

MONOGRAPHIE DE PRODUIT
INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

Pr **SANDOZ MIRTAZAPINE**

mirtazapine

Comprimés à 15 et 30 mg

USP

ANTIDÉPRESSEUR

Sandoz Canada Inc.
110 rue de Lauzon
Boucherville, QC, Canada
J4B 1E6

Date d'approbation initiale
26 Janvier 2006

Date de révision:
25 Juin 2021

Numéro de contrôle de la présentation : 249205

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Peau (7)

06/2021

TABLE DES MATIÈRES

| | |
|---|-----------|
| PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ | 4 |
| 1 INDICATIONS | 4 |
| 1.1 Enfants | 4 |
| 1.2 Personnes âgées | 4 |
| 2 CONTRE-INDICATIONS | 4 |
| 3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES » | 5 |
| 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION | 5 |
| 4.1 Considérations posologiques | 5 |
| 4.2 Dose recommandée et modification posologique | 5 |
| 4.3 Administration | 6 |
| 4.4 Reconstitution | 6 |
| 4.5 Dose oubliée | 7 |
| 5 SURDOSAGE | 7 |
| 6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE | 8 |
| 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS | 8 |
| 7.1 Populations particulières | 15 |
| 7.1.1 Femmes enceintes | 15 |
| 7.1.2 Allaitement | 15 |
| 7.1.3 Enfants | 16 |
| 7.1.4 Personnes âgées | 16 |
| 8 EFFETS INDÉSIRABLES | 16 |
| 8.1 Aperçu des effets indésirables | 16 |
| 8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques..... | 16 |
| 8.3 Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques (< 1 %) ... | 18 |
| 8.4 Résultats de laboratoires anormaux : hématologique, chimie clinique et autres données quantitatives | 20 |
| 8.5 Effets indésirables observés dans les essais cliniques – enfants..... | 20 |
| 8.6 Effets indésirables observés après la mise en marché | 20 |
| 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES | 22 |
| 9.1 Encadré « Interactions médicamenteuses graves » | 22 |

| | |
|---|-----------|
| 9.2 Aperçu | 22 |
| 9.3 Interactions médicament-médicament | 22 |
| 9.4 Interactions médicament-aliment | 25 |
| 9.5 Interactions médicament-plante médicinale | 25 |
| 9.6 Interactions médicament-tests de laboratoire | 25 |
| 9.7 Interactions médicament-style de vie | 25 |
| 10 MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE | 25 |
| 10.1 Mode d'action | 25 |
| 10.2 Pharmacodynamique | 26 |
| 10.3 Pharmacocinétique | 26 |
| 11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT | 29 |
| 12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION | 29 |
| PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES | 30 |
| 13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES..... | 30 |
| 14 ESSAIS CLINIQUES | 31 |
| 14.1 Conception de l'essai et aspects démographiques de l'étude | 31 |
| 14.2 Résultats des études..... | 31 |
| 14.3 Études comparatives de biodisponibilité | 31 |
| 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE | 32 |
| 17 MONOGRAPHIES DE PRODUIT DE SOUTIEN | 38 |
| RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT | 39 |

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

Sandoz Mirtazapine (mirtazapine) est indiqué pour :

- le soulagement des symptômes de la dépression.

Utilisation prolongée de Sandoz Mirtazapine

Une étude ouverte contrôlée par placebo a démontré l'efficacité de la mirtazapine à maintenir une réponse chez des patients atteints de trouble dépressif majeur pendant 40 semaines ou moins après 8 à 12 semaines du traitement initial. Néanmoins, le médecin qui choisit l'utilisation de Sandoz Mirtazapine pour des périodes prolongées devrait périodiquement évaluer la réponse à long terme de chaque patient.

1.1 Enfants

Enfants (< 18 ans) : L'emploi de Sandoz Mirtazapine n'est pas indiqué chez les patients de moins de 18 ans (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités, LIEN POSSIBLE AVEC LA MANIFESTATION DE MODIFICATIONS DU COMPORTEMENT ET DE L'ÉMOTIVITÉ, Y COMPRIS L'AUTOMUTILATION, voir également les sections EFFETS INDÉSIRABLES, Enfants, POSOLOGIE ET ADMINISTRATION et MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations particulières et états pathologiques, Enfants).

1.2 Personnes âgées

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

2 CONTRE-INDICATIONS

Sandoz Mirtazapine est contre-indiqué chez les patients qui présentent une hypersensibilité à ce médicament ou à l'un des ingrédients de sa formulation, y compris les ingrédients non médicinaux, ou à un composant du contenant. Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE.

Inhibiteurs de la monoamine oxydase : Chez les patients qui reçoivent des agents qui peuvent avoir des répercussions sur le système sérotoninergique, administrés en concomitance avec un inhibiteur de la monoamine oxydase (MAO), des cas de réactions graves, parfois mortelles, ont été signalés, incluant l'hyperthermie, la rigidité, la myoclonie, l'instabilité autonome pouvant être accompagnée de fluctuations rapides des signes vitaux et des

changements de l'état mental, notamment une agitation extrême évoluant en délire et en coma. Ces réactions ont aussi été signalées chez des patients qui ont récemment cessé de prendre un inhibiteur sélectif du recaptage de la sérotonine (ISRS) et qui ont commencé à prendre un inhibiteur de la MAO. Certains cas présentaient des caractéristiques semblables à une toxicité sérotoninergique ou à un syndrome neuroleptique malin (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système nerveux, Toxicité sérotoninergique/Syndrome neuroleptique malin). Il ne faut donc pas administrer Sandoz Mirtazapine en concomitance avec un inhibiteur de la MAO (incluant le linézolide, un antibiotique, et le chlorure de méthylthioninium [bleu de méthylène], une thiazine [colorant], qui sont des exemples d'inhibiteurs de la MAO moins connus) ou dans les deux semaines au minimum qui suivent la fin d'un traitement à un inhibiteur de la MAO. Le traitement avec Sandoz Mirtazapine doit alors être entrepris avec prudence et la dose augmentée graduellement jusqu'à l'obtention de la réponse optimale. Il ne faut pas administrer d'inhibiteur de la MAO dans les deux semaines qui suivent la fin du traitement avec Sandoz Mirtazapine.

3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »

Sans objet.

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 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 de la vie intra-utérine 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 la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS). Le médecin traitant une femme enceinte au moyen de Sandoz 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 Sandoz Mirtazapine au troisième trimestre de la grossesse.

Enfants :

L'emploi de Sandoz Mirtazapine n'est pas indiqué chez les patients de moins de 18 ans (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités, LIEN POSSIBLE AVEC LA MANIFESTATION DE MODIFICATIONS DU COMPORTEMENT ET DE L'ÉMOTIVITÉ, Y COMPRIS L'AUTOMUTILATION).

PATIENTS ÂGÉS OU PRÉSENTANT UNE ALTÉRATION RÉNALE OU HÉPATIQUE

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

4.2 Dose recommandée et modification posologique

Sandoz Mirtazapine

Page 5 de 46

TRAITEMENT INITIAL

ADULTES :

Les comprimés Sandoz Mirtazapine s'administrent en doses uniques, de préférence le soir au coucher. La dose initiale recommandée est de 15 mg par jour. Au cours des études cliniques, les patients recevaient généralement des doses de la mirtazapine allant de 15 à 45 mg par jour.

Bien que le rapport entre la dose et la réponse antidépressive n'ait pas encore été établi, il se pourrait que les patients qui ne répondent pas à une dose initiale de 15 mg puissent profiter d'une dose accrue pouvant aller jusqu'à 45 mg par jour (voir la section ESSAIS CLINIQUES, Études cliniques à l'appui de l'efficacité). La demi-vie d'élimination de la mirtazapine est d'environ 20 à 40 heures. C'est pourquoi la dose ne devrait pas être modifiée à des intervalles de moins d'une semaine. La posologie peut être ajustée en fonction de la tolérance et de la réponse du patient.

TRAITEMENT À PLUS LONG TERME

Il est généralement reconnu que les épisodes aigus de dépression nécessitent une thérapie maintenue pendant plusieurs mois ou encore plus longtemps après que l'on a obtenu une réponse. L'évaluation systématique de la mirtazapine a démontré que son efficacité pour traiter le trouble dépressif majeur est maintenue pour des périodes allant jusqu'à 40 semaines suivant les 8 à 12 semaines de traitement initial au moyen d'une dose allant de 15 à 45 mg/jour (voir la section MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE). En se basant sur ces données limitées, il est impossible de savoir si la dose d'entretien nécessaire de la mirtazapine est identique ou non à la dose nécessaire pour obtenir la réponse initiale. On devrait réévaluer périodiquement les patients afin de déterminer la nécessité de continuer le traitement et la dose appropriée pour un tel traitement.

ARRÊT DU TRAITEMENT AVEC SANDOZ MIRTAZAPINE

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

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

4.3 Administration

Administration des comprimés Sandoz Mirtazapine

Les comprimés doivent être pris à la même heure chaque jour, de préférence le soir en dose unique (au coucher). Ils doivent être avalés avec de l'eau, sans les mâcher (voir la section RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT).

4.4 Reconstitution

Sans objet.

4.5 Dose oubliée

Le patient ne doit pas prendre 2 comprimés à la fois s'il a oublié de prendre son médicament.

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

5 SURDOSAGE

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

D'après l'expérience consécutive à la commercialisation accumulée auprès de plus de 35 millions de patients exposés à la mirtazapine (traitements moyens de 30 mg/jour durant 3 mois), des cas mortels de surdose de la mirtazapine administré seul ont été signalés. Dans bien des cas, on ne dispose pas des détails concernant la dose précise ingérée. Des surdoses mortelles de la mirtazapine administré seul sont survenues à des doses de seulement 440 mg environ, ce qu'on a déterminé selon les taux plasmatiques après le décès, en présumant une pharmacocinétique linéaire. Toutefois, il a été signalé que lors de surdosage avec une dose unique de la mirtazapine atteignant des valeurs aussi élevées que 1350 mg, la survie a été constatée.

