

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

COMPRIMÉS^{Pr} TEVA-MIRTAZAPINE OD

(Mirtazapine)

Comprimés à désintégration orale

15 mg, 30 mg et 45 mg

Norme Teva

ANTIDÉPRESSEUR

Teva Canada Limitée
30 Novopharm Court
Toronto (Ontario)
Canada M1B 2K9
www.tevacanada.com

Date de révision :
Le 15 septembre 2017

Numéro de contrôle de la présentation : 208706

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	5
EFFETS INDÉSIRABLES	13
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	20
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	24
SURDOSAGE.....	26
MODE D' ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	27
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ.....	31
DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION.....	31
FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.....	32
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES	33
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES.....	33
ESSAIS CLINIQUES.....	34
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE.....	36
TOXICOLOGIE.....	39
RÉFÉRENCES.....	43
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR.....	45

COMPRIMÉS^{Pr} TEVA-MIRTAZAPINE OD

(Mirtazapine)

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme pharmaceutique / teneurs	Ingrédients non médicinaux
Orale	Comprimés à désintégration orale / 15 mg, 30 mg et 45 mg	Arôme d'orange, aspartame, crospovidone, Eudragit, mannitol, silice, stéarate de magnésium et xylitol.

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

Adultes :

Les COMPRIMÉS TEVA-MIRTAZAPINE OD (mirtazapine) sont indiqués pour le soulagement des symptômes de la dépression.

Utilisation prolongée des COMPRIMÉS TEVA-MIRTAZAPINE OD :

Chez les patients atteints d'un trouble dépressif majeur, l'efficacité de la mirtazapine dans le maintien d'une réponse pouvant aller jusqu'à 40 semaines après la période initiale de traitement ouverte de 8 à 12 semaines a été établie lors d'une étude contrôlée par placebo. Néanmoins, les médecins qui choisissent de prescrire de la mirtazapine pendant une période prolongée doivent évaluer régulièrement l'effet à long terme du médicament sur le patient.

Personnes âgées (> 65 ans) :

Les résultats des essais cliniques et l'expérience semblent indiquer que l'administration de la mirtazapine à des personnes âgées pourrait être associée à des différences sur le plan de l'innocuité ou de l'efficacité; on peut trouver de brefs commentaires dans les sections se rapportant à ces sujets [voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Troubles neurologiques, Somnolence; Populations particulières, Personnes âgées (> 65 ans); POSOLOGIE ET ADMINISTRATION; et MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations et cas particuliers, Personnes âgées**].

Enfants (< 18 ans) : L'emploi des COMPRIMÉS TEVA-MIRTAZAPINE OD n'est pas indiqué chez les patients de moins de 18 ans (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités, Association potentielle à des modifications du comportement ou à des**

perturbations émotionnelles, voire à l'automutilation; voir aussi EFFETS INDÉSIRABLES, Enfants; POSOLOGIE ET ADMINISTRATION; et MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations et cas particuliers, Enfants).

CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité

Les COMPRIMÉS TEVA-MIRTAZAPINE OD sont contre-indiqués chez les patients qui présentent une hypersensibilité connue à ce médicament ou à l'un de ses ingrédients. Pour obtenir une liste complète des ingrédients, veuillez consulter la section **FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT**.

Inhibiteurs de la monoamine-oxydase

Des réactions graves, parfois mortelles, ont été signalées chez des patients recevant des agents pouvant avoir des effets sur le système sérotoninergique en concomitance avec un inhibiteur de la monoamine-oxydase (MAO), dont les suivants : hyperthermie, rigidité, myoclonie, instabilité autonome possiblement accompagnée de fluctuations rapides des signes vitaux et changements de l'état mental comprenant une agitation extrême évoluant en délire et en coma. Ces réactions ont aussi été signalées chez des patients qui avaient commencé à prendre un inhibiteur de la MAO peu après avoir cessé un traitement par un inhibiteur sélectif du recaptage de la sérotonine (ISRS). Certains cas présentaient des caractéristiques évoquant un syndrome sérotoninergique ou un syndrome malin des neuroleptiques (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Troubles neurologiques, Syndrome sérotoninergique/syndrome malin des neuroleptiques**).

Il ne faut donc pas administrer les COMPRIMÉS TEVA-MIRTAZAPINE OD en concomitance avec un inhibiteur de la MAO (y compris le linézolide, un antibiotique, et le chlorure de méthylthionium [bleu de méthylène], une thiazine [colorant], des IMAO moins connus) ou dans les 2 semaines au minimum qui suivent la fin d'un traitement par un IMAO. Le traitement par les COMPRIMÉS TEVA-MIRTAZAPINE OD doit alors être entrepris avec prudence, et la dose augmentée graduellement jusqu'à l'obtention d'une réponse optimale. Il ne faut pas administrer d'inhibiteur de la MAO dans les 2 semaines qui suivent la fin du traitement par les COMPRIMÉS TEVA-MIRTAZAPINE OD.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

ASSOCIATION POTENTIELLE À DES MODIFICATIONS DU COMPORTEMENT OU À DES PERTURBATIONS ÉMOTIONNELLES, VOIRE À L'AUTOMUTILATION.

Enfants : données provenant des essais cliniques contrôlés par placebo

- Si l'on se fie aux analyses récentes de bases de données d'essais cliniques contrôlés portant sur l'innocuité des ISRS et d'autres antidépresseurs de nouvelle génération, l'emploi de ces médicaments chez les patients de moins de 18 ans peut être associé à des modifications du comportement et de l'état émotionnel, de même qu'à une augmentation — par rapport à ce que l'on observe avec le placebo — du risque d'idéation ou de comportement suicidaires.
- Compte tenu, cependant, du petit nombre de dénominateurs communs dans les bases de données d'essais cliniques, et considérant la variabilité des incidences signalées avec le placebo, il n'est pas possible de tirer de conclusions fiables quant à l'innocuité relative de ces agents.

Adultes et enfants : données additionnelles

- Certains comptes rendus d'essais cliniques ainsi que d'autres comptes rendus publiés après la commercialisation de divers ISRS et d'autres antidépresseurs de nouvelle génération font état, autant chez l'adulte que chez l'enfant, de graves manifestations indésirables de type agitation, accompagnées d'automutilation ou de mal à autrui, dont les suivantes : acathisie, agitation, désinhibition, labilité émotionnelle, hostilité, agression et dépersonnalisation. Dans certains cas, ces manifestations se sont produites plusieurs semaines après le début du traitement.

On conseille, quel que soit l'âge du patient, de surveiller rigoureusement les signes cliniques d'idéation suicidaire ou de tout autre comportement potentiellement suicidaire, y compris toute agitation due à une modification du comportement ou des émotions.

Symptômes de sevrage

L'administration de mirtazapine NE DOIT PAS être interrompue brusquement, en raison du risque de symptômes de sevrage. Au moment où le médecin décide d'interrompre la prise d'un ISRS ou d'un autre antidépresseur plus récent, il est recommandé de réduire graduellement la dose plutôt que d'interrompre le traitement brusquement.

Aspartame

Les COMPRIMÉS TEVA-MIRTAZAPINE OD contiennent de l'aspartame, une source de phénylalanine, et peuvent donc causer du tort aux personnes présentant une phénylcétonurie.

Agranulocytose

Lors des essais cliniques de précommercialisation, deux patients (dont l'un était atteint du syndrome de Gougerot-Sjögren) sur 2796 traités par des comprimés de mirtazapine ainsi qu'un patient traité par de l'imipramine ont présenté une agranulocytose, laquelle a disparu dans tous les cas après l'interruption du traitement. Au cours de la période suivant la commercialisation des comprimés de mirtazapine, de très rares cas d'agranulocytose ont été signalés; la plupart étaient réversibles, mais certains ont été mortels. Les cas mortels ont touché surtout des patients de plus de 65 ans, mais on a signalé au moins un cas mortel chez un sujet plus jeune. On doit informer les patients qui amorcent un traitement par les comprimés de mirtazapine à désintégration orale du risque d'agranulocytose et les aviser de 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 mal de gorge, de fièvre, de stomatite ou d'autres signes d'infection ainsi que d'une faible numération des globules blancs, il faut interrompre le traitement par les comprimés de mirtazapine à désintégration orale et surveiller le patient de près.

Interruption du traitement par les COMPRIMÉS TEVA-MIRTAZAPINE OD :

L'interruption du traitement exige une surveillance des symptômes suivants parfois associés au retrait du médicament : étourdissements, rêves étranges, troubles sensoriels (y compris la paresthésie et la sensation de chocs électriques), agitation, anxiété, fatigue, confusion, céphalées, tremblements, nausées, vomissements, sudation et autres symptômes importants du point de vue clinique (voir **EFFETS INDÉSIRABLES**). On recommande donc, dans la mesure du possible, de réduire graduellement la dose sur une période de plusieurs semaines plutôt que d'interrompre le traitement brusquement. En cas de symptômes intolérables consécutifs à une diminution de la dose ou à l'interruption du traitement, ajuster la posologie en fonction de la réponse clinique du patient (voir **EFFETS INDÉSIRABLES** et **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

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

Affections concomitantes

Emploi chez les patients souffrant d'une affection concomitante : L'expérience clinique concernant l'administration de la mirtazapine à des patients atteints d'une maladie systémique concomitante est limitée. Par conséquent, la prudence s'impose lorsque l'on prescrit de la mirtazapine en comprimés à désintégration orale à des patients atteints de maladies ou d'affections qui ont un effet sur le métabolisme ou les réponses hémodynamiques.

Antécédents d'affection cardiovasculaire

La mirtazapine n'a pas encore été évaluée systématiquement ou utilisée suffisamment chez des patients ayant des antécédents récents d'infarctus du myocarde ou d'autres maladies cardiaques graves. Au cours d'études préliminaires de pharmacologie clinique portant sur des volontaires en bonne santé, la mirtazapine a été associée à une hypotension orthostatique importante. De rares cas d'hypotension orthostatique ont été signalés dans le cadre d'études cliniques menées chez

des patients déprimés. Les COMPRIMÉS TEVA-MIRTAZAPINE OD doivent être utilisés avec prudence en présence de maladies cardiovasculaires ou cérébrovasculaires connues pouvant être exacerbées par l'hypotension (antécédents d'infarctus du myocarde, d'angine ou d'accident ischémique cérébral) et de pathologies prédisposant à l'hypotension (déshydratation, hypovolémie et traitement par des médicaments antihypertenseurs).

Appareil génito-urinaire

Bien que l'activité anticholinergique de la mirtazapine soit très faible, il faut faire preuve de prudence chez les patients présentant des troubles mictionnels, tels que ceux causés par l'hypertrophie de la prostate.

Carcinogénèse et mutagénèse

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

Dépendance/tolérance

Dépendance physique et psychologique : La mirtazapine n'a pas fait l'objet d'une évaluation systématique du risque d'abus, de tolérance ou de dépendance physique, ni chez l'animal, ni chez l'humain. Bien que les études cliniques n'aient révélé aucune tendance à vouloir se procurer le médicament, ces observations n'ont pas été recueillies de façon systématique, et il est impossible de prédire, à partir du peu d'expérience dont on dispose, dans quelle mesure un médicament qui agit sur le SNC risque d'être mal utilisé ou de faire l'objet d'abus, une fois mis sur le marché. C'est pourquoi il faut soigneusement évaluer les patients afin de déceler tout antécédent de pharmacodépendance et, le cas échéant, les surveiller étroitement pour déceler tout signe d'abus ou de mauvaise utilisation des comprimés de mirtazapine à désintégration orale (p. ex. apparition d'une tolérance, augmentation de la dose, tendance à vouloir se procurer le médicament).

Troubles cardiovasculaires

Allongement de l'intervalle QT / torsade de pointes : Des cas d'allongement de l'intervalle QT, de torsade de pointes, de tachycardie ventriculaire, de fibrillation ventriculaire, d'arrêt cardiaque et de mort subite ont été signalés depuis la commercialisation de la mirtazapine. Dans la plupart des cas, les effets sont survenus après une surdose ou chez des patients présentant d'autres facteurs de risque d'allongement de l'intervalle QT, y compris la prise concomitante de médicaments allongeant l'intervalle QTc (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions médicament-médicament**; et **SURDOSAGE**). Il faut user de prudence lorsqu'on prescrit des comprimés de mirtazapine à désintégration orale à des patients atteints d'une maladie cardiovasculaire connue ou ayant des antécédents familiaux d'allongement de

l'intervalle QT, ou lorsque la mirtazapine est administrée conjointement avec d'autres médicaments que l'on croit associés à un allongement de l'intervalle QTc. Les torsades de pointes peuvent être asymptomatiques ou causer des symptômes, comme des étourdissements, des palpitations, une syncope ou des convulsions. Lorsqu'elles persistent, les torsades de pointes peuvent causer une fibrillation ventriculaire et une mort subite par arrêt cardiaque.

L'effet de la mirtazapine sur l'intervalle QTc a été évalué dans le cadre d'une étude clinique contrôlée par placebo et par comparateur actif (moxifloxacine à 400 et à 800 mg) et menée avec répartition aléatoire auprès de 54 volontaires sains à l'aide d'une analyse du lien entre l'exposition et la réponse au médicament. Cette étude a permis de mettre en évidence que la mirtazapine, administrée à raison de 45 mg (dose thérapeutique) ou de 75 mg (dose supérieure à la dose thérapeutique), contrairement à la moxifloxacine, n'avait aucun effet cliniquement significatif sur l'intervalle QTc.

Étant donné que des cas de torsade de pointes, y compris une fibrillation ventriculaire et une mort subite, ont été rapportés après la commercialisation de la mirtazapine, il faut toutefois tenir compte du fait que, dans certaines situations, ces événements pourraient survenir pendant un traitement par la mirtazapine.

