

MONOGRAPHIE DE PRODUIT
COMPRENANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT,
À L'INTENTION DES PATIENTS

PrTEVA-MIRTAZAPINE

Comprimés de mirtazapine

15 mg, 30 mg et 45 mg

Norme Teva

ANTIDÉPRESSEUR

Teva Canada Limitée
30 Novopharm Court
Toronto (Ontario)
Canada M1B 2K9

Date d'approbation initiale :
Le 14 septembre 2023

N° de contrôle de la présentation : 269261

MODIFICATIONS MAJEURES APPORTÉES RÉCEMMENT À L'ÉTIQUETTE

AUCUNE	
--------	--

TABLE DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne s'appliquent pas au moment de l'autorisation ne sont pas inscrites

MODIFICATIONS MAJEURES APPORTÉES RÉCEMMENT À L'ÉTIQUETTE	2
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 SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES	5
4. POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	5
4.1 Considérations posologiques	5
4.2 Dose recommandée et ajustement posologique.....	6
4.3 Administration.....	7
4.4 Reconstitution	7
4.5 Dose oubliée.....	7
5. SURDOSAGE	7
6. FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.....	9
7. MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	9
7.1 Populations et cas particuliers	17
7.1.1 Grossesse.....	17
7.1.2 Allaitement.....	17
7.1.3 Enfants.....	18
7.1.4 Personnes âgées.....	18
8. EFFETS INDÉSIRABLES	18
8.1 Aperçu des effets indésirables	18
8.2 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques.....	18
8.3 Effets indésirables peu courants (< 1 %) observés au cours des essais cliniques.....	20
8.4 Résultats anormaux des épreuves de laboratoire : Hématologie et biochimie clinique et autres données quantitatives.....	23
8.5 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques (Enfants)	23
8.6 Effets indésirables observés après la commercialisation	24
9. INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES.....	25
9.1 Encadré Interactions médicamenteuses importantes	25
9.2 Aperçu	25
9.3 Interactions médicament-médicament	26
9.4 Interactions médicament-aliments.....	29

9.5	Interactions médicament-herbes médicinales	29
9.6	Interactions médicament-épreuves de laboratoire	29
9.7	Interactions médicament-mode de vie	29
10.	MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	29
10.1	Mode d'action	29
10.2	Pharmacodynamie	30
10.3	Pharmacocinétique	30
11.	CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT	33
12.	DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	33
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES		34
13.	RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES.....	34
14.	ESSAIS CLINIQUES	35
14.1	Plan des essais et démographie des études.....	35
14.2	Résultats d'études	35
14.3	Études de biodisponibilité comparatives	35
15.	MICROBIOLOGIE	36
16.	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE	36
17.	MONOGRAPHIE À L'APPUI DE LA PRÉSENTE	44
RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT, À L'INTENTION DES PATIENTS		45

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1. INDICATIONS

TEVA-MIRTAZAPINE (mirtazapine) est indiqué pour :

- le soulagement des symptômes de la dépression.

Usage prolongé de TEVA-MIRTAZAPINE

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

1.1 Enfants

Enfants (< 18 ans) : TEVA-MIRTAZAPINE n'est pas indiqué chez les patients de moins de 18 ans (*voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS — Généralités – Association potentielle à des modifications du comportement ou à des perturbations émotionnelles, voire à l'automutilation](#); voir également [EFFETS INDÉSIRABLES — Enfants](#); [POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#) et [MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE — Populations et cas particuliers – Enfants](#)*).

1.2 Personnes âgées

Personnes âgées (> 65 ans)

D'après l'expérience et les essais cliniques, l'utilisation de la mirtazapine chez les personnes âgées pourrait être associée à des différences sur les plans de l'innocuité et de l'efficacité. Ces sujets sont discutés brièvement dans les sections appropriées [*voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS — Neurologie – Somnolence; Populations et cas particuliers – Personnes âgées \(> 65 ans\)](#); [POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#); [MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE — Populations et cas particuliers – Personnes âgées](#)*].

2. CONTRE-INDICATIONS

TEVA-MIRTAZAPINE est contre-indiqué chez les patients hypersensibles à ce médicament, à l'un ou l'autre des ingrédients — médicinaux ou non — de la préparation ou aux constituants du contenant. Pour une liste complète, voir la section [FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT](#).