L'expérience accumulée jusqu'à présent concernant les surdoses de la mirtazapine pris seul révèle que les symptômes sont généralement légers. On signale une dépression du système nerveux central (SNC) accompagnée d'une désorientation et d'une sédation prolongée, en plus d'une tachycardie et d'une hypertension ou hypotension légère. L'issue pourrait toutefois être plus sérieuse (comme le décès) lorsque des surdoses nettement supérieures à la dose thérapeutique sont ingérées, et surtout si plusieurs produits sont en cause. Dans de tels cas, un allongement de l'intervalle QT et une torsade de pointes ont également été rapportés.

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

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

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

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

Pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE

Tableau – Formes posologiques, concentrations, composition et emballage

| Voie d'administration | Forme posologique/ concentration/ composition | Ingrédients non médicinaux |
|-----------------------|---|--|
| Orale | Comprimés à 15 et 30 mg | Dioxyde de titane, fécule de maïs, hydroxypropylcellulose dioxyde de silice colloïdal, hydroxypropylméthylcellulose, polyéthylène-glycol 8000, jaune de quinoléine (15 mg), jaune orangé S (15 mg), lactose monohydraté, oxyde de fer jaune, oxyde de fer noir (30 mg), oxyde de fer rouge (30 mg), stéarate de magnésium. |

Les comprimés de Sandoz Mirtazapine sont présentés comme suit :

Sandoz Mirtazapine USP 15 mg : comprimé pelliculé jaune, rond, biconvexe, portant une ligne de séparation sur un côté, disponible en bouteilles de 50 comprimés.

Sandoz Mirtazapine USP 30 mg : comprimé pelliculé beige, rond, biconvexe, portant une ligne de séparation sur un côté, disponible en bouteilles de 100 comprimés.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

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

Chez l'enfant : données d'études cliniques contrôlées par placebo

- **Des analyses récentes de bases de données d'études cliniques contrôlées par placebo ayant porté sur l'innocuité des ISRS et d'autres antidépresseurs plus récents donnent à penser que l'utilisation de ces médicaments – comparée à un placebo – chez des patients de moins de 18 ans peut être liée à des modifications du**

comportement et de l'émotivité, notamment à un risque accru d'idées et de comportements suicidaires.

- Les faibles effectifs des bases de données, de même que la variabilité des taux obtenus avec le placebo, ne permettent pas de tirer des conclusions fiables sur les profils d'innocuité relatifs de ces médicaments.

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

- Il existe des études cliniques et des rapports de pharmacovigilance sur les ISRS et les autres antidépresseurs plus récents, autant chez l'enfant que chez l'adulte, faisant état de manifestations indésirables sévères typiques d'agitation couplées à de l'automutilation ou à un comportement néfaste envers les autres. Les manifestations indésirables d'agitation comprennent : akathisie, agitation, désinhibition, labilité émotionnelle, hostilité, agression et dépersonnalisation. Dans certains cas, elles se sont produites dans les quelques semaines suivant le début du traitement.

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

Symptômes de sevrage

On NE DOIT PAS interrompre brusquement le traitement des patients qui prennent Sandoz Mirtazapine à cause du risque de symptômes de sevrage. Au moment où le médecin décide d'interrompre la prise d'un ISRS ou d'un autre antidépresseur plus récent, il est recommandé de procéder à la réduction graduelle de la dose plutôt qu'à l'interruption brutale du traitement.

Arrêt du traitement avec Sandoz Mirtazapine

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

Lactose

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

Agranulocytose

Lors des études cliniques de précommercialisation, deux patients (dont l'un était atteint du syndrome de Gougerot-Sjögren) sur 2796 traités avec les comprimés de mirtazapine ainsi qu'un

Sandoz Mirtazapine

Page 9 de 46

patient traité à l'imipramine ont présenté une agranulocytose. Dans ces trois cas, ce trouble a disparu après l'interruption du traitement. Au cours de la période suivant la commercialisation du produit, de très rares cas d'agranulocytose – la plupart du temps réversible – ont été signalés, mais certains se sont révélés mortels. Les cas de mortalité ont pour la plupart été observés chez des patients de plus de 65 ans. Cependant, au moins un décès a été observé chez un sujet plus jeune. Les patients qui doivent amorcer un traitement avec Sandoz Mirtazapine doivent être informés du risque d'agranulocytose, et ils doivent communiquer avec leur médecin s'ils présentent des signes d'infection tels que fièvre, frissons, mal de gorge et ulcération des muqueuses. En cas de maux de gorge, de fièvre, de stomatite ou d'autres signes d'infection ainsi que d'une faible numération des globules blancs, il faut interrompre le traitement avec les comprimés de Sandoz Mirtazapine et surveiller le patient de près.

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

Appareil génito-urinaire

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

Carcinogenèse et mutagenèse

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

Dépendance/tolérance

Dépendance physique et psychologique : La possibilité que la mirtazapine entraîne des abus, une tolérance ou une dépendance physique n'a pas été étudiée systématiquement, ni chez les animaux ni chez les humains. Bien que les études cliniques n'aient révélé aucune tendance à susciter des comportements de recherche de drogue, ces observations n'étaient pas systématiques et il est impossible de prédire, à partir de cette expérience restreinte, dans quelle mesure un médicament qui agit sur le SNC risque d'être mal utilisé ou de faire l'objet d'abus, une fois mis en marché. Pour cette raison, il faut soigneusement évaluer les patients pour dépister toute toxicomanie et, le cas échéant, ces patients doivent faire l'objet d'une surveillance étroite quant à l'abus ou à la mauvaise utilisation de Sandoz Mirtazapine (p. ex., l'apparition d'une tolérance, l'augmentation de la dose ou un comportement de recherche de drogue).

Fonction hématologique

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

Fonctions hépatique/biliaire/pancréatique

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

Hausses des taux de transaminases : Dans des études américaines contrôlées et de courte durée, on a constaté des hausses importantes, sur le plan clinique, du taux d'ALAT (SGPT) [3 fois la valeur normale] chez 2 % des patients traités avec la mirtazapine et chez 0 % de ceux

Sandoz Mirtazapine

Page 10 de 46

prenant le placebo. La plupart des patients n'ont pas manifesté de signes ou de symptômes associés à une fonction hépatique altérée. Alors que quelques patients ont dû abandonner le traitement en raison d'augmentations du taux d'ALAT, d'autres l'ont poursuivi et leurs taux d'enzymes sont redevenus normaux durant le traitement. Il faut utiliser Sandoz Mirtazapine avec prudence chez les patients dont la fonction hépatique est altérée (voir la section POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

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

Fonction rénale

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

Maladies concomitantes

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

Antécédents de maladies cardiovasculaires

La mirtazapine n'a pas été évalué systématiquement ou utilisé assez abondamment chez des patients ayant des antécédents récents d'infarctus du myocarde ou d'autres affections cardiaques sérieuses. Lors des premières études de pharmacologie clinique, la mirtazapine a été associé à une hypotension orthostatique importante chez des volontaires en bonne santé. On a rarement signalé une hypotension orthostatique chez des patients souffrant de dépression. Il faut faire preuve de prudence lorsqu'on utilise Sandoz Mirtazapine chez des patients atteints de maladies cardiovasculaires ou cérébrovasculaires pouvant être aggravées par l'hypotension (antécédents d'infarctus du myocarde, angine ou accident ischémique cérébral) et de troubles prédisposant à l'hypotension (déshydratation, hypovolémie et traitement antihypertenseur).

Peau

Des effets indésirables cutanés sévères pouvant menacer le pronostic vital, y compris le syndrome de Stevens-Johnson (SSJ), la nécrolyse épidermique toxique (NET) et le syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS), ont été signalées pendant l'exposition à la mirtazapine (voir la section EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables observés après la mise en marché). Dans certains cas, les patients ont reçu de façon concomitante des médicaments également associés à la survenue d'effets indésirables cutanés sévères; une relation causale entre la mirtazapine et les effets indésirables cutanés sévères ne peut cependant pas être exclue. Ces effets indésirables cutanés sévères se manifestent généralement par une combinaison des symptômes suivants : éruption cutanée étendue ou dermatite exfoliative, fièvre, lymphadénopathie et parfois, éosinophilie. Advenant un tel effet indésirable, le traitement doit être interrompu immédiatement.

Système cardiovasculaire

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 rapportés après la commercialisation de la mirtazapine. Dans la plupart des cas, les événements sont survenus après une surdose ou chez des patients présentant d'autres facteurs de risque d'allongement de l'intervalle QT, y compris l'administration concomitante de médicaments allongeant l'intervalle QTc (voir les sections **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**, **Interactions médicament-médicament** et **SURDOSAGE**). Il faut user de prudence lorsque Sandoz Mirtazapine est prescrit à des patients atteints d'une maladie cardiovasculaire connue ou présentant des antécédents familiaux d'allongement de l'intervalle QT, et lorsqu'il est administré 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 être associées à 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 d'origine 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 mirtazapine, il faut toutefois tenir compte du fait que, dans certaines situations, ces événements pourraient survenir pendant un traitement avec Sandoz Mirtazapine.

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

Système endocrinien/métabolisme

Augmentation de l'appétit et gain pondéral : Des études contrôlées de courte durée menées aux États-Unis (É.-U.) ont permis de constater que la prise de la mirtazapine entraînait une augmentation de l'appétit chez 17 % des patients et un gain pondéral chez 12 %, contre 2 %, dans les deux cas, chez les patients ayant pris un placebo. Dans ces mêmes études, un gain pondéral ≥ 7 % s'est produit chez 7,5 % des patients prenant de la mirtazapine, contre 0 % pour le placebo. Le gain pondéral moyen dans les études contrôlées de longue durée aux É.-U. était d'environ 3,6 kg (8 lb) sur 28 semaines.