Cholestérol/triglycérides : Lors des études à court terme, contrôlées par placebo, menées aux États-Unis, on a constaté une hausse du taux de cholestérol, en l'absence de jeûne, de > 20 % au-dessus de la limite supérieure normale, chez 15 % des patients traités par la mirtazapine par rapport à 7 % des patients du groupe placebo. Dans ces mêmes études, la triglycémie, en l'absence de jeûne, a atteint plus de 500 mg/dL chez 6 % des patients prenant la mirtazapine par rapport à 3 % des patients sous placebo.

Troubles du système endocrinien et du métabolisme

Augmentation de l'appétit et gain pondéral : Lors des études à court terme, contrôlées par placebo, menées aux États-Unis, l'utilisation de la mirtazapine a entraîné une augmentation de l'appétit chez 17 % des patients ainsi qu'un gain pondéral chez 12 % des patients comparativement à 2 % des patients sous placebo, dans les deux cas. Dans ces mêmes études, un gain pondéral de ≥ 7 % s'est produit chez 7,5 % des patients prenant la mirtazapine par rapport à 0 % des patients sous placebo. Le gain pondéral moyen dans les études contrôlées à long terme menées aux États-Unis était de 8 livres sur une période de 28 semaines.

Diabète : La prudence est de mise chez les diabétiques, car les antidépresseurs peuvent perturber la maîtrise glycémique. Il peut donc être nécessaire d'ajuster la dose d'insuline ou de l'hypoglycémiant oral. Une surveillance étroite est recommandée.

Hyponatrémie : De très rares cas d'hyponatrémie ont été signalés pendant l'administration de mirtazapine. La prudence est de rigueur chez les patients à risque, notamment les personnes âgées et celles qui prennent des agents connus pour causer de l'hyponatrémie.

Troubles hématologiques

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

Troubles hépatiques/biliaires/pancréatiques

Insuffisance hépatique : On observe des concentrations plasmatiques de mirtazapine plus élevées chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée ou grave (voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations et cas particuliers**). Par conséquent, toute augmentation de la dose doit se faire sous étroite surveillance chez ce type de patients (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

Élévation des taux de transaminase : Au cours des études à court terme, contrôlées par placebo, menées aux États-Unis, on a observé des élévations cliniquement significatives des taux d'ALT (SGPT) (3 fois la limite de la normale) chez 2 % des patients recevant la mirtazapine contre 0 % des patients sous placebo. La majorité des patients n'ont pas présenté de signes ou de symptômes associés à une altération de la fonction hépatique. Alors que quelques patients ont dû arrêter le traitement pour cause d'élévations des taux d'ALT, d'autres présentant des hausses ont poursuivi le traitement, et leur taux d'enzymes hépatiques est revenu à la normale en cours de traitement. Par conséquent, les **COMPRIMÉS TEVA-MIRTAZAPINE OD** doivent être utilisés avec prudence chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

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

Troubles neurologiques

Somnolence : Lors des études à court terme, contrôlées par placebo, menées aux États-Unis, la prise de mirtazapine a entraîné un effet de somnolence chez 54 % des patients comparativement à 18 % des patients sous placebo. Dans ces études, la somnolence a mené à l'abandon du traitement chez 10 % des patients traités par la mirtazapine par rapport à 2 % des patients traités par un placebo. La mirtazapine peut altérer l'état mental et les capacités motrices en raison de son effet sédatif marqué. Il faut donc avertir les patients de ne pas effectuer des activités qui exigent une pleine vigilance, comme conduire une automobile ou manipuler des machines dangereuses, jusqu'à ce qu'ils soient raisonnablement certains que le traitement par la mirtazapine ne les affecte pas.

Acatheisie/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 : Au cours des études à court terme, contrôlées par placebo, menées aux États-Unis, l'utilisation de la mirtazapine a été associée à des étourdissements chez 7 % des patients contre 3 % des patients dans le groupe placebo.

Activation d'accès maniaques/hypomaniaques : Dans toutes les études contrôlées et non contrôlées menées aux États-Unis, l'activation d'accès maniaques ou hypomaniaques a été signalée chez environ 0,2 % (3/1299) des patients traités par la mirtazapine. Même si l'incidence d'accès maniaques ou hypomaniaques était très faible durant le traitement par la mirtazapine, l'utilisation de la mirtazapine commande la prudence chez les patients ayant des antécédents d'accès maniaques ou hypomaniaques.

Crises convulsives : Lors des études cliniques précédant la commercialisation du produit, menées aux États-Unis et dans d'autres pays, une seule convulsion a été signalée parmi les 2796 patients traités par la mirtazapine. Cependant, aucune étude contrôlée n'a été menée auprès de patients ayant des antécédents de crises convulsives. C'est pourquoi les COMPRIMÉS TEVA-MIRTAZAPINE OD doivent être employés avec prudence chez ce type de patients.

Syndrome sérotoninergique/syndrome malin des neuroleptiques : Dans de rares cas, un syndrome sérotoninergique ou des manifestations évoquant un syndrome malin des neuroleptiques sont survenus au cours d'un traitement par des comprimés de mirtazapine à désintégration orale, particulièrement lorsque ces derniers étaient administrés avec d'autres agents sérotoninergiques et/ou des neuroleptiques/antipsychotiques. Comme ces syndromes pourraient entraîner des états pouvant mettre la vie des patients en danger, il faut cesser le traitement par la 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 vers le délire et le coma, et il faut entreprendre un traitement symptomatique de soutien. Compte tenu du risque d'apparition de syndrome sérotoninergique ou de syndrome malin des neuroleptiques, il ne faut pas administrer de la 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 un précurseur de la sérotonine (tels que le L-tryptophane et l'oxitriptan) et il faut l'utiliser avec prudence chez les patients qui prennent d'autres médicaments sérotoninergiques (triptans, lithium, tramadol, millepertuis et la plupart des antidépresseurs tricycliques) ou des

neuroleptiques/antipsychotiques (voir **CONTRE-INDICATIONS** et **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).

Troubles de la vision

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, de comportement autodestructeur et de suicide (effets liés au suicide). Ce risque persiste jusqu'à ce que le trouble dépressif se résorbe sensiblement. Par conséquent, comme c'est le cas pour tout patient traité par des antidépresseurs, on doit surveiller de près, particulièrement en début de traitement, les patients qui présentent un risque élevé. 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 premiers stades du rétablissement. On sait que les patients qui ont des antécédents d'actes suicidaires ou ceux qui montrent un certain degré d'idées suicidaires avant d'amorcer le traitement présentent un risque accru de pensées suicidaires ou de tentatives de suicide, et ils doivent par conséquent faire l'objet d'une surveillance étroite pendant le traitement.

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

Pour éviter le risque de surdosage, on prescrira la plus petite quantité de **COMPRIMÉS TEVA-MIRTAZAPINE OD** nécessaire à une bonne maîtrise des symptômes (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités, Association potentielle à des modifications du comportement ou à des perturbations émotionnelles, voire à l'automutilation**).

Troubles rénaux

Insuffisance rénale et hépatique : Des concentrations plasmatiques élevées de mirtazapine ont été observées chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée ou grave et, à un moindre degré, chez les patients atteints d'insuffisance hépatique (voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations et cas particuliers**). Par conséquent, il convient de surveiller étroitement toute augmentation de la dose chez ce type de patients (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

Populations particulières

Femmes enceintes

L'innocuité de la mirtazapine pendant la grossesse n'a pas été établie. Par conséquent, la mirtazapine ne doit pas être employée chez des femmes en âge de procréer ou allaitant, à moins que, de l'avis du médecin traitant, les bienfaits potentiels pour la patiente l'emportent sur les risques éventuels pour l'enfant ou le fœtus.

Complications vers la fin du troisième trimestre de la grossesse suite à l'exposition aux antidépresseurs les plus récents

Les rapports de pharmacovigilance indiquent que certains nouveau-nés exposés vers la fin du troisième trimestre de la vie intra-utérine 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 manifester immédiatement après l'accouchement. Les observations cliniques signalées comptaient : détresse respiratoire, cyanose, apnée, crises convulsives, température instable, difficultés à s'alimenter, vomissements, hypoglycémie, hypotonie, hypertonie, hyperreflexie, tremblements, énervement, 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 ou d'autres antidépresseurs plus récents, soit – possiblement – à une réaction de sevrage. Il est à noter que, dans certains cas, le tableau clinique correspond au syndrome sérotoninergique (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système nerveux, Syndrome sérotoninergique/syndrome malin des neuroleptiques**). Le médecin traitant une femme enceinte par la mirtazapine pendant le troisième trimestre doit considérer attentivement les risques et les avantages possibles de ce traitement (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

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

Femmes qui allaitent

L'innocuité de la mirtazapine pendant l'allaitement n'a pas été établie. Les données chez l'animal et des données peu nombreuses chez l'humain montrent la présence de faibles concentrations de mirtazapine dans le lait maternel. Il faut choisir entre le traitement par la mirtazapine et l'allaitement 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 n'ont pas été établies chez les enfants de moins de 18 ans. La mirtazapine n'est pas indiquée chez les patients de moins de 18 ans (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités, Association potentielle à des modifications du comportement ou à des perturbations émotionnelles, voire à l'automutilation; EFFETS**

INDÉSIRABLES, Enfants; POSOLOGIE ET ADMINISTRATION; et MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations et cas particuliers, Enfants).

On ne dispose pas de données sur l'innocuité du traitement de longue durée chez les enfants et les adolescents en ce qui concerne la croissance, la maturation et le développement cognitif et comportemental.

Personnes âgées (> 65 ans)

Des études pharmacocinétiques ont révélé une clairance moindre de la mirtazapine 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 sédation, les étourdissements ou la confusion. On doit donc faire preuve de prudence lorsqu'on augmente la dose du médicament (voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE; POSOLOGIE ET ADMINISTRATION; et MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Troubles neurologiques et Somnolence**).

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables

Effets indésirables conduisant à l'arrêt du traitement :

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

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

Effets indésirables à un médicament déterminés au cours des essais cliniques

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

Effets indésirables dont l'incidence était d'au moins 1 % dans le groupe de patients traités par la mirtazapine en comprimés :

Le tableau I ci-après énumère les effets indésirables qui sont survenus à une fréquence d'au moins 1 % (et à une fréquence plus élevée que celle observée dans le groupe placebo) dans le groupe de patients traités par la mirtazapine ayant participé aux études à court terme, contrôlées par placebo, menées aux États-Unis, au cours desquelles les patients recevaient des doses variant entre 5 mg à 60 mg par jour. Les chercheurs ont signalé ces effets indésirables cliniques en utilisant les termes de leur choix. Les effets indésirables ont ensuite été classés selon la terminologie standard des effets indésirables utilisée dans le thésaurus de COSTART.

Le médecin prescripteur doit savoir que ces statistiques ne peuvent pas servir à prédire l'incidence des effets indésirables dans un contexte normal de pratique médicale, lequel diffère passablement des études cliniques sur le plan des caractéristiques des patients et d'autres facteurs. De même, les pourcentages cités ne peuvent pas être comparés aux statistiques émanant d'autres études cliniques portant sur des utilisations et des traitements différents, et auxquelles participaient des chercheurs différents. En revanche, les statistiques citées peuvent donner au médecin prescripteur une idée de la contribution relative des facteurs médicamenteux et non médicamenteux à l'incidence des effets indésirables au sein de la population étudiée.

TABLEAU I
INCIDENCE DES EFFETS INDÉSIRABLES CLINIQUES ($\geq 1\%$ pour la mirtazapine)
DANS DES ÉTUDES À COURT TERME, CONTRÔLÉES PAR PLACEBO, MENÉES AUX
ÉTATS-UNIS^{1, 2, 3}

Effets indésirables classés par appareil/système	Mirtazapine N = 453 (%)	Placebo N = 361 (%)
Ensemble de l'organisme		
Asthénie	34 (8 %)	17 (5 %)
Symptômes pseudogrippaux	22 (5 %)	9 (3 %)
Dorsalgies	9 (2 %)	3 (1 %)
Appareil digestif		
Sécheresse buccale	112 (25 %)	54 (15 %)
Augmentation de l'appétit	76 (17 %)	7 (2 %)
Constipation	57 (13 %)	24 (7 %)
Troubles métaboliques et nutritionnels		
Gain pondéral	54 (12 %)	6 (2 %)
Œdème périphérique	11 (2 %)	4 (1 %)
Œdème	6 (1 %)	1 (0 %)
Appareil locomoteur		
Myalgies	9 (2 %)	3 (1 %)
Système nerveux		
Somnolence	243 (54 %)	65 (18 %)
Étourdissement	33 (7 %)	12 (3 %)
Rêves inhabituels	19 (4 %)	5 (1 %)
Anomalie de la pensée	15 (3 %)	4 (1 %)
Tremblements	7 (2 %)	2 (1 %)
Confusion	9 (2 %)	1 (0 %)
Appareil respiratoire		
Dyspnée	5 (1 %)	1 (0 %)
Appareil génito-urinaire		
Fréquence urinaire	8 (2 %)	5 (1 %)

N = nombre de patients

¹ Pourcentages arrondis au chiffre entier.

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

³ Effets indésirables dont l'incidence était comparable pour la mirtazapine et pour le placebo : douleur thoracique, palpitations, tachycardie, hypotension posturale, dyspepsie, flatulences, baisse de la libido, hypertonie, nervosité, rhinite, pharyngite, sudation, amblyopie, acouphène et dysgueusie.

On a constaté une adaptation à certains effets indésirables avec la poursuite du traitement (p. ex. augmentation de l'appétit, étourdissements et somnolence).

