamais votre dose de Zym-MIRTAZAPINE, ou celle des gens sous vos soins si vous êtes un soignant ou gardien, à moins que votre médecin ne vous le

demande. De plus, consultez votre médecin avant de cesser d'utiliser ce médicament. (Voir Mises en garde et précautions lors d'un traitement par Zym-MIRTAZAPINE.)

- 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). Avalez les comprimés entiers avec de l'eau. 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 les instructions du médecin.
- Ne doublez pas votre dose si vous avez oublié de prendre votre médicament.
- 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.

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.

Dose oubliée

Ne doublez pas votre dose si vous avez oublié de prendre votre médicament. 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, Zym-MIRTAZAPINE peut causer certains effets indésirables. Il est possible que vous n'en ressentiez aucun. Chez la plupart des patients, les effets indésirables sont bénins et passagers. Cependant, certains 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., sensations 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, qui pourrait vouloir ajuster votre dose.

Diminution du nombre de globules blancs

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

Apparition ou aggravation de troubles émotionnels ou comportementaux

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 Zym-MIRTAZAPINE 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 avec Zym-MIRTAZAPINE. 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 Zym-MIRTAZAPINE 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		Demandez d'urgence des soins médicaux
		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)	√		
	Douleur aux articulations ou aux muscles		√	
	Jaunisse (coloration jaune des yeux ou de la peau, urine foncée)			√
	Symptômes de dépression (anxiété et difficulté à dormir)	√		

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE				
Symptôme/effet		Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Demandez d'urgence des soins médicaux
		Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas	
	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 Voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	Association de symptômes comme une fièvre inexpliquée, 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)			√
	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 de Zym-MIRTAZAPINE, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

- Gardez à une température ambiante constante, entre 15°C et 30°C, et protégez de la lumière.
- Gardez Zym-MIRTAZAPINE hors de la portée et de la vue des enfants.
- N'utilisez pas Zym-MIRTAZAPINE après la date de péremption indiquée sur l'emballage.

DÉCLARATION DES EFFETS INDÉSIRABLES SOUPÇONNÉS

Vous pouvez déclarer les effets indésirables soupçonnés associés à l'utilisation des produits de santé au Programme Canada Vigilance de l'une des 3 façons suivantes :

- En ligne www.santecanada.gc.ca/medeffet
- Par téléphone, en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345;
- En remplissant un formulaire de déclaration de Canada Vigilance et en le faisant parvenir
 - par télécopieur, au numéro sans frais 1-866-678-6789
 - par la poste au: Programme Canada Vigilance
Santé Canada
Indice postal 0701E
Ottawa, ON K1A 0K9

Les étiquettes préaffranchies, le formulaire de déclaration de Canada Vigilance ainsi que les lignes directrices concernant la déclaration d'effets indésirables sont disponibles sur le site Web de MedEffet^{MC} Canada à www.santecanada.gc.ca/medeffet.

REMARQUE : Pour obtenir des renseignements relatifs à la gestion des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

On peut obtenir ce document et la monographie complète du produit, rédigée pour les professionnels de la santé, en communiquant avec le promoteur, Zymcan Pharmaceuticals Inc., au 1-888-550-6060.

Ce dépliant a été préparé par
Zymcan Pharmaceuticals Inc.
Montréal Québec
H4P 2T4

Dernière révision: 18 novembre 2011.