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

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

Système nerveux

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

Akathisie/instabilité psychomotrice

L'utilisation d'antidépresseurs a été associée à l'apparition d'une akathisie, un trouble caractérisé par une instabilité subjective déplaisante ou pénible et par le besoin 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.

Crises convulsives : Lors des études cliniques de précommercialisation, une seule crise convulsive a été signalée parmi les 2796 patients américains et non américains traités avec la mirtazapine. Cependant, aucune étude contrôlée n'a été menée avec des patients ayant des antécédents de crises convulsives. Pour cette raison, il faut utiliser Sandoz Mirtazapine avec prudence chez des patients ayant de tels antécédents.

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

Somnolence : Lors d'études américaines contrôlées et de courte durée, on a observé un effet de somnolence accompagnant la prise des comprimés de la mirtazapine chez 54 % des patients, contre 18 % pour le placebo. Dans ces études, la somnolence a entraîné l'abandon du traitement chez 10 % des patients recevant de la mirtazapine, contre 2 % pour ceux du groupe placebo. La mirtazapine peut altérer les fonctions mentales ou motrices en raison de son effet sédatif marqué. Il faut donc conseiller aux patients d'éviter les activités dangereuses, telles que la conduite automobile ou l'utilisation de machines dangereuses, jusqu'à ce qu'ils soient raisonnablement sûrs que Sandoz Mirtazapine ne nuit pas à leur capacité de se livrer à ces activités sans danger.

Toxicité sérotoninergique/Syndrome neuroleptique malin : Des événements ressemblant à une toxicité sérotoninergique ou à un syndrome neuroleptique malin sont survenus, à de rares occasions, en association avec le traitement au moyen de la mirtazapine, particulièrement lorsque la mirtazapine est administré en concomitance avec d'autres agents sérotoninergiques et/ou neuroleptiques/antipsychotiques (voir la section INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

La toxicité sérotoninergique, aussi appelée syndrome sérotoninergique, est un état pouvant mettre la vie des patients en danger qui se caractérise par une excitabilité neuromusculaire, une stimulation du système nerveux autonome (p. ex., tachycardie, bouffées vasomotrices) et une altération de l'état mental (p. ex., anxiété, agitation, hypomanie). Conformément aux critères de

Hunter, le diagnostic de toxicité sérotoninergique est probable lorsque, en présence d'au moins un agent sérotoninergique, l'un des symptômes suivants est observé :

- Clonus spontané
- Clonus inductible ou oculaire accompagné d'agitation ou de diaphorèse
- Tremblements et hyperréflexie
- Hypertonie, température corporelle supérieure à 38 °C et clonus oculaire ou inductible

Les manifestations cliniques du syndrome neuroleptique malin coïncident souvent avec celles de la toxicité sérotoninergique, et comprennent l'hyperthermie, l'hypertonie, l'altération de l'état mental et l'instabilité du système nerveux autonome. Contrairement aux patients affectés par une toxicité sérotoninergique, les patients atteints d'un syndrome neuroleptique malin peuvent présenter une rigidité musculaire dite « en tuyau de plomb » ainsi qu'une hyporéflexie.

En raison du risque d'apparition de toxicité sérotoninergique ou de syndrome neuroleptique malin, il ne faut pas administrer Sandoz 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 les sections CONTRE-INDICATIONS et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

Lorsque l'administration de Sandoz Mirtazapine en concomitance avec d'autres agents sérotoninergiques et/ou des neuroleptiques/antipsychotiques est justifiée sur le plan clinique, il est conseillé d'observer attentivement l'état du patient, en particulier au début du traitement et lors des augmentations de dose (voir la section INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES). La toxicité sérotoninergique et le syndrome neuroleptique malin peuvent entraîner des états pouvant mettre la vie des patients en danger. Si l'on soupçonne la présence d'une toxicité sérotoninergique ou d'un syndrome neuroleptique malin, il faut envisager l'arrêt du traitement avec Sandoz Mirtazapine.

Troubles ophtalmiques

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

Troubles psychiatriques

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

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

Il faut prescrire la plus faible dose de Sandoz Mirtazapine, conformément aux pratiques de bonne gestion des patients, de façon à réduire le risque de surdose (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités, LIEN POSSIBLE AVEC LA MANIFESTATION DE MODIFICATIONS DU COMPORTEMENT ET DE L'ÉMOTIVITÉ, Y COMPRIS L'AUTOMUTILATION).

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

L'innocuité de la mirtazapine pendant la grossesse n'a pas été démontrée. Il ne devrait donc pas être administré à des femmes en âge de procréer ou qui allaitent, à moins que, de l'avis du médecin traitant, les avantages attendus pour la patiente ne dépassent les risques possibles courus par l'enfant ou le fœtus.

Complications vers la fin du troisième trimestre de la grossesse suivant 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 ou à d'autres antidépresseurs plus récents, comme la mirtazapine, ont connu des complications nécessitant une hospitalisation prolongée, une aide respiratoire et une alimentation par intubation. Ces complications peuvent se produire immédiatement après l'accouchement. Les observations cliniques signalées comptaient : détresse respiratoire, cyanose, apnée, crises convulsives, température instable, difficultés à s'alimenter, vomissements, hypoglycémie, hypotonie, hypertonie, hyperréflexie, tremblements, bougeotte, irritabilité et pleurs constants. La fréquence des symptômes peut varier d'un médicament à l'autre. Ces caractéristiques correspondent soit à un effet toxique direct des ISRS et autres antidépresseurs plus récents, ou – peut-être – à une réaction de sevrage. Il est à noter que, dans certains cas, le portrait clinique correspond à la toxicité sérotoninergique (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système nerveux, Toxicité sérotoninergique/Syndrome neuroleptique malin). Le médecin traitant une femme enceinte par Sandoz Mirtazapine pendant le troisième trimestre doit considérer attentivement les risques et les avantages possibles de ce traitement (voir la section POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

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

7.1.2 Allaitement

L'innocuité de la mirtazapine pendant l'allaitement n'a pas été établie. Les données chez l'animal et les données limitées chez l'humain montrent la présence de faibles concentrations de mirtazapine dans le lait maternel. La décision de poursuivre ou d'abandonner le traitement avec Sandoz Mirtazapine ou de poursuivre ou d'abandonner l'allaitement doit être prise en tenant compte des bienfaits et des risques éventuels pour la mère et le nourrisson.

7.1.3 Enfants

Enfants (< 18 ans) : L'innocuité et l'efficacité de la mirtazapine chez les enfants de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Sandoz Mirtazapine n'est pas indiquée chez les patients de moins de 18 ans (voir les sections MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités, LIEN POSSIBLE AVEC LA MANIFESTATION DE MODIFICATIONS DU COMPORTEMENT ET DE L'ÉMOTIVITÉ, Y COMPRIS L'AUTOMUTILATION, EFFETS INDÉSIRABLES, Enfants, POSOLOGIE ET ADMINISTRATION et MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations particulières et états pathologiques, Enfants).

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

7.1.4 Personnes âgées

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

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

Événements indésirables conduisant à l'arrêt du traitement

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

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

8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques

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

Effets indésirables survenus chez 1 % ou plus des patients traités avec la mirtazapine :

Le tableau ci-après présente les événements indésirables qui se sont produits chez 1 % ou plus des patients traités avec la mirtazapine (et plus souvent que chez les patients recevant un placebo) ayant participé à des études américaines de courte durée et contrôlées par placebo, où la dose quotidienne allait de 5 à 60 mg. Les chercheurs ont signalé ces événements indésirables cliniques avec leurs propres termes. Ces événements indésirables ont ensuite été classés en fonction de la terminologie COSTART.

En prescrivant ce médicament, le médecin doit savoir que ces chiffres ne peuvent pas être utilisés pour prévoir l'incidence des effets secondaires dans la pratique courante alors que les caractéristiques des patients et divers facteurs diffèrent de ceux qui étaient présents lors des études cliniques. De façon analogue, les fréquences citées ne peuvent pas se comparer aux chiffres obtenus dans les autres recherches comportant différents traitements, différentes utilisations et différents chercheurs. Les chiffres cités donnent toutefois au médecin quelques indications lui permettant d'évaluer approximativement le rôle relatif des facteurs liés aux médicaments ou d'autres facteurs non médicamenteux contribuant au taux d'incidence des effets secondaires dans la population étudiée.

Tableau 1 - Incidence des effets cliniques indésirables (≥ 1 % pour la mirtazapine) dans les études cliniques américaines de courte durée et contrôlées par placebo^{1, 2,3}

| Effets indésirables selon le système physiologique | Mirtazapine n = 453 | Placebo n = 361 |
|---|--------------------------------|----------------------------|
| Organisme entier | | |
| Asthénie | 34 (8 %) | 17 (5 %) |
| Syndrome grippal | 22 (5 %) | 9 (3 %) |
| Douleurs dorsales | 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 %) |
| Métabolisme et nutrition | | |
| Gain pondéral | 54 (12 %) | 6 (2 %) |
| Œdème périphérique | 11 (2 %) | 4 (1 %) |
| Œdème | 6 (1 %) | 1 (0 %) |
| Appareil musculosquelettique | | |
| Myalgie | 9 (2 %) | 3 (1 %) |
| Système nerveux | | |
| Somnolence | 243 (54 %) | 65 (18 %) |
| Étourdissements | 33 (7 %) | 12 (3 %) |
| Rêves anormaux | 19 (4 %) | 5 (1 %) |
| Pensée anormale | 15 (3 %) | 4 (1 %) |
| Tremblements | 7 (2 %) | 2 (1 %) |
| Confusion | 9 (2 %) | 1 (0 %) |
| Appareil respiratoire | | |
| Dyspnée | 5 (1 %) | 1 (0 %) |
| Appareil génito-urinaire | | |
| Pollakiurie | 8 (2 %) | 5 (1 %) |

n = nombre de patients

- ¹ Pourcentages arrondis à l'entier le plus près.
- ² Effets dont l'incidence était plus élevée pour le placebo que pour la mirtazapine : infections, douleurs, céphalées, nausées, diarrhée et insomnie.
- ³ Effets dont l'incidence était comparable pour la mirtazapine et pour le placebo : douleurs thoraciques, palpitations, tachycardie, hypotension posturale, dyspepsie, flatulences, baisse de la libido, hypertonie, nervosité, rhinite, pharyngite, transpiration, amblyopie, acouphène et altération du goût.