Modification de l'ECG : Les électrocardiogrammes de 338 patients ayant reçu des comprimés de mirtazapine et de 261 patients ayant reçu un placebo dans des études américaines contrôlées

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 de l'intervalle QTc ≥ 500 ms chez les patients traités par la mirtazapine. La variation moyenne de l'intervalle QTc était de +1,6 ms pour la mirtazapine et de -3,1 ms pour le placebo. La mirtazapine a été associée 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 observés dans les essais cliniques (< 1 %)

Lors d'essais cliniques, contrôlés et non contrôlés, menés à l'échelle mondiale, la mirtazapine a été administrée à 2796 patients. La liste suivante comprend des réactions considérées comme des effets cliniques indésirables par les chercheurs. Ces derniers ont utilisé 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 effets indésirables sans d'abord les regrouper par type semblable pour obtenir un plus petit nombre de catégories normalisées. Il importe de souligner que, même si ces effets indésirables sont survenus pendant le traitement par la mirtazapine, celle-ci n'est pas nécessairement en cause. Après l'énumération des effets indésirables, l'incidence des valeurs de laboratoire cliniquement significatives observées chez ≥ 1 % des patients est présentée.

La liste qui suit présente les effets 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 effets indésirables **fréquents** sont ceux qui se sont produits une fois ou plus chez au moins 1 patient sur 100; les effets **peu fréquents** sont ceux qui se sont produits chez 1/100 à 1/1000 patients; les effets **rares** sont ceux qui se sont produits chez moins de 1/1000 patients. Seuls les effets indésirables qui ne figurent pas au tableau 1 font partie de cette liste. Les effets indésirables ayant une importance clinique majeure sont décrits dans la section **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**.

Ensemble de l'organisme : fréquents : malaises, douleurs abdominales, syndrome abdominal aigu; **peu fréquents** : frissons, fièvre, œdème facial, ulcères, réaction de photosensibilité, raideur de la nuque, douleurs de la nuque, distension abdominale; **rares** : cellulite, douleurs thoraciques rétrosternales.

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

Appareil digestif : fréquents : vomissements, anorexie; **peu fréquents** : éructation, glossite, cholécystite, nausées et vomissements, saignement gingival, stomatite, colite, résultats anormaux aux épreuves de la fonction hépatique; **rares** : décoloration de la langue, stomatite ulcéreuse, hypertrophie des glandes salivaires, hypersalivation, obstruction intestinale, pancréatite,

stomatite aphteuse, cirrhose du foie, gastrite, gastro-entérite, moniliase buccale, œdème de la langue.

Système endocrinien : rares : goitre, hypothyroïdie.

Système sanguin et lymphatique : rares : lymphadénopathie, leucopénie, pétéchie, anémie, thrombocytopénie, lymphocytose, pancytopenie.

Troubles métaboliques et nutritionnels : fréquent : soif; **peu fréquents :** déshydratation, perte pondérale; **rares :** goutte, augmentation du taux de SGOT, guérison anormale, augmentation de la phosphatase acide, augmentation du taux de SGPT, diabète sucré.

Appareil locomoteur : fréquents : myasthénie, arthralgie; **peu fréquents :** arthrite, ténosynovite; **rares :** fracture pathologique, fracture ostéoporotique, ostéalgie, myosite, rupture de tendon, arthrose, bursite.

Système nerveux : fréquents : hypo-esthésie, apathie, dépression, hypocinésie, vertiges, secousses musculaires, agitation, anxiété, amnésie, hypercinésie, paresthésie; **peu fréquents :** agressivité, 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, démente, diplopie, pharmacodépendance, paralysie, crise épileptique tonico-clonique, hypotonie, myoclonie, dépression psychotique, syndrome de sevrage.

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

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

Organes sensoriels : peu fréquents : douleurs oculaires, trouble de l'accommodation, conjonctivite, surdité, kératoconjonctivite, sécrétion anormale de larmes, glaucome, hyperacousie, otalgie; **rares :** blépharite, surdité transitoire partielle, otite moyenne, perte du goût, parosmie.

Appareil génito-urinaire : fréquents : infections des voies urinaires; **peu fréquents :** calculs rénaux, cystite, dysurie, incontinence urinaire, rétention urinaire, vaginite, hématurie, douleurs mammaires, aménorrhée, dysménorrhée, leucorrhée, impuissance; **rares :** polyurie, urétrite, métrorragie, ménorragie, trouble de l'éjaculation, congestion mammaire, augmentation mammaire, miction impérieuse.

Enfants

Les effets indésirables suivants ont été observés fréquemment au cours d'études cliniques chez les enfants : un gain de poids significatif ($\geq 7\%$) a été observé chez 48,8 % des sujets traités par la mirtazapine comparativement à 5,7 % du groupe placebo; de l'urticaire (11,8 % p/r à 6,8 %) et de l'hypertriglycéridémie (2,9 % p/r à 0 %) ont aussi été observés fréquemment (voir aussi **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations et cas particuliers, Enfants**).

Résultats hématologiques et biologiques anormaux

Résultats anormaux aux épreuves de laboratoire : Les paramètres biochimiques le plus souvent observés dans les études américaines ont été des taux élevés de cholestérol, de glucose sérique et de triglycérides.

Les échantillons plasmatiques ont été prélevés chez des patients qui ne jeûnaient pas, et ces paramètres ont été affectés par le régime alimentaire. Les patients prenant de la mirtazapine ont enregistré une augmentation de l'appétit et un gain pondéral, et il était probable que leur consommation d'aliments augmente. L'augmentation de l'apport alimentaire pourrait expliquer la hausse des taux de triglycérides et de cholestérol. De plus, les données sur le rapport C-LDL/C-HDL, provenant d'un petit nombre de patients, permettent de penser que le métabolisme des graisses ne change pas avec le traitement par la mirtazapine, ce qui indiquerait que la hausse des taux de triglycérides et de cholestérol est liée à l'augmentation de l'apport alimentaire.

De légères variations de la fonction hépatique se traduisent par une élévation des enzymes hépatiques. Ces variations sont toutefois temporaires et légères et ne devraient pas avoir d'effets négatifs sur la fonction hépatique. Les abandons prématurés du traitement en raison d'anomalies de l'enzyme hépatique ont été de 1,7 % dans le groupe de la mirtazapine et de 1,1 % dans le groupe placebo.

Dans toutes les études cliniques, l'incidence de neutropénie était de 1,5 % dans le groupe recevant la mirtazapine. La plupart des cas de neutropénie observés étaient bénins, isolés et non évolutifs (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

Effets indésirables signalés après la commercialisation du produit

Effets indésirables signalés après la commercialisation des comprimés de mirtazapine

Les effets indésirables rapportés depuis la mise en marché ayant un lien temporel, mais pas nécessairement causal, avec la mirtazapine et qui n'ont pas été signalés dans le cadre des études cliniques.

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

Troubles des systèmes sanguin et lymphatique : aplasie médullaire (granulopénie, agranulopénie, 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.

Anomalies des résultats d'examens : allongement de l'intervalle QT à l'électrocardiographie, hausse de la créatine kinase.

Troubles cardiaques : arrêt cardiaque, syndrome du long QT, torsade de pointes (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Allongement de l'intervalle QT / torsade de pointes**), mort subite, arythmie ventriculaire (torsade de pointes), fibrillation ventriculaire, tachycardie ventriculaire.

Troubles vasculaires : hypotension orthostatique.

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 musculosquelettiques et du tissu conjonctif : rhabdomyolyse.

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

Effets indésirables imputables à l'arrêt du traitement (ou à une réduction de la dose)

Des effets indésirables ont été signalés à l'arrêt de la mirtazapine (surtout après un arrêt brusque), notamment (liste non exhaustive) : étourdissements, rêves étranges, troubles sensoriels

(y compris la paresthésie et la sensation de chocs électriques), agitation, anxiété, fatigue, confusion, céphalées, tremblements, nausées, vomissements, sudation et autres symptômes importants du point de vue clinique (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS** et **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

Il est recommandé de surveiller les patients pour être à l'affût de ces symptômes ou de tout autre symptôme. On recommande, dans la mesure du possible, de réduire graduellement la dose sur une période de plusieurs semaines plutôt que d'arrêter le traitement brusquement. Si des symptômes intolérables surviennent après une réduction de la dose ou l'arrêt du traitement, l'ajustement posologique doit tenir compte de la réponse clinique du patient. En général, ces effets indésirables disparaissent d'eux-mêmes. Des symptômes associés à l'arrêt du traitement ont été signalés lors de l'administration d'autres antidépresseurs ayant des effets sérotoninergiques (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS** et **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Interactions médicamenteuses importantes

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

Aperçu

Comme c'est le cas pour d'autres médicaments, il existe un risque d'interactions médicamenteuses par le biais d'une variété de mécanismes (p. ex. pharmacodynamique, inhibition ou facilitation pharmacocinétique, etc.) (Voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**).

Le métabolisme et la pharmacocinétique 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 la CYP1A2.

Interactions médicament-médicament

Inhibiteurs de la monoamine-oxydase : L'utilisation concomitante de la mirtazapine et d'un inhibiteur de la monoamine-oxydase (incluant le linézolide, un antibiotique, et le chlorure de méthylthionium [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 malin des neuroleptiques (voir **CONTRE-INDICATIONS** et **MISES EN GARDE ET**

PRÉCAUTIONS, Système nerveux, Syndrome sérotoninergique/syndrome malin des neuroleptiques).

Médicaments ayant un effet connu sur l'intervalle QT : L'administration concomitante de médicaments qui allongent l'intervalle QTc (p. ex. certains antipsychotiques et antibiotiques) et une surdose de mirtazapine peuvent accroître le risque d'allongement de l'intervalle QT et d'arythmie ventriculaire (p. ex. torsades de pointes).

Diazépam : Il a été démontré que l'altération des capacités motrices produite par la mirtazapine s'ajoute à celle qu'entraîne le diazépam. Par conséquent, on déconseille aux patients l'emploi concomitant du diazépam, ou d'autres médicaments semblables, et de mirtazapine.

Inducteurs des CYP

Inducteurs de la CYP3A4 (dans ces études, les données ont été recueillies lorsque les concentrations des deux médicaments étaient à l'état d'équilibre) :

- **Phénytoïne :** Chez 18 patients de sexe masculin en bonne santé, l'administration de phénytoïne (200 mg par jour) a fait augmenter la clairance de la mirtazapine (30 mg par jour), ce qui a réduit de moitié environ la concentration plasmatique de mirtazapine. La mirtazapine n'a cependant pas modifié la pharmacocinétique de la phénytoïne de manière appréciable. Pendant l'administration concomitante de mirtazapine et de phénytoïne, 3 patients sur 19 ont éprouvé de la fatigue et 1 patient sur 19 a présenté une éruption cutanée (aucun patient n'a éprouvé de fatigue ou eu d'éruption cutanée lorsque ces agents ont été administrés seuls). La gravité de l'éruption cutanée observée était telle, que le patient a dû abandonner l'étude.
- **Carbamazépine :** Chez 24 patients de sexe masculin en bonne santé, l'administration de carbamazépine (400 mg 2 f.p.j.) a fait augmenter la clairance de la mirtazapine (15 mg 2 f.p.j.), ce qui a réduit de moitié environ la concentration plasmatique de la carbamazépine.

Il peut devenir nécessaire d'augmenter la dose de mirtazapine lorsqu'au traitement s'ajoute de la phénytoïne, de la carbamazépine ou un autre inducteur du métabolisme hépatique (comme la rifampine). Par ailleurs il peut être nécessaire de réduire la dose de mirtazapine lorsque prend fin l'administration de l'un de ces agents.

Inhibiteurs des CYP

Cimétidine : Chez 12 patients de sexe masculin en bonne santé, l'administration concomitante de cimétidine (800 mg 2 f.p.j.) et de mirtazapine (30 mg par jour) à l'état d'équilibre a entraîné une augmentation d'environ 60 % de l'ASC (aire sous la courbe) de la mirtazapine. La mirtazapine n'a cependant pas modifié la pharmacocinétique de la cimétidine de manière appréciable. Durant l'emploi des deux médicaments combinés, 10 patients sur 12 ont éprouvé de la somnolence (dont 1 cas modérément grave), tandis qu'avec la mirtazapine seule, cette proportion s'élevait à 7 patients sur 12, et avec la cimétidine seule, aucun patient n'a été somnolent. De même, 2 patients sur 12 ont eu des arythmies lors du traitement combiné, tandis

qu'aucun n'en a connu avec l'un ou l'autre agent administré seul. Il peut être nécessaire de réduire la dose de mirtazapine lors de l'amorce d'un traitement par la cimétidine et, inversement, de la réduire lorsque l'administration de cimétidine prend fin.

Kétoconazole : Chez 24 hommes de race blanche en bonne santé, la coadministration de 200 mg 2 f.p.j. de kétoconazole (un inhibiteur puissant de la CYP3A4) pendant 6,5 jours a fait augmenter d'environ 40 % et 50 %, respectivement, la C_{max} et l'ASC résultant de l'administration d'une dose unique de 30 mg de mirtazapine. Deux effets indésirables graves ont été signalés durant le traitement combiné : un patient a connu un collapsus circulatoire et un autre a eu une syncope. Les deux ont perdu connaissance pendant une brève période. La prudence est de rigueur en cas d'administration concomitante de mirtazapine et d'inhibiteurs puissants de la CYP3A4, d'inhibiteurs de la protéase du VIH, d'antifongiques azolés, d'érythromycine ou de néfazodone.

Paroxétine : Dans une étude d'interactions menée *in vivo* chez 24 métaboliseurs rapides (CYP2D6) en bonne santé, l'administration de mirtazapine (30 mg/jour) à l'état d'équilibre n'a pas modifié sensiblement la pharmacocinétique de la paroxétine à l'équilibre (40 mg/jour), un inhibiteur de la CYP2D6. Cependant, les concentrations plasmatiques de la mirtazapine et de son métabolite déméthylé étaient légèrement supérieures (environ 18 % et 25 % respectivement) durant le traitement combiné. Cette différence n'est toutefois pas considérée comme cliniquement pertinente. Les effets indésirables observés lors du traitement combiné comprenaient un cas d'exanthème (sur 24 patients), qui a d'ailleurs dû abandonner l'étude. Des cas d'augmentation de l'AST et de l'ALT ont également été signalés, et ce, plus fréquemment chez les hommes en raison de plusieurs valeurs aberrantes (dont un patient ayant dû quitter l'étude en raison d'un taux élevé d'AST [environ 4 fois la LSN] et d'ALT [environ 2 fois la LSN]; ce patient présentait aussi une hausse de la numération leucocytaire et des neutrophiles ainsi qu'une diminution des lymphocytes et des basophiles). Les valeurs de l'AST/ALT sont retournées à la normale après la fin du traitement. La prudence est de rigueur lorsque l'on administre de la paroxétine en concomitance avec la mirtazapine.