Inhibiteurs de la monoamine-oxydase : Des cas de réactions graves et parfois mortelles — comprenant hyperthermie, rigidité, myoclonie, instabilité autonome accompagnée parfois de fluctuations rapides des signes vitaux et changements de l'état mental comme une extrême

agitation progressant vers le délire et le coma — ont été signalés chez des patients ayant reçu un inhibiteur de la monoamine-oxydase (IMAO) en concomitance avec des agents susceptibles d’agir sur les neurotransmetteurs sérotoninergiques. De telles réactions ont également été signalées chez des patients ayant commencé un traitement par IMAO peu de temps après avoir interrompu la prise d’inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS). Certains patients ont présenté des signes évocateurs de toxicité sérotoninergique ou du syndrome malin des neuroleptiques (voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS — Neurologie – Toxicité sérotoninergique/Syndrome malin des neuroleptiques](#)). TEVA-MIRTAZAPINE ne doit donc pas être administré en concomitance avec des IMAO (y compris le linézolide [un antibiotique] et le bleu de méthylène [un colorant de type thiazine portant également le nom de méthylthionium], deux exemples d’IMAO moins bien connus) ou moins de 2 semaines complètes après l’interruption d’un traitement par IMAO. Le traitement par TEVA-MIRTAZAPINE doit être instauré avec prudence et la dose doit être augmentée graduellement, jusqu’à obtention d’une réponse optimale. Aucun traitement par IMAO ne doit être amorcé dans les 2 semaines suivant l’interruption du traitement par TEVA-MIRTAZAPINE.

3. ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES

Sans objet.

4. POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

TRAITEMENT DES FEMMES ENCEINTES DURANT LE TROISIÈME TRIMESTRE : Des comptes rendus publiés après la commercialisation du produit indiquent que certains nouveau-nés de mères ayant reçu un ISRS ou un autre antidépresseur de nouvelle génération — comme la mirtazapine — vers la fin du troisième trimestre ont dû être hospitalisés pendant une période prolongée, être alimentés par sonde et enfin recevoir un soutien respiratoire (voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)). Le médecin qui décide d’utiliser TEVA-MIRTAZAPINE chez une femme qui en est au troisième trimestre de sa grossesse doit évaluer avec soin les risques et les bienfaits du traitement. Il peut également envisager de réduire graduellement la posologie de TEVA-MIRTAZAPINE durant le troisième trimestre.

Enfants

TEVA-MIRTAZAPINE n’est pas indiqué chez les patients de moins de 18 ans (voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités, Association potentielle à des modifications du comportement ou à des perturbations émotionnelles, voire à l’automutilation](#)).

PERSONNES ÂGÉES ET PATIENTS ATTEINTS D’INSUFFISANCE RÉNALE OU HÉPATIQUE MODÉRÉE OU GRAVE : Chez les patients âgés et ceux atteints d’une insuffisance rénale ou

hépatique modérée ou grave, des données pharmacocinétiques limitées (voir [MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#)) ont révélé une hausse des concentrations sériques et/ou une diminution de la clairance de la mirtazapine. Par conséquent, TEVA-MIRTAZAPINE doit être administré avec prudence chez ce type de patients (voir [MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE — Pharmacocinétique](#)).

4.2 Dose recommandée et ajustement posologique

TRAITEMENT INITIAL

ADULTES :

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

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

TRAITEMENT À LONG TERME

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

ARRÊT DU TRAITEMENT PAR TEVA-MIRTAZAPINE

Des symptômes associés à l'arrêt du traitement ou à la diminution de la dose de mirtazapine ont été rapportés. Il est recommandé de surveiller les patients, afin de déceler ces symptômes particuliers ou tout autre symptôme lors de l'arrêt du traitement ou de la réduction de la dose (voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#) et [EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

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

4.3 Administration

Administration des comprimés TEVA-MIRTAZAPINE

Indiquer aux patients de prendre les comprimés à la même heure tous les jours, de préférence en une seule dose (avant de se mettre au lit). Les comprimés doivent être avalés entiers avec de l'eau, sans être mâchés, (voir [RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT À L'INTENTION DES PATIENTS](#)).

4.4 Reconstitution

Sans objet.

4.5 Dose oubliée

Le patient qui oublie une dose ne doit pas en prendre deux à la fois pour se rattraper.