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

Modification de l'ECG : Les électrocardiogrammes de 338 patients traités avec la 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 du QTc ≥ 500 ms chez les patients traités à la mirtazapine. La variation moyenne du QTc était de +1,6 ms pour la mirtazapine et de -3,1 ms pour le placebo. 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.

8.3 Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques (< 1 %)

Lors d'études cliniques, contrôlées ou non, menées à l'échelle mondiale, la mirtazapine a été administré à 2796 patients. La liste des effets qui suit comprend ceux qui, d'après le chercheur, étaient des effets cliniques indésirables. Les chercheurs ont employé les termes de leur choix pour les décrire. C'est pourquoi il n'est pas possible d'évaluer avec précision la proportion des patients qui ont connu certains événements indésirables sans d'abord les regrouper pour avoir un plus petit nombre de catégories normalisées. Il est important de souligner que, bien que ces effets soient survenus pendant le traitement avec la mirtazapine, ils ne sont pas nécessairement liés au médicament. Après la liste des effets indésirables, l'incidence des résultats anormaux d'analyses de laboratoire cliniquement significatifs obtenus pour ≥ 1 % des patients est présentée.

La liste qui suit présente les 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 1/1 000 patients; les effets **rares** sont ceux qui se sont produits chez moins de 1/1 000 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.

Organisme entier – fréquents : malaise, douleurs abdominales, syndrome abdominal aigu; **peu fréquents :** frissons, fièvre, œdème facial, ulcères, réaction de photosensibilité, raideur de la nuque, douleurs de la nuque, abdomen distendu; **rares :** cellulite, douleurs thoraciques rétrosternales.

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

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

Système endocrinien – rare : goitre, hypothyroïdie.

Systèmes sanguin et lymphatique – rare : lymphadénopathie, leucopénie, pétéchies, anémie, thrombopénie, lymphocytose, pancytopénie.

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

Appareil musculosquelettique – fréquents : myasthénie, arthralgie; **peu fréquents** : arthrite, ténosynovite; **rare** : fracture pathologique, fracture ostéoporotique, douleurs aux os, myosite, rupture de tendon, arthrose, bursite.

Système nerveux – fréquents : hypoesthésie, apathie, dépression, hypokinésie, vertige, secousses musculaires, agitation, anxiété, amnésie, hyperkinésie, paresthésie; **peu fréquents** : 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; **rare** : aphasie, nystagmus, akathisie, stupeur, démence, diplopie, toxicomanie, paralysie, convulsion de type grand mal, hypotonie, myoclonie, dépression psychotique, syndrome de sevrage.

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

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

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

Appareil génito-urinaire – fréquent : infections urinaires; **peu fréquents** : calculs rénaux, cystite, dysurie, incontinence urinaire, rétention urinaire, vaginite, hématurie, douleurs mammaires, aménorrhée, dysménorrhée, leucorrhée, impuissance; **rare** : polyurie, urétrite,

métrorragie, ménorragie, éjaculation anormale, engorgement mammaire, gonflement des seins, miction impérieuse.

8.4 Résultats de laboratoires anormaux : hématologique, chimie clinique et autres données quantitatives

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

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

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

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

8.5 Effets indésirables observés dans les essais cliniques – enfants

Les effets indésirables suivants ont été observés fréquemment au cours d'études cliniques chez les enfants : un gain de poids significatif (≥ 7 %) a été observé chez 48,8 % des sujets traités au moyen de la mirtazapine comparativement à 5,7 % dans le groupe placebo; de l'urticaire (11,8 % vs 6,8 %) et de l'hypertriglycéridémie (2,9 % vs 0 %) ont aussi été observés fréquemment (voir également la section MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations particulières et états pathologiques, Enfants).

8.6 Effets indésirables observés après la mise en marché

Effets indésirables signalés après la mise en marché de la 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 la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités, Agranulocytose] et éosinophilie.

Troubles endocriniens : hyperprolactinémie (et symptômes qui y sont liés, comme la galactorrhée ou la gynécomastie).

Troubles du métabolisme et de la nutrition : hyponatrémie.

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

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

Investigations : allongement de l'intervalle QT à l'électrocardiographie, hausse des taux de créatine kinase.

Troubles cardiaques : arrêt cardiaque, syndrome du long QT, torsade de pointes (voir la section 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, nécrolyse épidermique toxique, syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS) [voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Peau].

Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif : rhabdomyolyse.

Troubles des organes de reproduction et du sein : priapisme.

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

Effets indésirables suivant l'arrêt du traitement (ou la réduction de la dose)

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

Il faut surveiller l'apparition des symptômes décrits ci-dessus ou de tout autre symptôme. On recommande, si possible, de réduire la dose graduellement sur plusieurs semaines plutôt que

de cesser brusquement la prise du médicament. Si des symptômes intolérables surviennent après une baisse de la dose ou l'arrêt du traitement, il faut rajuster le retrait graduel du médicament en fonction de la réponse clinique du patient. En général, ces manifestations sont spontanément résolutive. Les symptômes associés à l'arrêt du traitement ont également été signalés avec d'autres antidépresseurs comportant des effets sérotoninergiques (voir les sections MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.1 Encadré « Interactions médicamenteuses graves »

Interactions médicamenteuses graves

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

9.2 Aperçu

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

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

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

9.3 Interactions médicament-médicament

Inhibiteurs de la monoamine oxydase : L'utilisation concomitante de Sandoz Mirtazapine et d'un inhibiteur de la monoamine oxydase (**incluant le linézolide, un antibiotique, et le chlorure de méthylthioninium [bleu de méthylène], une thiazine [colorant], qui sont des exemples d'inhibiteurs de la MAO moins connus**) est contre-indiquée en raison des réactions graves potentielles ayant des caractéristiques semblables à la toxicité sérotoninergique ou au syndrome neuroleptique malin (voir les sections CONTRE-INDICATIONS et MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système nerveux, Toxicité sérotoninergique/Syndrome neuroleptique malin).

Médicaments connus pour entraîner un allongement de 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'amoinissement des capacités motrices produit par la mirtazapine s'ajoute à celui qu'entraîne le diazépam. Pour cette raison, il faut conseiller aux patients d'éviter de prendre du diazépam ou d'autres médicaments semblables en même temps que Sandoz Mirtazapine.

Inducteurs des isoenzymes du cytochrome P450

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

Phénytoïne : Chez des hommes en bonne santé (n = 18), la phénytoïne (à 200 mg par jour) a entraîné une hausse de la clairance de la mirtazapine (à 30 mg par jour), ce qui a réduit de moitié la concentration plasmatique de mirtazapine. En revanche, celle-ci n'a pas modifié notablement les paramètres pharmacocinétiques de la phénytoïne. Lors de l'utilisation concomitante des deux agents, 3 patients sur 19 ont éprouvé de la fatigue, et 1 sur 19 a vu apparaître une éruption cutanée (à noter : aucun patient n'avait présenté de fatigue ou d'éruption cutanée lorsque les agents étaient employés seuls). L'éruption cutanée était si intense qu'on a dû retirer le patient de l'étude.

Carbamazépine : Chez des hommes en bonne santé (n = 24), la carbamazépine (à 400 mg 2 f.p.j.) a fait augmenter la clairance de la mirtazapine (à 15 mg 2 f.p.j.), ce qui a réduit de moitié la concentration plasmatique de mirtazapine.

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

Inhibiteurs des isoenzymes du cytochrome P450

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

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

Paroxétine : Au cours d'une étude portant sur les interactions *in vivo* réalisée chez des métaboliseurs en bonne santé ayant une forte activité métabolique CYP2D6 (n = 24), on a constaté que la mirtazapine (à 30 mg/jour), après atteinte de l'état d'équilibre, ne modifiait pas considérablement les paramètres pharmacocinétiques de la paroxétine (à 40 mg/jour) – un inhibiteur du CYP2D6 – à l'état d'équilibre. Cependant, les concentrations plasmatiques de la mirtazapine et de son métabolite déméthylé ont légèrement augmenté (d'environ 18 % et 25 %,

respectivement) lorsque l'agent était associé à de la paroxétine. Cette différence semble dénuée de pertinence clinique. Au cours de l'utilisation concomitante, on a observé, parmi les effets secondaires, un exanthème (1 patient sur 24) qui a nécessité le retrait de l'étude. Des hausses des taux d'ASAT et d'ALAT ont été signalées; elles semblaient plus marquées chez les hommes vu la présence de plusieurs résultats hors norme dans ce groupe (dans un cas, le patient a dû être retiré de l'étude parce que ses taux d'ASAT – au quadruple environ de la limite supérieure de la normale – et d'ALAT – au double environ de la limite supérieure de la normale – étaient trop élevés; chez ce patient, on a également noté des taux élevés de leucocytes et de neutrophiles de même qu'une diminution des taux de lymphocytes et de basophiles). Les taux d'ASAT et d'ALAT ont repris des valeurs normales à la fin du traitement. La prudence s'impose donc lors de l'administration concomitante de paroxétine et de Sandoz Mirtazapine.