Autres interactions médicament-médicament

Amitriptyline : L'administration d'amitriptyline (75 mg par jour), à l'état d'équilibre, chez 32 métaboliseurs rapides (CYP2D6) en bonne santé, n'a pas modifié sensiblement la pharmacocinétique de la mirtazapine à l'équilibre (30 mg par jour), et cette dernière n'a pas eu une grande influence non plus sur la pharmacocinétique de l'amitriptyline. Les effets indésirables suivants ont cependant été signalés beaucoup plus souvent durant le traitement combiné que pendant l'administration de l'un ou l'autre agent seul : hypotension orthostatique, troubles de la concentration (fréquence environ 5 fois plus élevée), nausées (fréquence plus de 4 fois plus élevée) et étourdissements (fréquence environ 2 fois plus élevée). Un métaboliseur lent (CYP2D6) a eu un effet secondaire grave après avoir reçu l'amitriptyline et la mirtazapine en concomitance. Le sujet en question s'est plaint de malaises abdominaux, qu'accompagnaient des étourdissements et des nausées ayant mené à une perte de conscience d'une trentaine de

secondes. Exception faite de légers tremblements (ressemblant à des contractions myocloniques), aucune autre anomalie n'a été observée. La prudence est de rigueur lorsque l'on administre de l'amitriptyline en concomitance avec la mirtazapine.

Warfarine : L'administration de mirtazapine (30 mg par jour), à l'état d'équilibre, chez 16 sujets de sexe masculin en bonne santé, a causé une augmentation légère (0,2), mais néanmoins statistiquement significative, du rapport normalisé international (RNI) chez des sujets recevant des doses de warfarine telles, qu'à l'équilibre, le RNI (activité de la prothrombine) a été dans la zone infrathérapeutique (1,5 – 2,0). Comme il n'est pas exclu qu'un effet plus prononcé puisse se produire avec des doses plus élevées de mirtazapine, il est recommandé de surveiller le RNI en cas d'administration concomitante de warfarine et de mirtazapine.

Lithium : Aucun effet clinique pertinent ni variation significative de la pharmacocinétique n'a été observé chez des sujets de sexe masculin en bonne santé sous traitement concomitant par des doses infrathérapeutiques de lithium (600 mg/jour pendant 10 jours) à l'état d'équilibre ayant reçu une dose unique de 30 mg de mirtazapine. Dix heures après l'administration, les taux sériques de lithium étaient d'environ 0,3 mmol/L. Les effets de doses plus élevées de lithium sur la pharmacocinétique de la mirtazapine ne sont pas connus.

Rispéridone : Dans une étude d'interactions *in vivo* menée sans répartition aléatoire chez 6 sujets ayant besoin à la fois d'un traitement antipsychotique et d'un traitement antidépresseur, les effets de la mirtazapine (30 mg par jour), à l'état d'équilibre, sur la pharmacocinétique de la rispéridone (jusqu'à 3 mg 2 f.p.j.), à l'état d'équilibre aussi, ne sont pas concluants, en raison de la grande variabilité entre patients et du nombre peu élevé de ces derniers. La méthodologie de cette étude ne permet pas de tirer de conclusions quant à l'innocuité de l'administration concomitante de mirtazapine et de rispéridone. Un compte rendu de cas fait cependant état d'un patient de sexe masculin ayant présenté une embolie pulmonaire et une rhabdomyolyse 6 semaines après avoir commencé un traitement combiné constitué de 60 mg par jour de mirtazapine et de 3 mg par jour de rispéridone. La prudence est de rigueur lorsque l'on administre de la rispéridone en concomitance avec la mirtazapine.

Médicaments sérotoninergiques : Compte tenu du mode d'action de la mirtazapine et du risque de syndrome sérotoninergique, la prudence est de rigueur lorsqu'on emploie la mirtazapine en concomitance avec d'autres agents qui, comme le tryptophane, les triptans, les inhibiteurs du recaptage de la sérotonine, le lithium, le tramadol, le linézolide, le bleu de méthylène ou le millepertuis, peuvent agir sur les neurotransmetteurs sérotoninergiques (voir **CONTRE-INDICATIONS**; et **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Troubles neurologiques, Syndrome sérotoninergique/syndrome malin des neuroleptiques**).

Médicaments se liant aux protéines plasmatiques : Étant donné la liaison de la mirtazapine aux protéines plasmatiques (85 %), la prudence est de mise lorsque la mirtazapine est

administrée en concomitance avec un autre médicament qui se lie fortement aux protéines plasmatiques.

Interactions médicament-herbe médicinale

Millepertuis : L'administration concomitante de mirtazapine et de millepertuis peut donner lieu à une interaction pharmacodynamique qui peut entraîner une augmentation des effets indésirables. On devrait par conséquent envisager d'ajuster la dose de mirtazapine si l'état clinique du patient le permet.

Effets du médicament sur le style de vie

Alcool : Il a été démontré que l'altération de l'état mental et des capacités motrices produite par la mirtazapine s'ajoute à celle que produit l'alcool. C'est pourquoi on déconseille l'usage concomitant de l'alcool et de la mirtazapine.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

La mirtazapine n'est pas indiquée chez les patients de moins de 18 ans (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, ASSOCIATION POTENTIELLE À DES MODIFICATIONS DU COMPORTEMENT OU À DES PERTURBATIONS ÉMOTIONNELLES, VOIRE À L'AUTOMUTILATION).

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

Considérations posologiques

TRAITEMENT DES FEMMES ENCEINTES PENDANT LE TROISIÈME TRIMESTRE :

Les rapports de pharmacovigilance indiquent que certains nouveau-nés exposés vers la fin du troisième trimestre à un ISRS ou à d'autres antidépresseurs plus récents, comme la mirtazapine, ont connu des complications nécessitant une hospitalisation prolongée, une aide respiratoire et une alimentation par intubation (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**). Le médecin traitant une femme enceinte par la 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 mirtazapine au troisième trimestre.

Enfants :

Voir la section **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, ASSOCIATION POTENTIELLE À DES MODIFICATIONS DU COMPORTEMENT OU À DES PERTURBATIONS ÉMOTIONNELLES, VOIRE À L'AUTOMUTILATION.**

PATIENTS ÂGÉS OU PRÉSENTANT UNE ALTÉRATION RÉNALE OU HÉPATIQUE MODÉRÉE OU GRAVE : Chez les patients âgés et ceux qui sont atteints d'insuffisance rénale ou hépatique grave, un nombre restreint de données pharmacocinétiques (voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**) révèlent une hausse des concentrations sériques ou une clairance réduite des comprimés de mirtazapine. La dose de mirtazapine doit donc être ajustée avec soin pour ces patients (voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique**).

Posologie et ajustement posologique recommandés

TRAITEMENT INITIAL

ADULTES :

Les COMPRIMÉS TEVA-MIRTAZAPINE OD doivent être administrés en une seule dose, de préférence le soir avant le coucher. La dose initiale recommandée est de 15 mg par jour. Au cours des études cliniques, les patients recevaient généralement des doses de mirtazapine allant de 15 à 45 mg par jour.

Bien que le lien entre la dose administrée et la réponse à la mirtazapine n'ait pas encore été établi, il se pourrait que les patients qui ne répondent pas à une dose initiale de 15 mg puissent bénéficier d'une augmentation de la dose pouvant aller jusqu'à 45 mg par jour (voir **ESSAIS CLINIQUES, Essais cliniques démontrant l'efficacité**). La demi-vie d'élimination de la mirtazapine est d'environ 20 à 40 heures. C'est la raison pour laquelle les changements de dose ne devraient pas se faire à des intervalles de moins d'une semaine. Des ajustements posologiques peuvent être effectués selon le niveau de tolérance et la réponse du patient.

TRAITEMENT A LONG TERME

En règle générale, on sait que les épisodes aigus de dépression exigent plusieurs mois de traitement ou une durée de traitement continu se prolongeant après l'épisode aigu de dépression. L'évaluation systématique de la mirtazapine a révélé que son efficacité dans le traitement du trouble dépressif majeur se maintenait jusqu'à 40 semaines après la période initiale de traitement de 8 à 12 semaines à une dose de 15 à 45 mg/jour (voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**). Compte tenu de ces données limitées, on ignore si la dose de mirtazapine nécessaire pour la poursuite du traitement est identique à celle requise pour obtenir une réponse initiale. Les patients devraient être réexaminés périodiquement afin de déterminer si la poursuite du traitement est nécessaire et, le cas échéant, quelle serait la dose appropriée.

ARRÊT DU TRAITEMENT PAR LA MIRTAZAPINE

Des symptômes associés à l'arrêt du traitement ou à la diminution de la dose des comprimés de mirtazapine ont été rapportés. Il est recommandé de surveiller les patients pour être à l'affût de ces symptômes ou de tout autre symptôme lors de l'arrêt du traitement ou de la réduction de la dose de mirtazapine (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS** et **EFFETS INDÉSIRABLES**).

On recommande, dans la mesure du possible, de réduire graduellement la dose sur une période de plusieurs semaines plutôt que d'arrêter le traitement brusquement. Si des symptômes intolérables surviennent après une réduction de la dose ou l'arrêt du traitement, l'ajustement posologique doit tenir compte de la réponse clinique du patient (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS** et **EFFETS INDÉSIRABLES**).

Dose oubliée

En cas d'oubli d'une dose de mirtazapine, il ne faut pas doubler la dose pour compenser celle qui a été omise.

Si le patient oublie sa dose en fin de journée, 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 TEVA-MIRTAZAPINE OD

On doit informer les patients de sortir le comprimé de son alvéole, après s'être assuré d'avoir les mains sèches, et de le placer sur la langue. Une fois sorti de son alvéole, le comprimé doit être pris immédiatement, car il ne peut pas être conservé. Le comprimé TEVA-MIRTAZAPINE OD se désintègre rapidement sur la langue et peut être avalé avec la salive. Le comprimé peut être pris sans eau. Le patient ne doit pas essayer de fractionner le comprimé (voir **PARTIE III - RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR**).

SURDOSAGE

Pour connaître les mesures à prendre en cas de surdosage soupçonné, il faut communiquer avec le centre antipoison de sa région.

Expérience chez l'humain : Lors des études cliniques, le seul décès dû à un surdosage de médicament signalé chez des patients prenant de la mirtazapine est survenu lors de l'administration concomitante d'amitriptyline et de chlorprothixène, au cours d'une étude clinique non américaine. D'après les concentrations plasmatiques, la dose de mirtazapine prise par le patient allait de 30 à 45 mg, alors que les concentrations plasmatiques de l'amitriptyline et

du chlorprothixène étaient à des niveaux toxiques. Dans d'autres cas de surdosage par la mirtazapine pendant l'évaluation pré-commercialisation, on a signalé les signes et symptômes suivants : désorientation, somnolence, déficit mnésique et tachycardie. On n'a signalé aucun cas d'anomalies de l'ECG, de coma ou de convulsions suivant une surdose de mirtazapine seule.

Depuis la commercialisation de la mirtazapine, parmi les plus de 35 millions de patients qui ont pris des comprimés de ce médicament (traitement moyen de 30 mg/jour durant 3 mois), des cas mortels de surdosage par la mirtazapine seule ont été signalés. Dans bien des cas, on ne connaît pas la dose précise qui avait été ingérée, mais il y a des cas où on a mesuré les taux plasmatiques de mirtazapine après le décès et où, en présumant une pharmacocinétique linéaire, on a estimé la dose ingérée à seulement 440 mg environ. Par contre, on a signalé des cas où le patient avait survécu à un surdosage par la mirtazapine seule alors que la dose avait atteint 1350 mg.

L'expérience actuelle concernant les surdosages par des comprimés de mirtazapine seule révèle que les symptômes sont généralement légers. Des cas de dépression du système nerveux central accompagnée de désorientation et de sédation prolongée ont été rapportés, de même que des cas de tachycardie et d'hypertension ou d'hypotension légères. L'issue pourrait toutefois être plus grave (voire mortelle) si la dose ingérée est nettement supérieure à la dose thérapeutique, et surtout si plusieurs substances sont en cause. Dans de tels cas, un allongement de l'intervalle QT et une torsade de pointes ont également été signalés.

Prise en charge du surdosage : Comme c'est le cas pour tout antidépresseur, le traitement du surdosage devrait comporter des mesures générales de soutien.

On doit dégager les voies respiratoires afin d'assurer une ventilation et une oxygénation appropriées. On recommande de surveiller les signes vitaux et la fonction cardiaque (une surveillance par ECG doit être instaurée), de soulager les symptômes et de recourir à des mesures générales de soutien. L'induction des vomissements n'est pas recommandée. Un traitement au charbon actif ou une vidange gastrique peuvent être appropriés.

On ne dispose d'aucune donnée sur le recours à une diurèse forcée, une dialyse, une hémoperfusion ou une transfusion totale dans le traitement du surdosage par la mirtazapine. Il n'existe aucun antidote connu à la mirtazapine.

Dans la prise en charge du surdosage, l'utilisation de plusieurs médicaments est une possibilité qu'il faut envisager. Le médecin doit envisager la possibilité de contacter un centre antipoison pour obtenir tout autre renseignement pertinent sur le traitement de tout surdosage.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

Le mode d'action de la mirtazapine en comprimés à désintégration orale, comme celui des autres médicaments efficaces dans le traitement du trouble dépressif majeur, est inconnu.