Avertir le patient de ne pas prendre sa dose le matin s'il a oublié de la prendre la veille, mais d'attendre plutôt le soir venu et de poursuivre son traitement en prenant son médicament comme d'habitude, avant de se mettre au lit.

5. SURDOSAGE

Expérience chez l'être humain : Lors des essais cliniques, le seul décès dû à un surdosage de médicament signalé chez des patients prenant les comprimés de mirtazapine est survenu lors de l'administration concomitante d'amitriptyline et de chlorprothixène, au cours d'une étude clinique non américaine. D'après les concentrations plasmatiques, la dose de mirtazapine prise par le patient allait de 30 à 45 mg, alors que les concentrations plasmatiques de l'amitriptyline et du chlorprothixène étaient à des niveaux toxiques. Dans d'autres cas de surdosage par des comprimés de mirtazapine pendant l'évaluation précommercialisation, on a signalé les signes et symptômes suivants : désorientation, somnolence, déficit mnésique et tachycardie. On n'a signalé aucun cas d'anomalies de l'ÉCG, de coma ou de convulsions suivant un surdosage de comprimés de mirtazapine pris seuls.

Des cas de surdosage mortel de mirtazapine seule ont été signalés après la commercialisation du produit, auquel plus de 35 millions de patients ont été exposés (en supposant des cures moyennes d'une durée de 3 mois à raison de 30 mg/jour). Dans plusieurs cas, on ne possède aucun détail précis concernant la dose. Des cas de surdosage aigu mortel d'à peine 440 mg de

mirtazapine ont été documentés, dose estimée d'après les concentrations plasmatiques *post mortem*, en supposant une pharmacocinétique linéaire. Cependant, on connaît aussi un cas au moins de survie après un surdosage de 1350 mg de mirtazapine seule.

D'après l'expérience actuelle, les symptômes du surdosage de mirtazapine seule sont habituellement légers. Des cas de dépression du système nerveux central accompagnée de désorientation et de sédation prolongée ont été rapportés, de même que des cas de tachycardie et d'hypertension/hypotension légères. Il est cependant possible que l'issue du surdosage soit plus grave (voire mortelle) si la quantité ingérée est très supérieure à la dose thérapeutique, en particulier si d'autres médicaments sont également en cause. Dans de tels cas, une prolongation de l'intervalle QT et des torsades de pointes ont également été signalées.

Prise en charge du surdosage : Le traitement du surdosage devrait comporter les mêmes mesures générales de soutien que dans tout autre cas de surdosage d'antidépresseurs.

On doit dégager les voies respiratoires afin d'assurer une ventilation et une oxygénation appropriées. On recommande de surveiller les signes vitaux et la fonction cardiaque (une surveillance par ECG devrait être instaurée), de soulager les symptômes et de recourir à des mesures générales de soutien. L'induction du vomissement n'est pas recommandée, mais le lavage gastrique ou l'administration de charbon activé peuvent être appropriés.

On ne dispose d'aucune donnée sur le recours à la diurèse forcée, la dialyse, l'hémoperfusion ou l'exsanguino-transfusion dans le traitement du surdosage par la mirtazapine. On ne connaît aucun antidote spécifique de la mirtazapine.

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

En cas de surdosage présumé, il faut communiquer avec le centre antipoison de sa région pour connaître les mesures à prendre.

6. FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Voie d'administration	Forme pharmaceutique / teneurs / composition	Ingrédients non médicinaux
Orale	Comprimés / 15 mg, 30 mg et 45mg	Amidon de maïs, croscarmellose sodique, dioxyde de titane, hydroxypropylcellulose, lactose monohydraté, polyéthylèneglycol, silice colloïdale et stéarate de magnésium Colorants des comprimés à 15 mg et 30 mg : oxyde de fer jaune, oxyde de fer rouge

Chaque comprimé pelliculé jaune de TEVA-MIRTAZAPINE dosé à 15 mg, est de forme ovale, biconvexe, sécable des deux côtés et porte l'inscription « I » gravée d'un côté. Offert en flacons blancs de PEHD de 100 comprimés et en plaquettes alvéolées de 30 comprimés.