Autres interactions médicament-médicament

Amitriptyline : Chez des patients en bonne santé, grands métaboliseurs CYP2D6 (n = 32), l'amitriptyline (à 75 mg/jour), à l'état d'équilibre, n'a pas modifié considérablement les paramètres pharmacocinétiques de la mirtazapine à l'état d'équilibre (30 mg/jour), pas plus que ne l'a fait la mirtazapine pour les paramètres pharmacocinétiques de l'amitriptyline. Au cours de l'utilisation concomitante, on a noté les événements indésirables suivants à une fréquence supérieure à celle associée aux deux agents employés seuls : hypotension posturale, difficulté de concentration (fréquence environ 5 fois plus élevée), nausées (fréquence au-delà de 4 fois plus élevée) et étourdissements (fréquence environ 2 fois plus élevée). Un métaboliseur lent CYP2D6 a connu un événement indésirable grave après avoir pris de l'amitriptyline et de la mirtazapine. Il s'est plaint de malaises abdominaux accompagnés d'étourdissements et de nausées, le tout suivi d'une perte de conscience de 30 secondes environ. Outre un léger tremblement (évoquant des contractions myocloniques), on n'a relevé aucune autre anomalie. On recommande donc d'administrer l'amitriptyline et Sandoz Mirtazapine en concomitance avec prudence.

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

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

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

rispéridone (3 mg par jour) montre que, six semaines après le début de ce traitement d'association, le patient a présenté une embolie pulmonaire et une rhabdomyolyse. Il faut faire preuve de prudence lorsqu'on administre en concomitance la rispéridone et Sandoz Mirtazapine.

Agents sérotoninergiques

Compte tenu du mode d'action de la mirtazapine et de l'apparition potentielle d'une toxicité sérotoninergique, il faut faire preuve de prudence lorsqu'on administre Sandoz Mirtazapine en concomitance avec d'autres médicaments ou agents qui peuvent avoir des répercussions sur le système sérotoninergique, tels que le tryptophane, les triptans, les inhibiteurs du recaptage de la sérotonine, le lithium, le tramadol, le linézolide, le bleu de méthylène ou le millepertuis (voir les sections CONTRE-INDICATIONS et MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système nerveux, Toxicité sérotoninergique/Syndrome neuroleptique malin).

Médicaments liés aux protéines plasmatiques : Comme la mirtazapine est liée aux protéines plasmatiques (85 %), il faut faire preuve de prudence quand Sandoz Mirtazapine est administré à un patient prenant un autre médicament qui se lie fortement aux protéines.

9.4 Interactions médicament-aliment

Sans objet.

9.5 Interactions médicament-plante médicinale

Millepertuis : Il y a possibilité d'interactions pharmacodynamiques entre le millepertuis, une plante à propriété médicinale, et la mirtazapine. Ces interactions peuvent faire accroître les effets indésirables. Un ajustement de la dose de Sandoz Mirtazapine devrait être considéré s'il a été cliniquement recommandé.

9.6 Interactions médicament-tests de laboratoire

Sans objet.

9.7 Interactions médicament-style de vie

Alcool : Il a été démontré que l'amointrissement des facultés mentales et motrices produit par la mirtazapine s'additionne à celui que produit l'alcool. Par conséquent, les patients doivent être avertis d'éviter de consommer des boissons alcoolisées pendant qu'ils suivent un traitement avec Sandoz Mirtazapine.

10 MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

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

Les preuves recueillies dans le cadre d'études précliniques donnent à penser que la mirtazapine favorise l'activité centrale noradrénergique et sérotoninergique. Ces études ont

Sandoz Mirtazapine

Page 25 de 46

montré que la mirtazapine agit comme antagoniste au niveau des autorécepteurs et des hétérorécepteurs inhibiteurs adrénergiques α_2 présynaptiques centraux, ce qui devrait entraîner une activité centrale noradrénergique et sérotoninergique accrue. On ignore la portée clinique de cette propriété.

10.2 Pharmacodynamique

La mirtazapine agit comme antagoniste au niveau des autorécepteurs et des hétérorécepteurs inhibiteurs adrénergiques α_2 présynaptiques centraux, ce qui entraîne une activité centrale noradrénergique et sérotoninergique accrue. On ignore la portée clinique de cette propriété, mais cette action pourrait en expliquer l'effet antidépresseur.

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

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

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

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

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

10.3 Pharmacocinétique

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

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

* exprimé en heures

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

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

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

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

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

Liaison aux protéines : La mirtazapine se lie à environ 85 % aux protéines plasmatiques pour une concentration allant de 10 à 1000 ng/mL. Cette liaison semble à la fois non spécifique et réversible. L'affinité de liaison de la mirtazapine aux protéines hépatiques humaines est de 2,8 fois supérieure à celle des protéines plasmatiques humaines. Comme c'est le cas pour tout médicament qui se lie aux protéines, il faut soigneusement en surveiller l'administration concomitante à d'autres médicaments pouvant avoir une interaction avec la mirtazapine au

niveau de la liaison protéinique (voir la section INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Autres interactions médicament-médicament, Médicaments liés aux protéines plasmatiques).

Populations particulières et états pathologiques

Enfants: L'emploi de Sandoz Mirtazapine n'est pas indiqué chez les patients de moins de 18 ans. Deux études à double insu, contrôlées par placebo et avec répartition aléatoire chez des 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 primaire et tous les paramètres d'évaluation secondaires. Un gain de poids significatif ($\geq 7\%$) a été observé chez 48,8 % des sujets traités au moyen de la mirtazapine comparativement à 5,7 % dans le groupe placebo. De l'urticaire (11,8 % vs 6,8 %) et de l'hypertriglycéridémie (2,9 % vs 0 %) ont aussi été observés fréquemment (voir les sections MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités, LIEN POSSIBLE AVEC LA MANIFESTATION DE MODIFICATIONS DU COMPORTEMENT ET DE L'ÉMOTIVITÉ, Y COMPRIS L'AUTOMUTILATION et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

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

Sexe : Dans cette même étude (voir la section MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations particulières et états pathologiques, Personnes âgées), on a observé une période de demi-vie d'élimination significativement plus longue chez les femmes de tous âges (25 à 74 ans) que chez les hommes (demi-vie moyenne de 37 heures pour les femmes vs 26 heures pour les hommes) [voir le tableau 2]. Bien que ces différences entraînent, en moyenne, une ASC plus élevée pour les femmes que pour les hommes, il y a un chevauchement considérable de l'ASC d'un individu à l'autre de groupes différents. À cause de ces variations individuelles importantes, il n'est pas indiqué de recommander des doses spécifiques selon le sexe de la personne (voir la section POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Insuffisance hépatique

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

Insuffisance rénale

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

11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT

Conserver à une température ambiante contrôlée, entre 15 et 30 °C. Distribuer dans un contenant étanche et résistant à la lumière.

12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Les comprimés doivent être avalés avec de l'eau, sans les mâcher. Les patients doivent être avisés de ne pas mâcher les comprimés.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

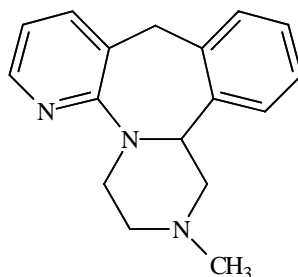
Substance pharmaceutique

Nom propre : mirtazapine

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

Formule moléculaire et masse moléculaire : $C_{17}H_{19}N_3$ et 265,35 g/mol

Formule développée :



Propriétés physicochimiques :

pKa (eau 25°C): 7,7

Intervalle de fusion : 113,7 – 115,2°C

Coefficient de distribution (Log P) (Octanol/Eau), 25°C : 3,3

Hygroscopicité : Nature non hygroscopique

Description: La mirtazapine est une poudre cristalline de couleur blanche à blanche crème qui est à peu près insoluble dans l'eau. Les solubilités de la mirtazapine dans des solutions tampons de pH 1,2, pH 4,5, pH 6,0 et pH 8,0, sont les suivantes :

| pH du tampon | Solubilité |
|--------------|--------------------------------------|
| 1,2 | Légèrement soluble (100mg/100ml) |
| 4,5 | Légèrement soluble (100mg/100ml) |
| 6,0 | Très légèrement soluble (10mg/100ml) |
| 8,0 | Pratiquement soluble (10mg/120ml) |

14 ESSAIS CLINIQUES

14.1 Conception de l'essai et aspects démographiques de l'étude

Sans objet.

14.2 Résultats des études

Études cliniques à l'appui de l'efficacité

L'efficacité de la mirtazapine en comprimés pour le traitement de la dépression a été démontrée dans quatre études américaines contrôlées par placebo (durée de 6 semaines) portant sur des patients externes adultes qui répondaient aux critères de dépression majeure du DSM-III. La dose de mirtazapine, de 5 mg/jour au départ, a été portée jusqu'à 35 mg/jour (vers le début de la troisième semaine). La mesure des résultats s'est faite, entre autres, selon l'échelle de dépression de Hamilton (21 points) et l'échelle de dépression de Montgomery et Asberg. La dose moyenne de mirtazapine pour les patients ayant terminé ces quatre études allait de 21 à 32 mg/jour. D'autres études de confirmation ont utilisé des doses allant jusqu'à 50 mg/jour. Dans les études américaines de courte durée contrôlées par placebo et comportant des doses flexibles (mirtazapine en comprimés, n = 323), 70 % et 54 % des patients ont reçu des doses finales ≥ 20 mg et ≥ 25 mg, respectivement.