Les données recueillies dans le cadre d'études précliniques donnent à penser que la mirtazapine favorise l'activité centrale noradrénergique et sérotoninergique. Ces études ont montré que la mirtazapine agit comme antagoniste des autorécepteurs et des hétérorécepteurs adrénergiques α_2 présynaptiques centraux, ce qui devrait entraîner une activité centrale noradrénergique et sérotoninergique accrue. On ignore la portée clinique de cette observation.

Pharmacodynamie

La mirtazapine agit à titre d'antagoniste en bloquant les autorécepteurs et les hétérorécepteurs adrénergiques α_2 présynaptiques centraux, entraînant un accroissement de l'activité centrale noradrénergique et sérotoninergique. On ignore la portée clinique de cette propriété, mais elle 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 produit par la mirtazapine pourrait expliquer la faible incidence de nausées, d'insomnie et d'anxiété observée au cours d'études cliniques. La mirtazapine n'exerce aucun effet significatif sur les récepteurs 5-HT_{1A} et 5-HT_{1B}.

Les deux énantiomères de la mirtazapine semblent participer à son activité pharmacologique. L'énantiomère (+) bloque les récepteurs 5-HT₂ de même que les récepteurs α_2 , tandis que 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 du récepteur de l'histamine (H₁), ce qui pourrait expliquer son effet sédatif et, peut-être, le gain pondéral lié à une augmentation de l'appétit.

La mirtazapine est un antagoniste adrénergique α_1 périphérique modéré, une propriété qui pourrait expliquer les cas d'hypotension orthostatique survenus occasionnellement après son administration.

La mirtazapine est un antagoniste modéré au niveau des récepteurs muscariniques, une propriété qui pourrait expliquer les effets secondaires anticholinergiques survenus occasionnellement après son administration lors d'études cliniques.

Pharmacocinétique

Administrée par voie orale en dose unique ou en doses multiples, la mirtazapine est absorbée facilement et sa biodisponibilité absolue est d'environ 50 %. Les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes moins de deux heures après l'administration d'une dose orale. Le temps nécessaire pour atteindre la concentration plasmatique maximale est indépendant de la dose. La présence d'aliments dans l'estomac ralentit quelque peu la vitesse d'absorption, mais pas le degré d'absorption, et ne nécessite donc aucun ajustement posologique.

Les concentrations plasmatiques sont linéaires avec un éventail de doses allant de 30 à 80 mg. Les concentrations plasmatiques à l'état d'équilibre sont atteintes en moins de cinq jours. Après administration orale, la demi-vie d'élimination de la mirtazapine est d'environ 20 à 40 heures.

Les comprimés à désintégration orale TEVA-MIRTAZAPINE se sont révélés bioéquivalents aux comprimés de mirtazapine.

Métabolisme : La mirtazapine est fortement métabolisée et elle est éliminée quantitativement dans l'urine (75 %) et les fèces (15 %); environ 90 % de la dose est excrétée en moins de 72 à 96 heures. Les principales voies de la biotransformation sont la déméthylation et l'oxydation, suivies de la conjugaison. Les données *in vitro* provenant de microsomes hépatiques humains indiquent que les isoenzymes 2D6 et 1A2 du cytochrome P₄₅₀ participent à la formation du métabolite 8-hydroxy de la mirtazapine alors que l'isoenzyme 3A est considérée responsable de la formation du métabolite N-déméthylé et N-oxydé. Le métabolite déméthylé est pharmacologiquement actif et il semble avoir un profil pharmacocinétique semblable à celui de la molécule mère.

L'énantiomère (-) a une demi-vie d'élimination qui est à peu près le double de celle de l'énantiomère (+). Par ailleurs, les concentrations plasmatiques de l'énantiomère (-) sont trois fois plus élevées que celles de l'énantiomère (+).

Liaison aux protéines : La mirtazapine se lie à environ 85 % aux protéines plasmatiques pour un intervalle de concentration allant de 10 à 1000 ng/mL. Cette fixation protéinique 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, la prudence s'impose lorsque la mirtazapine est administrée en concomitance avec d'autres médicaments susceptibles d'avoir une interaction avec la mirtazapine aux sites de liaison protéinique (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

Tableau II : 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

* En heures.

[#] Sujets de 55 ans ou plus (de 55 à 75 ans; âge moyen : 65 ans).

Populations et cas particuliers

Enfants : Deux études à double insu, contrôlées par placebo et avec répartition aléatoire menées auprès de patients âgés de 7 à 18 ans atteints de trouble dépressif majeur (N = 259) n'ont pas mis en évidence de différences significatives entre la mirtazapine et le placebo en ce qui concerne le paramètre d'évaluation principal et tous les paramètres d'évaluation secondaires. Un gain de poids significatif ($\geq 7\%$) a été observé chez 48,8 % des sujets traités par la mirtazapine comparativement à 5,7 % des sujets ayant reçu le placebo. De l'urticaire (11,8 % p/r à 6,8 %) et de l'hypertriglycémie (2,9 % p/r à 0 %) ont aussi été observés fréquemment (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités, Association potentielle à des modifications du comportement ou à des perturbations émotionnelles, voire à l'automutilation; et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

Personnes âgées : À la suite de l'administration de 20 mg par jour de mirtazapine pendant sept jours, on a observé une réduction de la clairance chez les patients plus âgés (min.–max. : 55 à 75 ans; âge moyen : 65 ans) comparativement aux patients plus jeunes (voir le tableau II). La différence la plus marquée a été constatée chez les hommes, la clairance de la mirtazapine étant 40 % plus basse chez les personnes âgées que chez les patients plus jeunes. Les valeurs les plus faibles ont par ailleurs été observées chez les femmes âgées. Il faut donc faire preuve de prudence lorsqu'on administre des comprimés de mirtazapine à désintégration orale à des patients âgés (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS** et **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

Sexe :

Âge et sexe : Dans cette même étude (voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations et cas particuliers, Personnes âgées**), on a observé une période de demi-vie d'élimination significativement plus longue chez les femmes de tous âges (de 25 à 74 ans) que chez les hommes (demi-vie médiane de 37 heures pour les femmes par rapport à

26 heures pour les hommes) (voir le tableau II). Bien que ces différences donnent en moyenne, une aire sous la courbe (ASC) plus élevée chez les femmes que chez les hommes, on a noté un chevauchement considérable des concentrations individuelles de l'ASC entre les groupes de traitement. Compte tenu de ces variations individuelles importantes de l'ASC et de la demi-vie, aucune recommandation posologique particulière selon le sexe n'a été émise (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

Insuffisance hépatique :

Maladie hépatique : Dans une étude évaluant l'administration d'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 insuffisance hépatique légère à modérée par rapport aux patients ayant une fonction hépatique normale; cet effet sur l'élimination a entraîné une augmentation de 57 % de l'ASC et une réduction de 33 % de la clairance.

Insuffisance rénale :

Maladie rénale : Dans une étude évaluant l'administration d'une dose unique de 15 mg de mirtazapine, on a observé une réduction significative de la clairance de la mirtazapine et, par conséquent, une augmentation de l'ASC (54 % et 215 % pour une insuffisance rénale modérée à grave, respectivement) chez les patients atteints d'une insuffisance rénale modérée à grave. Les patients atteints d'une insuffisance rénale grave affichaient des pics de concentrations plasmatiques de mirtazapine beaucoup plus élevés (environ le double de ceux observés chez les patients ne présentant pas d'insuffisance rénale). Ces résultats indiquent que l'utilisation de mirtazapine commande la prudence chez les patients susceptibles de présenter une altération de la fonction rénale.

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

Conserver à une température ambiante contrôlée (entre 15 °C et 30 °C), à l'abri de la lumière et de l'humidité. Utiliser immédiatement après ouverture de l'alvéole renfermant le comprimé.

Garder dans un endroit sûr, hors de la portée des enfants.

DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Lorsqu'il sort le comprimé de son alvéole, le patient doit avoir les mains sèches et placer le comprimé sur sa langue. Il faut utiliser immédiatement le comprimé une fois qu'il a été retiré de l'alvéole; il ne peut pas être conservé. Le comprimé à désintégration orale de mirtazapine se désintègre rapidement et peut être avalé avec la salive. Le comprimé peut être pris sans eau. Le patient ne doit pas essayer de fractionner le comprimé.

FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Formes pharmaceutiques :

Les COMPRIMÉS TEVA-MIRTAZAPINE OD sont offerts dans les présentations suivantes :

Comprimé à 15 mg - Comprimé blanc à blanc cassé, rond, plat à bords biseautés portant l'inscription « 93 » en creux d'un côté et le nombre 7303 en creux de l'autre côté. Boîte de 30 comprimés (5 plaquettes de 6 alvéoles pelables).

Comprimé à 30 mg - Comprimé blanc à blanc cassé, rond, plat à bords biseautés portant l'inscription « 93 » en creux d'un côté et le nombre 7304 en creux de l'autre côté. Boîte de 30 comprimés (5 plaquettes de 6 alvéoles pelables).

Comprimé à 45 mg - Comprimé blanc à blanc cassé, rond, plat à bords biseautés portant l'inscription « 93 » en creux d'un côté et le nombre 7305 en creux de l'autre côté. Boîte de 30 comprimés (5 plaquettes de 6 alvéoles pelables.)

Composition : Chaque comprimé contient 15 mg, 30 mg ou 45 mg de mirtazapine et les ingrédients non médicinaux suivants : arôme d'orange, aspartame, crospovidone, dioxyde de silicium, Eudragit, mannitol, stéarate de magnésium et xylitol.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

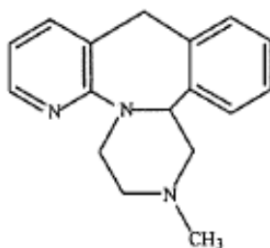
Substance pharmaceutique

Dénomination commune : Mirtazapine

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

Formule et masse moléculaires : $C_{17}H_{19}N_3$ et 265,36 g/mol

Formule développée :



Propriétés physicochimiques

Description : La mirtazapine est une poudre blanc à blanc cassé cristalline qui est légèrement soluble dans l'eau, librement soluble dans le chloroforme et le méthanol, soluble dans l'acétonitrile et légèrement soluble dans l'heptane.

pH de la solution en milieu aqueux (test quantitatif) - Les données concernant le profil de solubilité sont présentées dans le tableau ci-dessous :

pH de la solution tampon	Dose/solubilité Volume (mL)*	Solubilité (mg/mL)
1,00	< 3	> 10
2,00	< 3	> 10
3,00	< 3	> 10
4,00	< 3	> 10
5,00	< 3	> 10
6,00	42,9	0,7
7,00	75,0	0,4
8,00	300,0	0,1

$pK_a = 7,7$ (eau, 25 °C)

coefficient de partition : [octanol/eau], 25 °C $\log P = 3,3$

ESSAIS CLINIQUES

Essais cliniques démontrant l'efficacité

L'efficacité de la mirtazapine dans le traitement de la dépression a été établie lors de quatre essais contrôlés par placebo (d'une durée de 6 semaines), menés aux États-Unis, qui portaient sur des patients adultes en consultation externe répondant aux critères du DSM-III de la dépression majeure. Les patients ont été soumis à un ajustement posologique de la mirtazapine allant de 5 mg/jour (au départ) à 35 mg/jour (vers le début de la troisième semaine). Les paramètres d'évaluation des résultats comprenaient l'échelle de dépression de Hamilton (comportant 21 items) et l'échelle d'évaluation de la dépression de Montgomery et Asberg. La dose moyenne de mirtazapine pour les patients ayant achevé ces quatre études variait entre 21 et 32 mg/jour. D'autres études de confirmation ont utilisé des doses plus fortes allant jusqu'à 50 mg/jour. Dans les études à court terme, contrôlées par placebo, menées aux États-Unis, portant sur l'administration de doses variables (mirtazapine, N = 323), 70 % et 54 % des patients ont reçu des doses finales de ≥ 20 mg et de ≥ 25 mg, respectivement.

Dans le cadre d'une étude à long terme, les patients ayant satisfait aux critères du DSM-IV du trouble dépressif majeur, qui avaient répondu à une période initiale de 8 à 12 semaines de traitement aigu par la mirtazapine, ont été répartis au hasard pour poursuivre le traitement par la mirtazapine ou par un placebo pendant une période maximale d'observation de 40 semaines afin d'évaluer l'incidence de rechute. Pendant la phase ouverte de l'étude, la réponse se définissait comme l'obtention d'un score total de ≤ 8 sur l'échelle HAMD-17 et d'un score de 1 ou 2 sur l'échelle d'impression globale clinique

d'amélioration (CGI-I) lors de deux visites consécutives effectuées à partir de la semaine 6 de la phase ouverte de l'étude d'une durée de 8 à 12 semaines. Pendant la phase à double insu de l'étude, la rechute était déterminée par chaque chercheur. Les patients suivant un traitement continu par la mirtazapine ont présenté un taux de rechute significativement plus faible au cours des 40 semaines subséquentes par rapport aux patients sous placebo. Cette tendance a été observée tant chez les hommes que chez les femmes.

Études comparatives de biodisponibilité

Une étude comparative de biodisponibilité ouverte, à dose orale unique, croisée, randomisée avec inversion de traitement, a été menée auprès de 24 sujets à jeun, âgés de 18 à 55 ans, à qui on a administré deux types de comprimés à désintégration orale contenant 30 mg de mirtazapine – Comprimés Teva-Mirtazapine OD (Teva Canada Limitée, Canada) et Remergil® SolTab^{MC} Schmelztabletten (Organon GmbH, Allemagne).

Le tableau ci-après présente les paramètres pharmacocinétiques mesurés pour les deux préparations de mirtazapine :

TABLEAU DES DONNÉES DE L'ÉTUDE COMPARATIVE DE BIODISPONIBILITÉ

Mirtazapine (1 × 30 mg) D'après la mesure des données Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (% C.V.)				
Paramètre	Comprimés de mirtazapine à 30 mg (Flash Tabs) [‡]	Remergil® SolTab ^{MC} à 30 mg Schmelztabletten [†]	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance (à 90 %)
ASC _T (ng•h/mL)	771,669 815,031 (36)	785,254 818,976 (30)	98,27	91,93 – 105,05
ASC _I (ng•h/mL)	808,709 857,156 (38)	824,136 860,724 (31)	98,13	91,80 – 104,90
C _{max} (ng/mL)	65,606 71,519 (45)	69,030 73,024 (34)	95,04	83,99 – 107,55
t _{max} (h)	1,76 (39)	1,56 (33)		
t _{1/2} (h)	27,10 (22)	28,03 (23)		

[‡] Comprimés (FlashTab) de 30 mg de mirtazapine (fabriqués par Teva Pharmaceutical Industries, Ltd., Kfar Saba, Israël pour Teva Canada Limitée, Toronto, Canada, et distribués sous forme de Comprimés Teva-Mirtazapine OD de 30 mg)

[†] Comprimés Remergil® SolTab^{MC} à 30 mg Schmelztabletten (Organon GmbH, Allemagne), achetés en Allemagne.
^{||} Présentés sous forme de moyenne arithmétique seulement (% C.V.).

Les comprimés à désintégration orale de mirtazapine se sont révélés bioéquivalents aux comprimés de mirtazapine (étude croisée ouverte, N = 40, à jeun).

**Tableau III : Tableau comparatif résumant les données de biodisponibilité
Comprimés à désintégration orale de mirtazapine
D'après la mesure des données
Moyenne géométrique
Moyenne arithmétique (% C.V.)**

PARAMÈTRE	PRODUIT À L'ESSAI	PRODUIT DE RÉFÉRENCE*	RAPPORT DES MOYENNES GÉOMÉTRIQUES (%)	INTERVALLE DE CONFIANCE À 90%
$ASC_{0-t_{dernier}}$ (ng•h/mL)	646 677 (29,3)	620 652 (30,0)	104	100 -109
$ASC_{0-\infty}$ (ng•h/mL)	691 728 (31,0)	668 705 (31,8)	104	100 -108
C_{max} (ng/mL)	71,1 76,3 (37,3)	75,9 80,6 (34,4)	94	84 -105
t_{max}^{**} (h)	1,50 (0,75 -4,00)	1,00 (0,75 -3,00)		
$t_{1/2}^{***}$ (h)	27,1 (27,7)	27,8 (26,5)		

* Produit de référence – comprimés de mirtazapine

** La médiane (minimum - maximum) est présentée

*** Moyenne arithmétique (CV %)

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

La mirtazapine et ses énantiomères ont été étudiés pour évaluer leurs effets pharmacologiques sur des modèles comportementaux de dépression (tableau IV) chez des souris et des rats, et dans le cadre des essais suivants : analyses du sommeil-éveil par EEG chez des rats et études d'interactions 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].

Tableau IV — : Profil pharmacologique de la mirtazapine et de ses énantiomères sur le SNC

Profil pharmacologique sur le SNC	Mirtazapine	énant. (S)+	énant. (R)-
Modèles de comportement			
Effets semblables aux antidépresseurs			
- rats bulbectomisés : comportement	+	+	-
biochimique	+	-	+
- test d'immobilité acquise	-	-	+
Effet anti-anxiété			
- test anxiosof	±	±	±
Analyses par EEG			
Profil antidépresseur			
- sommeil (rat)	+	+	±
- sommeil (humain)	+	+	+

<u>Études d'interactions des récepteurs</u>			
Noradrénaline (blocage des récepteurs α_2)	+	+	-
- amélioration de la libération de NA	+	+	-
- déplacement rauwolskien	+	+	-
- mydriase provoquée par la clonidine par antagonisme	+	+	±
Sérotonine	+	-	+
- affinité du récepteur 5-HT ₂			
- affinité du récepteur 5-HT ₃	+	+	+
Histamine			
- antagonisme du récepteur H ₁	-	-	-
Acétylcholine	-	-	-
- liaison QNB			
- iléon de cobaye			

Indices pharmacologiques des effets indésirables (tableau IV)

Les effets indésirables des antidépresseurs, fréquemment observés, pouvant être attribués aux interactions des récepteurs, sont d'origine anticholinergique (sécheresse de la bouche, vision trouble, constipation, rétention urinaire), adrénolytique α_1 (hypotension orthostatique) et antihistaminique (sédation).

La mirtazapine est pratiquement dépourvue d'activité anticholinergique, comme l'ont démontré les essais *in vitro* d'interactions des récepteurs et comme l'a confirmé le test d'antagonisme à la trémorine *in vivo*. On peut donc prédire que l'incidence des effets secondaires anticholinergiques associés à la mirtazapine, observés dans la pratique clinique, devrait être faible. Cette prédiction a été confirmée par les études cliniques.

La mirtazapine est un antagoniste modérément faible au niveau des récepteurs adrénergiques α_1 centraux et périphériques, comme l'ont confirmé une bioanalyse *in vitro* marquée de liaison à la prazosine dans des homogénats de cortex cérébral de rats et une bioanalyse du canal déférent de rats isolés. À la lumière de ces observations, on pourrait prédire 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 IV)

Dans le test d'immobilité acquise évaluant l'effet antidépresseur, la mirtazapine et l'énantiomère (S)+ étaient tous deux inactifs alors que l'énantiomère (R)- était actif.

Chez les rats qui ont subi une ablation du bulbe olfactif, un traitement subchronique avec l'énantiomère (S)+ a inversé le comportement anormal alors que l'énantiomère (R)- était inactif. Cependant, la réduction des taux de noradrénaline et de méthoxy-hydroxy-phényl-glycol (MHPG) liée à la bulbectomie a été inversée par le traitement subchronique avec l'énantiomère (R)-, mais pas avec l'énantiomère (S)+.

Les deux énantiomères étaient actifs dans le test conflit-punition (évidence d'effet anti-anxiété) et dans le test du sommeil-éveil par EEG chez le rat (suppression du sommeil paradoxal, un effet commun à

plusieurs médicaments psychotropes). Dans des profils de pharmac-EEG chez des volontaires en bonne santé [16], les deux énantiomères affichaient un profil « antidépresseur » très net à des niveaux de doses semblables (0,5 et 1 mg par sujet).

Les énantiomères de la mirtazapine présentent des différences considérables 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 des récepteurs 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 des récepteurs 5-HT₃. Les deux énantiomères participent de manière égale aux propriétés antihistaminiques et α_1 -adréno-lytiques (faibles) de la mirtazapine.

Contribution des principaux métabolites de la mirtazapine à son profil pharmacologique

Le déméthylé, le seul métabolite de la mirtazapine présent dans le cerveau de rats après administration orale des comprimés de mirtazapine, exerçait un effet anti-anxiété lors du test conflit-punition chez les rats, mais il était moins actif que la molécule mère dans le profil EEG des rats quant à l'effet antidépresseur. Le métabolite déméthylé était également moins actif que la molécule mère quant à l'activité antagoniste lors des tests *in vivo* pour évaluer 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 à titre d'antagoniste des récepteurs α_2 et 5-HT₂, qui sont des indices importants de l'effet thérapeutique antidépresseur. Pour ce qui est de l'antagonisme au niveau du 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 les métabolites 8-hydroxy, 8-hydroxy déméthylé et N(2)-oxydé de la mirtazapine pénètrent le cerveau des rats et sont inactifs *in vivo*, à l'exception des métabolites N(2)-oxydé et 8-hydroxy, qui montrent une certaine activité antisérotoninergique. *In vitro*, ces métabolites sont beaucoup moins actifs que la molécule au niveau des récepteurs importants, tels que le récepteur α_2 , le récepteur 5-HT₂ et le récepteur de l'histamine H₁. C'est la raison pour laquelle ils ne sont pas considérés comme pertinents pour le profil pharmacodynamique de la mirtazapine sur le plan de l'effet thérapeutique ou des effets indésirables.

On ne s'attend pas à ce que les conjugués du glucuronide et du sulfonate soient pharmacologiquement actifs; par conséquent, on n'a effectué qu'un nombre limité 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, la mirtazapine, administrée par voie intraveineuse (i.v.) à des doses de 0,1 et de 1,0 mg/kg i.v., n'a eu aucun effet sur la tension artérielle, la fréquence cardiaque et le système nerveux autonome. À des doses de 10 mg/kg i.v., la mirtazapine n'a pas non plus eu d'effet sur la tension artérielle et la fréquence cardiaque, mais elle a légèrement atténué l'augmentation de la tension artérielle induite par la noradrénaline et de la fréquence cardiaque induite par l'isoprénaline.

Chez des chats anesthésiés, la mirtazapine, administrée par voie intraveineuse (i.v.) à des doses de 0,1 et de 1,0 mg/kg, n'a provoqué aucun effet cardiovasculaire et n'a pas affecté le système nerveux autonome. À des doses de 10 mg/kg i.v., la mirtazapine a entraîné une baisse de la tension artérielle et de la fréquence cardiaque et a atténué les variations de tension artérielle induites par la stimulation du nerf vague et l'occlusion de la carotide.

Effets hémodynamiques

Chez des chiens anesthésiés, la mirtazapine administrée à une dose de 0,1 mg/kg i.v. n'a pas entraîné de changements hémodynamiques. À une dose de 1,0 mg/kg i.v., la mirtazapine a légèrement réduit la fréquence cardiaque et la contractilité du myocarde et a augmenté légèrement la résistance vasculaire périphérique. À une dose de 10 mg/kg i.v., la mirtazapine a provoqué une légère baisse de la fréquence cardiaque et de l'index systolique, entraînant 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, a donné lieu à une baisse du flux sanguin fémoral et de l'artère carotide commune.

Cardiotoxicité

On a évalué la cardiotoxicité chez des chiens anesthésiés, sous ventilation artificielle, ayant reçu 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 mettait fin à l'expérience. Quatre des cinq chiens sont morts après cinq heures de perfusion et un chien a survécu. Chez ces quatre chiens, la concentration plasmatique moyenne extrapolée de mirtazapine avant la mort était d'environ 20 mcg/mL, c'est-à-dire environ 200 fois les concentrations plasmatiques cliniques maximales attendues. On a établi une relation 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 mesurée.

TOXICOLOGIE

Toxicité aiguë

La valeur de la DL_{50} (dose létale médiane) après administration orale de mirtazapine chez des souris Swiss mâles était de 830 mg/kg (760-940 mg/kg) après 24 heures, et de 810 mg/kg (720-1010 mg/kg) après 7 jours; chez les femelles, elle était de 720 mg/kg (620-850 mg/kg) après 24 heures et 7 jours.

La valeur de la DL_{50} (dose létale médiane) après administration orale de mirtazapine après 24 heures et 7 jours était de 490 mg/kg (427-534 mg/kg), et de 320 mg/kg (240-430 mg/kg) chez des rats Wistar mâles et femelles, respectivement. Dans une étude séparée sur les rats, les énantiomères de la mirtazapine ont affiché une toxicité aiguë semblable, et la DL_{50} était de 222 mg/kg pour l'énantiomère (*R*)- et de 208 mg/kg pour l'énantiomère (*S*)+.

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

Toxicité de doses répétées

Des études de toxicité de 13 semaines ont été réalisées au cours desquelles la mirtazapine était administrée par voie orale à des rats des deux sexes, à des doses quotidiennes de 10 mg, 40 mg et 120 mg/kg, suivies d'une période de récupération de 4 semaines, ainsi qu'à des chiens des deux sexes, à des doses quotidiennes de 5 mg, 20 mg et 80 mg/kg, suivies d'une période de récupération de sept semaines. Lors d'une deuxième étude, des chiens ont reçu une dose unique de 20 mg/kg/jour afin d'évaluer les changements possibles de la prostate observés lors de l'étude initiale sur les chiens mâles. Des études de toxicité d'un an, suivies d'une période de récupération de 5 semaines, ont été menées sur des rats et des chiens, à raison de doses quotidiennes de 2 mg, 5 mg, 20 mg et 120 mg/kg et de 2 mg, 5 mg, 15 mg et 80 mg/kg, respectivement.

Toxicité de doses subchroniques

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

- des signes cliniques transitoires comprenant : mydriase, larmoiements, ptosis, hypothermie, bradypnée et hypersalivation (seulement chez les femelles ayant reçu la dose de 120 mg/kg);
- une diminution transitoire du poids corporel et une diminution initiale de la consommation d'aliments, suivies d'une augmentation de l'apport alimentaire;
- une augmentation du poids de la thyroïde (chez les mâles seulement) associée à une hypertrophie des cellules folliculaires thyroïdiennes, un effet connu des composés qui déclenchent des enzymes hépatiques microsomales chez ces espèces (voir Étude de carcinogénicité chez les rats);
- une augmentation du poids de la glande surrénale (chez les femelles seulement) non associée à des changements morphologiques;
- une légère vacuolisation des tubules rénaux corticaux non associée à aucun autre changement cytoplasmique ou nucléaire pouvant indiquer une réaction dégénérative ou nécrosée, un dépôt de lipides ou toute autre perturbation lors 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 4 semaines après l'administration.

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

- une augmentation du poids du foie non associée à l'hépatotoxicité, à des doses de 5 mg, 20 mg et 80 mg/kg/jour;
- des changements comportementaux comprenant des vomissements occasionnels, des selles liquides, une activité motrice réduite et des tremblements corporels, à des doses de 20 mg et 80 mg/kg/jour;
- une légère perte de poids corporel chez des chiens mâles, à une dose de 80 mg/kg/jour;
- une chute des paramètres des globules rouges (hémoglobine et volume des globules concentrés), à une dose de 80 mg/kg/jour;

- une diminution du poids des testicules associée à une spermatogenèse réduite, une réduction des poids des épидидymes et un contenu spermatozoaire épидидymaire réduit chez deux animaux sur cinq, à une dose de 80 mg/kg/jour.