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

14.3 Études comparatives de biodisponibilité

Une étude comparative de biodisponibilité, randomisée, croisée dans les deux sens, d'une dose unique de Sandoz Mirtazapine à 30 mg (Sandoz Canada Inc.) et de Remeron® à 30 mg (Merck Canada Inc.) a été menée chez des volontaires, hommes et femmes sains, à jeun. Les résultats de 19 sujets qui ont terminé l'étude sont résumés dans le tableau ci-dessous :

| Mirtazapine (1 x 30 mg) A partir de données mesurées Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %) | | | | |
|--|--------|-------------|---------------------------------------|-----------------------------|
| Paramètre | Test § | Référence † | Rapport des moyennes géométriques (%) | Intervalle de confiance 90% |

| Mirtazapine (1 x 30 mg) A partir de données mesurées Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %) | | | | |
|--|-------------------------|-------------------------|---------------------------------------|-----------------------------|
| Paramètre | Test § | Référence † | Rapport des moyennes géométriques (%) | Intervalle de confiance 90% |
| AUC _T (ng·h/mL) | 801.70 846.07 (31.5) | 776.85 819.27 (31.6) | 103.2 | 100.3 – 106.2 |
| AUC _∞ (ng·h/mL) | 933.02 974.97 (30.0) | 902.98 944.23 (30.8) | 103.3 | 99.1 – 107.8 |
| C _{max} (ng/mL) | 91.59 97.02 (32.3) | 79.59 83.28 (29.1) | 115.1 | 107.5 – 123.2 |
| T _{max} * (h) | 1.25 (0.75, 2.00) | 1.50 (1.00, 4.00) | ---- | ---- |
| T _½ ** (h) | 35.83 (20.0) | 35.04 (17.3) | ---- | ---- |

§ Comprimés de Sandoz Mirtazapine 30 mg (Sandoz Canada Inc.)

† Comprimés de Remeron® 30 mg (Merck Canada Inc., Canada)

* Exprimé sous forme de médiane (plage) seulement.

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

15 MICROBIOLOGIE

Sans objet.

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

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

Tableau 3 : Profil SNC-pharmacologique de la mirtazapine et de ses énantiomères

| Profil SNC-pharmacologique | mirtazapine | énant.(S)+ | énant.(R)- |
|---------------------------------------|-------------|------------|------------|
| Modèles de comportement | | | |
| Effets semblables aux antidépresseurs | + | + | - |
| - rats bulbectomisés : | + | - | + |
| comportemental | - | - | + |
| biochimique | | | |
| - test d'immobilité acquise | ± | ± | ± |

| Profil SNC-pharmacologique | mirtazapine | énant.(S)+ | énant.(R)- |
|---|--|---|---|
| Effets anxiolytiques - test anxiosoif | | | |
| Études d'EEG Profil antidépresseur - sommeil (rats) - sommeil (humains) | + + | + + | ± + |
| Interactions avec les récepteurs Noradrénaline (blocage α_2) - amélioration de la libération de NA - déplacement rauwolscien - antagonisme de la mydriase provoquée par la clonidine Sérotonine - affinité 5-HT ₂ - affinité 5-HT ₃ Histamine - antagonisme H ₁ Acétylcholine - liaison QNB - iléon de cobaye | + + + + + + + - - - | + + + + - + - - - | - - - ± + + - - - |

Indices pharmacologiques des effets indésirables (voir le tableau 3)

Les effets secondaires fréquents des antidépresseurs qui peuvent être imputés aux interactions avec les récepteurs sont d'origine anticholinergique (sécheresse buccale, vision floue, constipation, rétention urinaire), adrénolytique α_1 (hypotension orthostatique) et antihistaminique (sédation).

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

La mirtazapine est un antagoniste modérément faible au niveau des adrénocéphes α_1 centraux et périphériques, comme on l'a constaté *in vitro* dans une bioanalyse avec marquage de la liaison à la prazosine dans des homogénéisats du cortex cérébral de rats et dans une bioanalyse du canal déférent isolé de rats. À partir de ces observations, on pourrait prévoir une faible incidence d'hypotension orthostatique, ce qui correspond aux observations cliniques chez les patients déprimés.

Contribution des énantiomères de la mirtazapine à son profil pharmacologique (voir le tableau 3)

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

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

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

Les énantiomères de la mirtazapine diffèrent considérablement quant à leur activité biochimique. L'activité de blocage des récepteurs α_2 de la mirtazapine est pratiquement restreinte à l'énantiomère (S)+, qui est aussi l'antagoniste 5-HT₂ le plus puissant des deux. Cependant, l'énantiomère (R)- est le principe actif de la mirtazapine du point de vue de l'activité antagoniste 5-HT₃. Les deux énantiomères contribuent de manière comparable aux propriétés antihistaminiques et α_1 -adréno-lytiques (faibles) de la mirtazapine.

Contribution des métabolites principaux de la mirtazapine à son profil pharmacologique

La déméthylmirtazapine, le seul métabolite trouvé dans le cerveau des rats après une administration orale de la mirtazapine, exerce une activité anxiolytique lors du test conflit-punition chez les rats, mais il est moins actif que la molécule mère dans le profil EEG des rats pour ce qui est de l'activité antidépressive. Le métabolite déméthylé est aussi moins actif que la molécule mère quant à l'activité antagoniste dans les tests *in vivo* pour le blocage des récepteurs antagonistes α_2 et 5-HT₂. Cela pourrait être imputable à une faible biodisponibilité lors de l'administration par voie générale, puisque les tests *in vitro* révèlent que ce composé est d'une activité à peu près égale à celle de la mirtazapine comme antagoniste des récepteurs α_2 et 5-HT₂, qui sont des indices importants de l'activité thérapeutique antidépressive. Pour ce qui est de l'antagonisme au récepteur de l'histamine H₁, qui est probablement lié à la sédation, le métabolite déméthylé semble moins actif que la molécule mère.

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

On ne s'attend pas à ce que les glucoroconjugués et les sulfonoconjugués soient actifs sur le plan pharmacologique; c'est pourquoi on n'a pratiqué qu'un nombre restreint de tests *in vivo* et *in vitro* avec ces métabolites et ces tests n'ont révélé aucune activité.

Toxicité aiguë

La valeur de la DL₅₀ orale de la mirtazapine chez des souris suisses mâles était de 830 mg/kg (760 à 940 mg/kg) après 24 heures et de 810 mg/kg (720 à 1010 mg/kg) après 7 jours; chez les femelles, elle était de 720 mg/kg (620 à 850 mg/kg) après 24 heures et 7 jours.

La valeur de la DL₅₀ orale de la mirtazapine après 24 heures et 7 jours était de 490 mg/kg (427 à 534 mg/kg) et de 320 mg/kg (240 à 430 mg/kg), chez des rats Wistar mâles et femelles, respectivement. Dans une étude distincte sur les rats, les énantiomères de la mirtazapine ont donné lieu à une toxicité aiguë semblable, et la DL₅₀ était de 222 mg/kg pour l'énantiomère (R)- et de 208 mg/kg pour l'énantiomère (S)+. Surtout aux doses les plus élevées, les signes cliniques observés chez ces deux espèces comprenaient le manque de coordination motrice, une activité réduite, le ptosis, les secousses musculaires, la respiration anormalement lente et l'horripilation. Ces symptômes ont atteint leur paroxysme deux heures après l'administration et ont disparu progressivement au cours de la première journée. Une analyse anatomique macroscopique n'a révélé aucun changement morphologique lié au médicament.

Pharmacologie cardiovasculaire de la mirtazapine

Effets cardiovasculaires

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

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

Effets hémodynamiques

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

Cardiotoxicité

On a analysé la cardiotoxicité chez des chiens anesthésiés, sous ventilation artificielle, par une perfusion intraveineuse de la mirtazapine (30 mg/kg/h) jusqu'à ce que l'animal meure par arrêt cardiaque. Si l'animal était encore vivant 5 heures après le début de la perfusion, on cessait l'expérience. Quatre des cinq chiens sont morts après 5 heures de perfusion et un chien a survécu. Le taux plasmatique moyen extrapolé de la mirtazapine avant la mort des quatre chiens était d'environ 20 mcg/mL, c'est-à-dire environ 200 fois les pics plasmatiques cliniques attendus. On a mis en évidence un rapport linéaire entre la gravité des effets cardiovasculaires

(p. ex., baisse de la tension artérielle, baisse du débit cardiaque et baisse du dP/dt) et la concentration plasmatique de la mirtazapine.

Toxicité de doses répétées

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

Toxicité subchronique

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

- des signes cliniques transitoires comprenant la mydriase, le larmoiement, le ptosis, l'hypothermie, la bradypnée et l'hypersalivation (seulement chez les femelles ayant reçu 120 mg/kg);
- une diminution transitoire du gain de poids corporel et une baisse initiale de la consommation d'aliments, suivies d'une augmentation de la consommation alimentaire;
- une augmentation du poids de la thyroïde (chez les mâles seulement) associée à l'hypertrophie des cellules folliculaires thyroïdiennes, un effet connu avec les composés qui induisent des enzymes hépatiques microsomiales chez ces espèces (voir l'étude de carcinogenèse chez les rats);
- une hausse du poids de la glande surrénale (chez les femelles seulement) non associée à des changements morphologiques;
- une légère vacuolisation des tubes urinaires corticaux non associée à d'autres changements cytoplasmiques ou nucléaires pouvant indiquer une réaction dégénérative ou nécrotique, un dépôt de lipides ou toute autre perturbation des tests de la fonction rénale. Comme l'a confirmé une étude de toxicité chronique ultérieure, il ne s'agit pas d'une réaction néphrotoxique (voir ci-dessous);
- une légère hypertrophie des cellules hépatiques n'indiquant pas une hépatotoxicité et non accompagnée de perturbations fonctionnelles hépatiques ou de changements dégénératifs.

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

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

- une hausse du poids du foie non associée à l'hépatotoxicité, à des doses de 5, 20 et 80 mg/kg/jour;
- des modifications de comportement comprenant des vomissements occasionnels, des selles molles, une activité motrice réduite et des tremblements corporels, à 20 et 80 mg/kg/jour;
- une légère perte de poids chez des chiens mâles, à une dose de 80 mg/kg/jour;
- une chute des paramètres des globules rouges (hémoglobine et valeur d'hématocrite), à une dose de 80 mg/kg/jour;

- une baisse du poids testiculaire associée à une spermatogenèse réduite, une baisse des poids des épидидymes et un contenu réduit en spermatozoïdes des épидидymes chez deux animaux sur cinq, à une dose de 80 mg/kg/jour.