Une diminution marquée du poids de la prostate a été constatée chez tous les animaux traités par le médicament ainsi que chez un mâle du groupe témoin gardé pour la période de récupération. Cet effet a été évalué au cours d'une étude additionnelle (20 mg/kg/jour pendant 13 semaines consécutives), après quoi on a conclu que les variations du poids de la prostate observées dans la première étude n'étaient probablement pas dues au traitement par la mirtazapine, mais liées 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 la mirtazapine pendant un an, à des rats Sprague-Dawley (2,5 mg, 20 mg et 120 mg/kg/jour) et à des beagles (2,5 mg, 15 mg et 80 mg/kg/jour), n'a pas provoqué d'effets additionnels par rapport à ceux observés lors des études de toxicité subchronique.

Dans l'étude sur les rats, le poids corporel dans les groupes recevant la faible dose (mâles et femelles) et la dose moyenne (femelles) était en général légèrement plus bas que chez les animaux du groupe témoin; on a constaté une diminution marquée du poids corporel chez les animaux recevant la forte dose.

Les examens microscopiques ont révélé que le seul effet lié au médicament était une incidence accrue de vacuolisation intracytoplasmique dans les tubules contournés proximaux rénaux, dans le groupe de rats recevant la forte dose, après 6 mois, et dans celui recevant la dose intermédiaire ou la forte dose, après 12 mois. De plus, on a observé une incidence accrue d'un pigment brun finement granuleux dans le cytoplasme des cellules tubulaires de l'épithélium chez les rats recevant la forte dose. Ces changements n'étaient accompagnés d'aucun changement cytoplasmique ou nucléaire dégénératif ni d'aucune perturbation lors des tests de la fonction rénale. La microscopie photonique a révélé que les vacuolisations sont le résultat d'une augmentation de la taille et du nombre des vacuoles constituant le système endocytos/lysosomes dans les tubules contournés proximaux. Cela a été confirmé par un examen microscopique électronique des reins. 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 recevant les comprimés de 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 subchronique de 13 semaines, la vacuolisation tubulaire et la pigmentation brune ont été inversées pendant la période de récupération d'un mois.

L'administration orale de la mirtazapine, à des doses de 2,5 mg 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 signes 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 érythrocytaire, hémoglobine, hématocrite);

- une légère hausse de la phosphatase alcaline et de la transaminase glutamique-pyruvique 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;
- une hausse des rapports entre les éléments de la série myéloïde et ceux de la série érythrocytaire 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.

Les effets liés au médicament étaient réversibles un mois après le traitement.

Carcinogénèse, mutagenèse et troubles de la fertilité

Carcinogénèse : Des études de cancérogénicité ont été menées avec la mirtazapine administrée dans la nourriture à des doses de 2 mg, 20 mg et 200 mg/kg/jour chez la souris, et à des doses de 2 mg, 20 mg et 60 mg/kg/jour chez le rat. D'après l'exposition au médicament (ASC), les doses maximales administrées aux souris et aux rats pour ces études correspondaient, respectivement, à environ 0,7 et 1,2 fois la dose maximale quotidienne recommandée chez les humains (DMRH), qui est de 45 mg/jour. On a constaté une incidence accrue d'adénome hépatocellulaire et de carcinome chez les souris mâles recevant la dose élevée. Chez les rats, on a observé une incidence accrue d'adénome hépatocellulaire chez les femelles, aux doses moyennes et élevées, et de tumeurs hépatocellulaires et d'adénome/cystadénome du follicule thyroïdien et de carcinome chez les mâles recevant la forte dose. Les données donnent à penser que ces effets pourraient être médiés par des mécanismes non génotoxiques dont on ignore la portée clinique chez l'humain.

Les doses utilisées dans les études sur la souris pourraient ne pas avoir été suffisantes pour déterminer complètement le potentiel cancérigène des comprimés de mirtazapine.

Mutagenèse : La mirtazapine n'a exercé aucun effet génotoxique ou clastogène et n'a pas causé de dommages généraux à l'ADN, comme en témoignent plusieurs tests de génotoxicité : test d'Ames, test de mutation génique *in vitro* sur les cellules V 79 de hamsters chinois, test *in vitro* d'échange de chromatides sœurs dans une culture de lymphocytes de lapins, test *in vivo* du micronoyau de la moelle osseuse de rats et test de synthèse d'ADN non programmée sur des cellules HeLa.

Troubles de la fertilité : Dans une étude de fertilité chez 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 cycle œstral a été perturbé à des doses 1,3 fois plus élevées que la DMRH (d'après l'ASC) et des pertes en préimplantation se sont produites à 1,9 fois la DMRH (d'après l'ASC).

RÉFÉRENCES

1. Benkert O, Szegedi A, Kohnen R. Mirtazapine compared with paroxetine in major depression. *J Clin Psychiatry* 2000;61: 656-62.
2. Bremner JD, Smith WT, ORG 3770 vs amitriptyline in the continuation treatment of depression: A placebo controlled trial; *Eur J Psychiat* 1996; 10(1):5-15.
3. Dahl ML, Voortman G, Alm C, Elwin CE, Delbressine L, Vos R, et al. *In vitro* and *in vivo* studies on the disposition of mirtazapine in humans. *Clin Drug Invest* 1997; 13(Suppl 1):37-46.
4. de Boer T, Ruigt GSF, "The selective α_2 -adrenoceptor antagonist mirtazapine (ORG 3770) enhances noradrenergic and 5-HT_{1A}-mediated serotonergic neurotransmission"; *CNS Drugs* 1995; 4(Suppl 1):29-38.
5. de Montigny C, Haddjeri N, Mongeau R, Blier P, "The effects of mirtazapine on the interactions between central noradrenergic and serotonergic systems"; *CNS Drugs* 1995; 4(Suppl 1):13-7.
6. Holm KJ, Markham A. Mirtazapine: A review of its use in major depression. *Drugs* 1999; 57:607-31.
7. Leinonen E, Skarstein J, Behnke K, Agren H, Helsdingen JTH, "Efficacy and tolerability of mirtazapine versus citalopram: A double-blind randomized study in patients with major depressive disorder. *Intl Clin Psychopharmacol* 1999; 14:329-37.
8. Leonard BE, Mechanisms of action of antidepressants; *CNS Drugs* 1995; 4(Suppl 1):1-12.
9. Loonen AJM, Doorschot CH, Oostelbos MCJM, Sitsen JMA. Lack of drug interactions between mirtazapine and risperidone in psychiatric patients: A pilot study. *Eur Neuropsychopharmacol* 1999; 10:51-7.
10. Montgomery SA. Safety of Mirtazapine: A review. *Int Clin Psychopharmacol* 1995; 10:37-45.
11. Peroutka SJ, "Serotonin receptor subtypes: Their evolution and clinical relevance"; *CNS Drugs* 1995; 4(Suppl 1):18-28.
12. Radhakishun FS, Bos JvdB, van der Heijden BCJM, Roes KCB, O'Hanlon JF. Mirtazapine Effects on alertness and sleep in patients as recorded by interactive telecommunication during treatment with different dosing regimens. *J Clin Psychopharmacol* 2000; 20:531-7.
13. Ruwe FJL, Smulders RA, Kleijn HJ, Hartmans HLA, Sitsen JMA. Mirtazapine and paroxetine: A drug-drug interaction study in healthy subjects. *Hum Psychopharmacol* 2001; 16:449-59.
14. Sennef C, Timmer CJ, Sitsen JMA. Mirtazapine in combination with amitriptyline: A drug-drug interaction study in healthy subjects. *Hum Psychopharmacol* 2003; 18(2):91-101.

15. Sitsen JMA, Maris FA, Timmer CJ. Concomitant use of mirtazapine and cimetidine: A drug-drug interaction study in healthy male subjects. *Eur J Clin Pharmacol* 2000; 56:389-94.
16. Sitsen JMA, Maris FA, Timmer CJ. Drug-drug interaction studies with mirtazapine and carbamazepine in healthy male subjects. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet* 2001; 26(1/2):109-21.
17. Sitsen JMA, Voortman G, Timmer CJ. Pharmacokinetics of mirtazapine and lithium in healthy male subjects. *J Psychopharmacol* 2000; 14:172-6.
18. Sitsen JMA and Zivkov M, Mirtazapine: Clinical profile; *CNS Drugs* 1995; 4(Suppl 1):39-48.
19. Spaans E, van den Heuvel MW, Schnabel PG, Peeters PAM, Ching-kon-Sung UG, Colbers EPH, et al. . Concomitant use of mirtazapine and phenytoin: A drug-drug interaction study in healthy male subjects. *Eur J Clin Pharmacol* 2002; 58:423-9.
20. Wheatly DP, van Moffaert M, Timmerman L, Kremer CME. Mirtazapine: Efficacy and tolerability in comparison with fluoxetine in patients with moderate to severe major depressive disorder, *J Clin Psychiatry* 1998; 59:306-12.
21. Étude comparative de biodisponibilité ouverte, à dose orale unique, croisée, avec répartition aléatoire, menée auprès de 24 sujets à jeun, âgés de 18 à 55 ans, à qui on a administré deux types de comprimés à désintégration orale contenant 30 mg de mirtazapine – COMPRIMÉS TEVA-MIRTAZAPINE OD (Teva Canada Limitée, Canada) et REMERGIL[®] SolTab^{MC} (Organon GmbH, Allemagne). Données internes de Teva Canada Limitée.
22. Thase ME, Nierenberg AA, Keller MB, Panagides J, "Efficacy of Mirtazapine for Prevention of Depressive Relapse: A Placebo-Controlled Double-Blind Trial of Recently Remitted High-Risk Patients", *J Clin Psychiatry* 62 (10), 782 - 788 (2001).
23. Monographie des comprimés Remeron RD[®], Merck Canada inc. Date de révision : 12 juin 2017, numéro de contrôle 203509.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

COMPRIMÉS ^{Pr}TEVA-MIRTAZAPINE OD (mirtazapine)

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

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Les raisons d'utiliser ce médicament :

La mirtazapine appartient à une classe de médicaments appelés antidépresseurs.

Les comprimés TEVA-MIRTAZAPINE OD vous ont été prescrits pour soulager vos symptômes de dépression. **Le traitement par ce type de médicament est plus efficace et plus sûr lorsque vous avez la possibilité de parler ouvertement avec votre médecin de ce que vous ressentez.**

Les effets de ce médicament :

On ignore comment les comprimés TEVA-MIRTAZAPINE OD agissent pour traiter la dépression. On croit que les comprimés TEVA-MIRTAZAPINE OD ont des effets sur les substances chimiques du cerveau appelées sérotonine et norépinéphrine.

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

Ne prenez pas les comprimés TEVA-MIRTAZAPINE OD dans les cas suivants :

- Vous êtes allergique à ce médicament ou à l'une de ses composantes (voir la section « Les ingrédients non médicinaux importants sont : »).
- 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 la section INTERACTIONS AVEC CE MÉDICAMENT).

L'ingrédient médicinal est :

La mirtazapine.

Les ingrédients non médicinaux importants sont :

Arôme d'orange, aspartame, crospovidone, Eudragit, mannitol, silice, stéarate de magnésium et xylitol.

Les formes pharmaceutiques sont :

Les comprimés TEVA-MIRTAZAPINE OD sont offerts dans les présentations suivantes :

Comprimé à 15 mg :

Comprimé blanc à blanc cassé, rond, plat à bords biseautés, portant l'inscription « 93 » en creux d'un côté et le nombre « 7303 » en creux de l'autre côté.

Comprimé à 30 mg :

Comprimé blanc à blanc cassé, rond, plat à bords biseautés, portant l'inscription « 93 » en creux d'un côté et le nombre « 7304 » en creux de l'autre côté.

Comprimé à 45 mg :

Comprimé blanc à blanc cassé, rond, plat à bords biseautés, portant l'inscription « 93 » en creux d'un côté et le nombre « 7305 » en creux de l'autre côté.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Durant un traitement avec ce type de médicament, il est important que vous puissiez parler ouvertement et régulièrement avec votre médecin de ce que vous ressentez.

Les comprimés TEVA-MIRTAZAPINE OD ne sont pas indiqués chez les enfants de moins de 18 ans.

Changements émotionnels ou comportementaux :

Il est important de communiquer ouvertement avec votre médecin sur ce que vous ressentez. Il peut aussi être utile de discuter de vos émotions et de votre traitement avec un ami ou un proche en mesure de vous dire si votre état semble s'aggraver.

Surtout au début du traitement ou lors d'une modification de la dose, certains patients peuvent se sentir plus mal lorsqu'ils commencent un traitement à l'aide de médicaments comme les comprimés TEVA-MIRTAZAPINE OD. Vous pourriez vous sentir anxieux, avoir envie de vous faire du mal ou de vous en prendre à d'autres personnes, surtout si vous avez déjà eu des pensées d'automutilation par le passé. Ces changements émotionnels peuvent se manifester chez des patients traités par des médicaments tels que les comprimés TEVA-MIRTAZAPINE OD, peu importe l'affection dont ils sont atteints et le groupe d'âge auquel ils appartiennent; le risque est toutefois plus grand chez les patients de 18 à 24 ans. Si cela se produit, consultez immédiatement votre médecin. Ne décidez pas de votre propre chef d'interrompre la prise des comprimés TEVA-MIRTAZAPINE OD.

AVANT de commencer à prendre les comprimés TEVA-MIRTAZAPINE OD, mentionnez à votre médecin ou à votre pharmacien :

- si vous avez déjà eu une réaction allergique à un médicament;
- si vous avez déjà présenté un allongement de l'intervalle QT/QTc ou si vous avez des antécédents familiaux

- d'allongement de l'intervalle QT/QTc;
- si vous êtes atteint d'une maladie cardiaque;
- tous vos problèmes médicaux, y compris des antécédents de convulsions, de maladies du foie ou des reins, de troubles cardiaques (tels que certains types de troubles cardiaques pouvant modifier votre rythme cardiaque, une crise cardiaque récente, une insuffisance cardiaque ou la prise de certains médicaments pouvant modifier le rythme cardiaque), de diabète, de pression sanguine basse, de glaucome (augmentation de la pression intra-oculaire), de taux élevé de cholestérol et/ou de triglycérides (lipides dans le sang), de difficultés à uriner en raison d'une hypertrophie de la prostate, et de maladie psychiatrique, comme la schizophrénie et le trouble bipolaire (exaltation/hyperactivité et humeur dépressive en alternance);
- tout médicament prescrit ou non que vous prenez (voir la section suivante pour les interactions avec les comprimés TEVA-MIRTAZAPINE OD);
- tout produit naturel ou herbe médicinale que vous prenez (comme le millepertuis);
- si vous êtes enceinte ou que vous essayez de le devenir, ou si vous allaitez;
- vos habitudes de consommation d'alcool;
- si votre médecin vous a dit que vous avez une intolérance à certains sucres.