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

Toxicité chronique

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

Lors de l'étude sur les rats, le poids corporel dans les groupes traités à faible dose (mâles et femelles) et à dose moyenne (femelles) était généralement légèrement plus bas que chez les animaux du groupe témoin; il y a eu une baisse marquée du poids corporel chez les animaux traités à forte dose.

Les examens microscopiques ont révélé que le seul effet lié au médicament était une incidence accrue de vacuolisation intracytoplasmique dans les tubes contournés proximaux des reins, dans le groupe de rats traité avec une forte dose, après 6 mois, et dans celui traité avec une dose forte ou intermédiaire, après 12 mois. De plus, il y a eu une incidence accrue d'un pigment brun finement granuleux dans le cytoplasme des cellules de l'épithélium tubaire chez les rats traités avec une forte dose. Ces changements n'étaient accompagnés d'aucun changement cytoplasmique ou nucléaire dégénératif ni d'aucune perturbation des tests de la fonction rénale. La microscopie photonique a indiqué que les vacuolisations sont le résultat d'une augmentation de la taille et du nombre des vacuoles constituant le système endocytose/lysosomes dans les tubes contournés proximaux. Cela a été confirmé par examen des reins au microscope électronique. On sait que les vacuolisations se produisent quand il y a incompatibilité entre le matériel qui pénètre dans les lysosomes et les enzymes digestives qui s'y trouvent. Ainsi, dans l'étude de toxicité chronique chez les rats traités avec la mirtazapine, il se peut qu'une incompatibilité transitoire se soit produite en raison d'une surcharge de la forte dose du matériel testé. Comme dans l'étude de toxicité subchronique de 13 semaines, la vacuolisation tubaire et la pigmentation brune ont été inversées pendant le mois de rétablissement.

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

- des symptômes neurologiques (tremblements et convulsions);
- un déclin de l'état général et des troubles gastro-intestinaux légers;
- une perte de poids corporel, surtout pendant la première moitié de la période de traitement;
- une baisse des paramètres des globules rouges (numération, Hb, hématocrite);
- une légère hausse des taux de phosphatases alcalines et de l'ALAT pendant la première moitié du traitement, accompagnée d'une hypertrophie du foie et des cellules hépatiques

pouvant indiquer une induction enzymatique. Ces changements n'étaient pas associés à des changements morphologiques du foie indiquant une hépatotoxicité après 6 ou 12 mois;

- des hausses des rapports entre les éléments de la série érythrocytaire et ceux de la série myéloïde dans la moelle osseuse chez les mâles et, dans une moindre mesure, chez les femelles recevant 15 ou 80 mg/kg/jour, après 52 semaines de traitement en raison d'une légère baisse des éléments myéloïdes totaux chez les mâles et chez les femelles et d'une légère hausse des éléments érythrocytaires chez les mâles.

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

Carcinogénèse, mutagenèse et effets sur la fertilité

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

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

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

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

17 MONOGRAPHIES DE PRODUIT DE SOUTIEN

Remeron (comprimé à 30 mg), Numéro de contrôle # 250721, Monographie de produit, Organon Canada Inc., Date de révision: 4 mai 2021.

RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

LISEZ CE DOCUMENT POUR ASSURER UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

PrSandoz Mirtazapine comprimés de mirtazapine, USP

Lisez attentivement ce qui suit avant de prendre **Sandoz Mirtazapine** et lors de chaque renouvellement de prescription. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce médicament. Discutez de votre état de santé et de votre traitement avec votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet de **Sandoz Mirtazapine**.

Pourquoi Sandoz Mirtazapine est-il utilisé?

- Sandoz Mirtazapine est utilisé chez les adultes pour soulager les symptômes de dépression.

Comment Sandoz Mirtazapine agit-il?

Sandoz Mirtazapine appartient à une catégorie de médicaments appelés antidépresseurs. On ignore comment Sandoz Mirtazapine agit pour traiter la dépression. On croit que Sandoz Mirtazapine a des effets sur les composantes chimiques du cerveau appelées sérotonine et noradrénaline.

Quels sont les ingrédients de Sandoz Mirtazapine?

Ingrédient médicamenteux : Mirtazapine

Ingrédients non médicamenteux : Dioxyde de titane, fécule de maïs, hydroxypropylcellulose dioxyde de silice colloïdal, hydroxypropylméthylcellulose, polyéthylène-glycol 8000, jaune de quinoléine (15 mg), jaune orangé S (15 mg), lactose monohydraté, oxyde de fer jaune, oxyde de fer noir (30 mg), oxyde de fer rouge (30 mg), stéarate de magnésium.

Sandoz Mirtazapine est offert sous les formes posologiques qui suivent :

Comprimés, 15 mg et 30 mg.

Ne prenez pas Sandoz Mirtazapine si :

- vous êtes allergique à la mirtazapine ou à tout autre ingrédient de la préparation;
- vous prenez ou avez récemment pris des inhibiteurs de la monoamine oxydase (MAO), y compris certains types d'antidépresseur et de médicaments contre la maladie de Parkinson, au cours des 14 derniers jours.

Sandoz Mirtazapine n'est pas indiqué chez les patients de moins de 18 ans.

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre Sandoz Mirtazapine, afin de réduire la possibilité d'effets secondaires et pour assurer la bonne utilisation du médicament. Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment si vous :

- avez déjà présenté une sensibilité anormale (éruption cutanée ou tout autre signe d'allergie) à un médicament quelconque;

- avez des problèmes cardiaques;
- avez subi une crise cardiaque ou un accident vasculaire cérébral (AVC);
- avez des problèmes au foie ou aux reins;
- prenez des médicaments pour abaisser votre pression artérielle;
- avez des antécédents de toxicomanie;
- avez des antécédents de manie;
- avez des antécédents de convulsions ou de crises d'épilepsie;
- êtes diabétique;
- avez un problème de prostate;
- avez un problème de glaucome ou une augmentation de la pression dans les yeux;
- avez des antécédents de comportement suicidaire ou d'autres troubles de santé mentale, comme la schizophrénie et le trouble bipolaire (exaltation/hyperactivité et humeur dépressive en alternance);
- avez des antécédents de haut taux de cholestérol et/ou de triglycérides (gras dans le sang);
- avez 65 ans ou plus;
- présentez une intolérance au lactose ou l'une des maladies héréditaires rares ci-dessous :
 - intolérance au galactose;
 - déficience en lactase de Lapp;
 - malabsorption du glucose-galactose;
 étant donné que le lactose est l'un des ingrédients non médicinaux dans Sandoz Mirtazapine.

Autres mises en garde à connaître :

Sandoz Mirtazapine peut causer des effets secondaires graves, y compris les suivants :

- **Modifications des sentiments, des idées ou du comportement** : Il est important que vous et votre professionnel de la santé ayez une bonne communication à propos de ce que vous ressentez. Il serait également utile que vous discutiez de vos sentiments et de votre traitement avec un ami ou un proche qui sera en mesure de vous dire si votre état s'aggrave. Il peut arriver que les patients qui amorcent un traitement avec Sandoz Mirtazapine ou dont la dose est ajustée se sentent moins bien. Vous pourriez penser à vous faire du mal ou à faire du mal aux autres, surtout si vous avez déjà eu des pensées suicidaires ou de tentatives de suicide par le passé et si vous avez entre 18 et 24 ans.
- **Agranulocytose** : Très faible taux de globules blancs pouvant causer la mort.
- **Problèmes cardiaques** : Sandoz Mirtazapine peut provoquer des problèmes cardiaques graves pouvant être mortels. Le risque est plus élevé si vous présentez ou avez des antécédents familiaux de troubles du rythme cardiaque (allongement de l'intervalle QT).
- **Syndrome sérotoninergique/Syndrome neuroleptique malin** : Ces syndromes peuvent mettre votre vie en danger; ils affectent le tonus musculaire et le réglage de votre température corporelle.
- **Importants problèmes de peau** : Sandoz Mirtazapine peut causer des réactions cutanées graves, comme le **syndrome de Stevens-Johnson (SSJ)**, la **nécrolyse épidermique toxique (NET)** et le **syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS)**. Ces affections peuvent entraîner la mort.

Pour obtenir de plus amples renseignements à cet égard, voir le tableau ci-dessous intitulé Effets secondaires graves et mesures à prendre.

Grossesse : Si vous êtes enceinte, si vous croyez l'être, ou si vous planifiez une grossesse, parlez-en à votre professionnel de la santé. Si vous devenez enceinte pendant la prise de Sandoz Mirtazapine, vous devriez discuter des risques et avantages associés à la poursuite de votre traitement avec ce médicament avec votre professionnel de la santé. Certains nouveaux-nés dont la mère a été traitée pendant la grossesse avec un ISRS, ou avec d'autres antidépresseurs plus récents, ont connu à la naissance des complications nécessitant une hospitalisation prolongée, des difficultés respiratoire et alimentaire, des crises convulsives, des muscles tendus ou trop relâchés, de la bougeotte et des pleurs constants. Dans la plupart des cas, il y avait eu traitement avec l'un des plus récents antidépresseurs pendant le troisième trimestre. Si votre enfant présente l'un de ces symptômes, communiquez avec votre médecin dès que possible.

Allaitement : Si vous allaitez ou pensez d'allaiter, discutez des risques et avantages associés à la poursuite de votre traitement avec Sandoz Mirtazapine avec votre professionnel de la santé. Sandoz Mirtazapine passe dans le lait maternel. Il est très important de NE PAS cesser la prise de Sandoz Mirtazapine sans en parler d'abord avec votre médecin.

Symptômes liés à l'arrêt du traitement : Ne cessez pas de prendre Sandoz Mirtazapine et ne modifiez pas la dose de votre médicament sans en parler à votre professionnel de la santé, car cela pourrait causer des effets indésirables graves. Avisez votre professionnel de la santé si vous présentez des symptômes tels qu'étourdissements, rêves anormaux, engourdissement et picotements ou sensation de choc électrique, agitation, anxiété, fatigue, confusion, maux de tête, tremblements, nausées, vomissements ou transpiration après une diminution ou une modification de votre dose. De tels symptômes peuvent aussi se présenter si vous sautez une dose.