Les comprimés TEVA-MIRTAZAPINE OD sont une source de phénylalanine et peuvent être nocifs pour les gens atteints de phénylcétonurie.

Les comprimés TEVA-MIRTAZAPINE OD ne doivent pas être administrés à des enfants de moins de 18 ans.

Évitez les activités qui comportent des dangers, comme conduire une voiture ou utiliser une machine dangereuse, jusqu'à ce que vous soyez certain que ce médicament n'altère pas votre vigilance ou votre coordination physique.

Consultez votre médecin avant d'arrêter de prendre les comprimés TEVA-MIRTAZAPINE OD ou d'en réduire la dose. Divers symptômes peuvent survenir après l'arrêt du traitement par les comprimés TEVA-MIRTAZAPINE OD ou une baisse de la dose, dont les suivants : étourdissements, rêves anormaux, sensations de choc électrique, agitation, anxiété, difficulté de concentration, maux de tête, tremblements, nausées, vomissements et transpiration. De tels symptômes peuvent aussi survenir 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. Votre médecin modifiera peut-être la posologie des comprimés TEVA-MIRTAZAPINE OD pour soulager vos symptômes.

Effets chez les femmes enceintes et les nouveau-nés

Si vous prenez des comprimés TEVA-MIRTAZAPINE OD et que vous découvrez que vous êtes enceinte, vous devez en informer immédiatement votre médecin. Vous devez également consulter votre médecin si vous prévoyez devenir enceinte.

Complications possibles à la naissance (associées à la prise de nouveaux antidépresseurs, y compris les comprimés TEVA-MIRTAZAPINE OD) :

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 les comprimés TEVA-MIRTAZAPINE OD, ont connu à la naissance des complications nécessitant une hospitalisation prolongée, une aide respiratoire et une alimentation par intubation. Les symptômes rapportés comprennent : difficultés respiratoire et/ou alimentaire, crises convulsives, muscles tendus ou trop relâchés, éternement et pleurs constants. Dans la plupart des cas, la mère avait été traitée par l'un des plus récents antidépresseurs pendant le troisième trimestre. Ces symptômes correspondent à un effet indésirable direct de l'antidépresseur sur le bébé ou possiblement à une réaction de sevrage causée par l'arrêt soudain de l'exposition au médicament. Ces symptômes disparaissent habituellement avec le temps. Cependant, si votre bébé est aux prises avec l'un de ces symptômes, contactez votre médecin dès que possible.

Si vous êtes enceinte, ou si vous allaitez, et que vous prenez un ISRS ou un autre antidépresseur plus récent, tel que les comprimés TEVA-MIRTAZAPINE OD, vous devriez discuter avec votre médecin des risques et des 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. Consultez également la section PROCÉDURES À SUIVRE CONCERNANT LES EFFETS SECONDAIRES.

INTERACTIONS AVEC CE MÉDICAMENT

Interactions médicamenteuses graves

Ne prenez pas TEVA-MIRTAZAPINE OD si vous prenez ou avez récemment pris :

- des inhibiteurs de la monoamine-oxydase (p. ex. phénelzine, moclobémide, tranlycypromine, sélégiline, linézolide et bleu de méthylène);
- de la thioridazine;
- 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 s'il s'agit des agents suivants :

- d'autres antidépresseurs, tels que des ISRS, la venlafaxine et certains antidépresseurs tricycliques;
- d'autres médicaments qui ont un effet sur la sérotonine, tels que le tryptophane, les triptans, le lithium, le tramadol, le bleu de méthylène (utilisé pour abaisser un taux élevé de méthémoglobine dans le sang), le millepertuis et le kétoconazole (pour le traitement des infections à champignons);
- la cimétidine (pour le traitement du reflux et des ulcères d'estomac);
- l'érythromycine (pour le traitement des infections bactériennes [antibiotique]);

- des médicaments utilisés pour traiter l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), tels qu'une association de fosamprenavir 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 les comprimés TEVA-MIRTAZAPINE OD pourraient accroître les effets sédatifs de ces agents;
- des médicaments pouvant modifier le rythme cardiaque, comme certains antibiotiques et antipsychotiques.

Évitez de consommer de l'alcool pendant le traitement par les comprimés TEVA-MIRTAZAPINE OD.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Dose habituelle :

Il est très important que vous preniez les comprimés TEVA-MIRTAZAPINE OD exactement comme le médecin vous les a prescrits. En général, la dose se situe entre 15 mg et 45 mg/jour.

Comment prendre les comprimés TEVA-MIRTAZAPINE OD :

- N'augmentez ou ne réduisez jamais votre dose de comprimés TEVA-MIRTAZAPINE OD, ou celle des gens qui sont sous vos soins si vous êtes un soignant ou un tuteur, à moins que votre médecin ne vous le demande. De plus, n'interrompez pas le traitement sans d'abord consulter le médecin (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).
- Certains symptômes pourraient s'améliorer au cours des deux premières semaines du traitement, mais il faudra parfois attendre plusieurs semaines avant de pouvoir constater une amélioration notable. Continuez à suivre les instructions du médecin.
- Prenez les comprimés chaque jour à la même heure, de préférence le soir en dose unique (avant le coucher). Il ne faut pas croquer les comprimés.
- Continuez de prendre vos comprimés jusqu'à ce que le médecin vous demande d'interrompre votre traitement. Le médecin pourrait vous demander de prendre votre médicament pendant plusieurs mois. Continuez à suivre ses instructions.
- Si vous oubliez de prendre un comprimé le soir, n'en prenez pas un le lendemain matin, mais attendez plutôt le soir (au coucher) pour continuer votre traitement avec votre dose habituelle.

Prenez les comprimés de la façon suivante :

- Pour éviter de briser le comprimé, ne poussez pas sur l'alvéole (figure A).

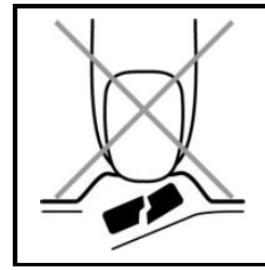


FIGURE A

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

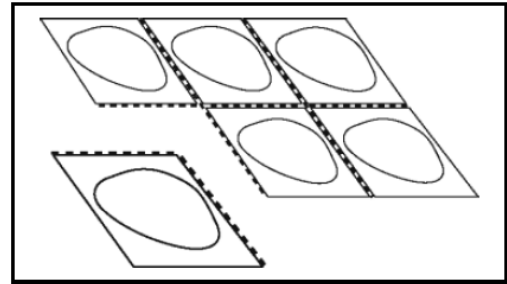


FIGURE 1

- Décollez soigneusement la feuille métallique en commençant par le coin indiqué par la flèche (figures 2 et 3).

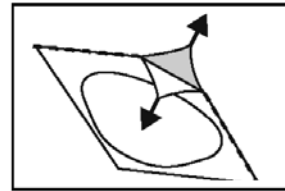


FIGURE 2

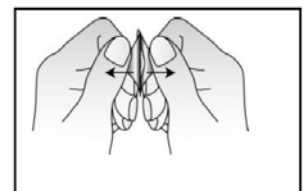
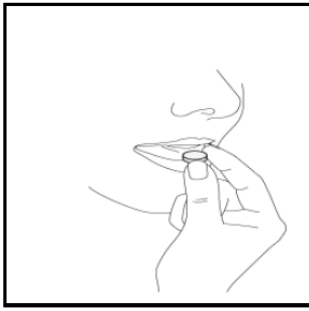


FIGURE 3

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



eau. **FIGURE 4**

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

Surdosage :

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.

Les signes les plus probables d'une surdose de comprimés TEVA-MIRTAZAPINE OD (pris sans autres médicaments ou alcool) sont la somnolence, une désorientation et une fréquence cardiaque accrue. Les symptômes d'une surdose possible peuvent comprendre une modification de votre rythme cardiaque (battements de cœur rapides et irréguliers) ou l'évanouissement. Ces symptômes peuvent être évocateurs d'une torsade de pointes, une affection potentiellement mortelle.

Dose oubliée :

Ne doublez pas votre dose pour compenser une dose oubliée. 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.

PROCÉDURES À SUIVRE CONCERNANT LES EFFETS SECONDAIRES

Comme tout médicament, les comprimés TEVA-MIRTAZAPINE OD peuvent causer des effets indésirables. Il est possible toutefois que vous n'en éprouviez aucun. Chez la plupart des patients, les effets indésirables sont bénins et passagers. Cependant, certains peuvent être graves. Certains de ces 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.

En prenant les comprimés TEVA-MIRTAZAPINE OD, vous pourriez ressentir d'autres effets secondaires que ceux mentionnés dans le présent document. Si c'est le cas, communiquez avec votre professionnel de la santé.

- Les effets secondaires les plus fréquents (signalés chez plus de 10 % des patients) incluent un endormissement, une sécheresse de la bouche, un appétit accru, de la constipation et un gain de poids.
- Parmi les autres effets secondaires possibles, on retrouve la fatigue (sensation de faiblesse); un gonflement (touchant généralement les chevilles ou les pieds); des étourdissements ou des faiblesses occasionnels (surtout lorsque vous vous levez rapidement d'une position couchée ou assise); des démangeaisons; un tremblement; des rêves anormaux; des éruptions cutanées; une augmentation du taux de gras dans le sang; des infections urinaires; des sensations cutanées anormales (par exemple, sensations de brûlure, de piqûre, de chatouillements ou de fourmillements).

Diminution du nombre de globules blancs

Si vous présentez des signes d'infection d'apparition subite et inexplicée, comme une forte fièvre, des frissons, des maux de gorge ou des lésions dans la bouche ou le nez, avisez immédiatement votre médecin. Dans de rares cas, les comprimés TEVA-MIRTAZAPINE OD peuvent 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 médicale étroite est nécessaire. N'interrompez pas votre traitement par vous-même. Consultez également la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.

Symptômes de sevrage

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

Effets chez les nouveau-nés

Certains nouveau-nés dont la mère a reçu un ISRS ou des antidépresseurs de nouvelle génération pendant la grossesse

ont présenté les 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 le plus rapidement possible. Pour de plus amples renseignements, voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE				
Symptôme / effet		Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Obtenez sans délai une assistance médicale d'urgence
		Dans les cas graves seulement	Dans tous les cas	
Fréquents	Somnolence qui peut nuire à la concentration, généralement durant les premières semaines du traitement	√		
	Prise de poids	√		
Peu fréquents	Agressivité			√
Rares	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		√	

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE			
Symptôme / effet	Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Obtenez sans délai une
Hallucinations (visions ou sons étranges)		√	
Manie (joie ou irritabilité excessive, pensées qui défilent, augmentation marquée de l'énergie, troubles graves du sommeil, comportement téméraire)			√
Acathisie (agitation et incapacité à rester immobile)	√		
Mouvements brusques et incontrôlés	√		
Jambes agitées (sensation d'agitation durant la nuit, touchant surtout les jambes et s'accompagnant 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)	√		
Réactions cutanées graves, telles que le 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)			√

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE

Symptôme / effet	Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Obtenez sans délai une
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)			√
Douleur abdominale et nausées; ces symptômes peuvent évoquer une inflammation du pancréas (pancréatite)	√		
Très rares	Association de symptômes comme une fièvre inexpliquée, de la transpiration, une augmentation de la fréquence cardiaque, de la diarrhée, des contractions musculaires incontrôlables, des frissons, des réflexes très aigus, de l'agitation, des changements d'humeur et une perte de conscience (signes possibles de syndrome sérotoninergique)		√
Voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	Changements émotionnels et comportementaux (colère, anxiété, pensées suicidaires ou violentes)		√
Fréquence inconnue		√	

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE

Symptôme / effet	Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Obtenez sans délai une
Rhabdomyolyse (urine très foncée [ayant la couleur du thé], sensibilité ou douleur musculaire)		√	

Cette liste d'effets secondaires n'est pas exhaustive. Pour tout effet inattendu ressenti lors de la prise des comprimés TEVA-MIRTAZAPINE OD, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

- Conservez ce médicament à une température ambiante contrôlée entre 15 °C et 30 °C, dans l'emballage d'origine. Gardez à l'abri de la lumière et de l'humidité. Utilisez immédiatement le comprimé après l'avoir sorti de son alvéole.
- Gardez les comprimés TEVA-MIRTAZAPINE OD hors de la portée et de la vue des enfants.
- N'utilisez pas les comprimés TEVA-MIRTAZAPINE OD après la date de péremption indiquée sur l'emballage.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer les effets secondaires soupçonnés associés avec l'utilisation d'un produit de santé de l'une des deux façons suivantes :

- en visitant le site Web consacré à la déclaration des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada.html>) pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par courrier ou par télécopieur; ou
- en composant sans frais le 1-866-234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

On peut se procurer le présent document et la monographie complète du produit, rédigée pour les professionnels de la

santé, en communiquant avec Teva Canada Limitée de l'une
des manières suivantes :
Téléphone : 1-800-268-4127, poste 3
Courriel : druginfo@tevacanada.com
Télécopieur : 1-416-335-4472

Le présent dépliant a été rédigé par :
Teva Canada Limitée
30 Novopharm Court
Toronto (Ontario)
Canada M1B 2K9
www.tevacanada.com

Dernière révision : 15 septembre 2017