Conduite automobile et utilisation de machines : Évitez d'effectuer des tâches qui pourraient nécessiter une attention particulière avant de savoir comment vous réagissez à Sandoz Mirtazapine. Votre vigilance peut être altérée avec la prise de ce médicament.

Analyses sanguines : Sandoz Mirtazapine peut causer des résultats anormaux de tests sanguins. Votre professionnel de la santé déterminera le meilleur moment pour effectuer les analyses sanguines et interprétera les résultats.

Informez votre professionnel de la santé de tous les produits de santé que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits de médecine alternative.

Interactions médicamenteuses graves

Ne prenez pas Sandoz Mirtazapine si vous prenez ou avez récemment pris les médicaments suivants :

- Inhibiteurs de la monoamine oxydase (par exemple, phénelzine, tranlycypromine, moclobémide, sélégiline, linézolide, bleu de méthylène)

Les produits qui suivent pourraient être associés à des interactions médicamenteuses avec Sandoz Mirtazapine :

- d'autres antidépresseurs, tels que des inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS) [par exemple, la paroxétine], la venlafaxine, certains antidépresseurs tricycliques (par exemple, l'amitriptyline), la néfazodone, le tryptophane;
- le kétoconazole (utilisé pour traiter les infections à champignon);
- la cimétidine (utilisée pour traiter le reflux et les ulcères d'estomac);
- les antibiotiques (comme l'érythromycine et le linézolide; utilisés pour traiter les infections bactériennes);
- les antiviraux utilisés pour traiter le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), tels qu'une association de fosamprénavir et de ritonavir;
- les médicaments utilisés pour traiter l'épilepsie, tels que la carbamazépine et la phénytoïne;
- la rifampicine (un antibiotique utilisé pour traiter la tuberculose);
- la warfarine (utilisée pour prévenir les caillots sanguins);
- les benzodiazépines (par exemple, le midazolam, l'oxazépam et le diazépam);
- les médicaments pouvant modifier la fréquence cardiaque;
- les médicaments prescrits pour des problèmes de santé mentale, tels que la rispéridone et le lithium;
- les triptans (utilisés pour traiter la migraine);
- les opioïdes (utilisés pour soulager la douleur modérée ou sévère, par exemple, le tramadol);
- le millepertuis, un produit à base de plantes médicinales utilisé pour traiter la dépression;
- l'alcool (évitiez de consommer des boissons alcoolisées pendant que vous prenez Sandoz Mirtazapine).

Comment prendre Sandoz Mirtazapine :

- Vous devez prendre Sandoz Mirtazapine exactement comme vous l'a prescrit votre professionnel de la santé.
- Ne cessez pas de prendre Sandoz Mirtazapine et ne changez pas la dose sans en parler avec votre professionnel de la santé.
- Le(s) comprimé(s) doit(vent) être pris à la même heure chaque jour, de préférence le soir (au coucher).
- Les comprimés doivent être avalés avec de l'eau, sans les mâcher.

Dose habituelle chez l'adulte :

De 15 à 45 mg une fois par jour.

Surdosage :

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop de Sandoz Mirtazapine, contactez immédiatement un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même en l'absence de symptômes

Les signes d'une surdose de Sandoz Mirtazapine comprennent la somnolence, une désorientation et une augmentation de la fréquence cardiaque. Les symptômes d'une surdose possible peuvent inclure une modification de votre fréquence cardiaque (battements de cœur rapides ou irréguliers) et/ou des évanouissements. Ces symptômes peuvent être évocateurs d'une affection potentiellement mortelle, appelée une torsade de pointes.

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. Ne doublez pas votre dose si vous avez oublié de prendre votre médicament.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à Sandoz Mirtazapine?

En prenant Sandoz Mirtazapine, vous pourriez ressentir des effets secondaires autres que ceux qui figurent dans cette liste. Si c'est le cas, communiquez avec votre professionnel de la santé.

Voici quelques effets secondaires possibles :

- endormissement, somnolence
- faiblesse
- sécheresse de la bouche
- augmentation de l'appétit
- constipation
- gain de poids
- étourdissements
- maux de tête
- douleur musculaire, douleur au dos
- rêves étranges, difficulté à dormir, cauchemars
- besoin d'uriner plus souvent
- démangeaisons, éruptions cutanées
- faiblesses occasionnelles (surtout lorsque vous vous levez rapidement d'une position couchée ou assise)
- infections urinaires
- sensations cutanées anormales (par exemple, sensations de brûlure, de piqûre, de chatouillements ou de fourmillements)

| Effets secondaires graves et mesures à prendre | | | |
|---|--|-------------------|---|
| Symptômes ou effet | Communiquez avec votre professionnel de la santé | | Cessez de prendre le médicament et consultez un médecin immédiatement |
| | Uniquement si l'effet est sévère | Dans tous les cas | |
| COURANT | | | |
| Amnésie : troubles de mémoire | | √ | |
| RARES | | | |
| Agranulocytose (nombre très bas de globules blancs) : ecchymoses (bleus), saignements inhabituels, signes d'infection tels que de la fièvre, des frissons, des maux de gorge, des lésions/ulcères dans la bouche, de l'enflure | | √ | |
| Crises épileptiques (convulsions) : contractions musculaires, modifications des sentiments, confusion, perte de conscience avec des tremblements | | | √ |

| Effets secondaires graves et mesures à prendre | | | |
|---|--|-------------------|---|
| Symptômes ou effet | Communiquez avec votre professionnel de la santé | | Cessez de prendre le médicament et consultez un médecin immédiatement |
| | Uniquement si l'effet est sévère | Dans tous les cas | |
| incontrôlables | | | |
| Hallucinations : voir ou entendre des choses qui n'existent pas | | | √ |
| Manie : joie ou irritabilité excessives, pensées qui défilent, augmentation marquée de l'énergie, troubles sévères du sommeil, comportement téméraire | | | √ |
| Akathisie : agitation et incapacité à rester assis ou debout | √ | | |
| Jambes agitées : sensation d'agitation durant la nuit qui affecte les jambes, contractions musculaires brusques dans les jambes | √ | | |
| Problèmes de foie : douleur abdominale, coloration jaune du blanc des yeux ou de la peau, urine foncée, nausées, vomissements, perte d'appétit | | | √ |
| Réactions cutanées sévères, syndrome de Stevens-Johnson (SSJ), nécrolyse épidermique toxique (NET), syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS) : fièvre, éruption cutanée sévère, enflure des ganglions lymphatiques, symptômes s'apparentant à ceux de la grippe, ampoules et peau qui pèle d'abord dans la bouche ou autour de la bouche, du nez, des yeux et des parties génitales, puis dans d'autres parties du corps, jaunissement de la peau ou du blanc des yeux, essoufflement, toux sèche, douleur ou malaise à la poitrine, sensation d'avoir soif, besoin d'uriner moins souvent, quantité réduite d'urine, démangeaisons | | | √ |
| Hyponatrémie (faible taux de sodium dans le sang) : sensation de malaise, faiblesse, somnolence, confusion, douleur, rigidité ou manque de coordination des muscles | | | √ |
| Pancréatite (inflammation du pancréas) : douleur importante dans le haut de l'abdomen, persistante et s'aggravant en position couchée, | √ | | |

| Effets secondaires graves et mesures à prendre | | | |
|---|--|-------------------|---|
| Symptômes ou effet | Communiquez avec votre professionnel de la santé | | Cessez de prendre le médicament et consultez un médecin immédiatement |
| | Uniquement si l'effet est sévère | Dans tous les cas | |
| nausées, vomissements, fièvre | | | |
| TRÈS RARES | | | |
| Syndrome sérotoninergique/Syndrome neuroleptique malin : agitation, confusion, bouffées de chaleur, contractions musculaires, tremblements, mouvements involontaires des yeux, une forte transpiration, une hausse de la température corporelle [$> 38\text{ °C}$], rigidité des muscles | | | √ |
| Modifications des sentiments, des idées ou du comportement : colère, agressivité, anxiété, pensées qui vous incitent à vous faire du mal (suicide) ou à faire du mal aux autres | | | √ |
| INCONNUS | | | |
| Problèmes cardiaques (allongement de l'intervalle QT) : fréquence cardiaque anormale, palpitations, étourdissements, évanouissements | | √ | |
| Rhabdomyolyse : urine très foncée (ayant la couleur du thé), sensibilité ou faiblesse musculaires, douleur musculaire inexplicable | | √ | |
| Hyperprolactinémie (taux élevé de l'hormone prolactine dans le sang) : augmentation du volume des seins et/ou écoulement laiteux du mamelon | | √ | |
| Somnambulisme | | √ | |
| Priapisme : érection prolongée (plus de 4 heures) et douloureuse | | | √ |

En cas de symptôme ou d'effet secondaire gênant non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'un malaise vous empêchant d'effectuer vos activités quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer des effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation d'un produit à Santé Canada en

- Visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courriel, ou par télécopieur;
- ou
- Téléphonant sans frais au 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.

Entreposage :

- Gardez Sandoz Mirtazapine à une température ambiante, entre 15 et 30 °C, dans le contenant étanche et résistant à la lumière que vous a remis votre pharmacien.
- Gardez Sandoz Mirtazapine hors de la portée et de la vue des enfants.
- N'utilisez pas Sandoz Mirtazapine après la date de péremption indiquée sur l'emballage.

Pour en savoir davantage au sujet de Sandoz Mirtazapine vous pouvez :

- Communiquer avec votre professionnel de la santé.
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les Renseignements sur le médicament pour le patient. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>), le site Web du fabricant (<https://www.sandoz.ca/fr>), ou en téléphonant le 1-800-361-3062.

Le présent dépliant a été rédigé par Sandoz Canada Inc.

Dernière révision : le 25 juin 2021.