Chaque comprimé pelliculé rouge brun de TEVA-MIRTAZAPINE dosé à 30 mg, est de forme ovale, biconvexe, sécable des deux côtés et porte l'inscription « I » gravée d'un côté. Offert en flacons blancs de PEHD de 100 comprimés et en plaquettes alvéolées de 30 comprimés.

Chaque comprimé pelliculé blanc de TEVA-MIRTAZAPINE dosé à 45 mg, est de forme ovale, biconvexe, sécable des deux côtés et porte l'inscription « I » gravée d'un côté. Offert en flacons blancs de PEHD de 100 comprimés et en plaquettes alvéolées de 30 comprimés.

7. MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

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

Enfants : Données provenant des études cliniques contrôlées par placebo

- Si l'on se fie aux analyses récentes de bases de données d'études cliniques contrôlées portant sur l'innocuité des ISRS et d'autres antidépresseurs de nouvelle génération, l'emploi de ces médicaments chez les patients de moins de 18 ans peut être associé à des modifications du comportement et de l'état émotionnel, de même qu'à une augmentation — par rapport à ce que l'on observe avec le placebo — du risque d'idéation ou de comportement suicidaires.

- **Compte tenu cependant du petit nombre de dénominateurs communs dans les bases de données d'études cliniques, et considérant la variabilité des incidents signalés avec le placebo, il n'est pas possible de tirer de conclusions fiables quant à l'innocuité relative de ces agents.**

Adultes et enfants : Données additionnelles

- **Certains comptes rendus d'études cliniques ainsi que d'autres comptes rendus publiés après la commercialisation de divers ISRS et d'autres antidépresseurs de nouvelle génération font état de graves effets secondaires, sorte d'agitation observée autant chez les adultes que chez les enfants, associée à des actes hostiles envers soi et autrui et comprenant plus précisément les manifestations suivantes : acathisie, agitation, désinhibition, labilité émotionnelle, hostilité, agression et dépersonnalisation. Dans certains cas, ces manifestations se sont produites plusieurs semaines après le début du traitement.**

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

Symptômes de sevrage

L'administration de TEVA-MIRTAZAPINE *ne doit pas* être interrompue brusquement, en raison du risque de symptômes de sevrage. Il faut plutôt, à partir du moment où on décide de mettre fin au traitement par un ISRS ou un autre antidépresseur de nouvelle génération, diminuer la dose graduellement et non pas d'un seul coup.

Interruption du traitement par TEVA-MIRTAZAPINE

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

Lactose

Le lactose est un ingrédient non médicinal entrant dans la composition des comprimés TEVA-MIRTAZAPINE. Par conséquent, les patients atteints de ce rare trouble héréditaire que sont l'intolérance au galactose ou le syndrome de malabsorption du glucose-galactose ne doivent pas prendre TEVA-MIRTAZAPINE.

Agranulocytose

Lors des études cliniques de précommercialisation, deux patients (dont l'un était atteint du syndrome de Sjögren) sur 2796 recevant les comprimés de mirtazapine, et un patient traité par l'imipramine, ont présenté une agranulocytose. Les trois patients se sont rétablis après l'interruption du traitement. De très rares cas d'agranulocytose, réversibles pour la plupart, mais parfois mortels, ont été signalés durant la période de pharmacovigilance. Les cas de décès concernaient surtout des patients de plus de 65 ans, mais au moins un d'entre eux a été observé chez un jeune patient. Les patients devant prendre TEVA-MIRTAZAPINE doivent être au courant du risque d'agranulocytose et être informés de contacter leur médecin en cas de signes infectieux tels que fièvre, frissons, maux de gorge ou ulcération des membranes muqueuses. En présence de maux de gorge, de fièvre, de stomatite ou d'autres signes d'infection, accompagnés d'une faible numération des globules blancs, le traitement par les comprimés TEVA-MIRTAZAPINE doit être interrompu, et le patient doit faire l'objet d'une surveillance étroite.

Les précautions ci-après sont listées par ordre alphabétique.

Affections concomitantes

Antécédents d'affection cardiovasculaire

La mirtazapine n'a pas été évaluée systématiquement ou utilisée grandement chez des patients ayant des antécédents récents d'infarctus du myocarde ou d'autres maladies cardiaques graves. Au cours d'études préliminaires de pharmacologie clinique portant sur des volontaires en bonne santé, la mirtazapine a été associée à une hypotension orthostatique importante. De rares cas d'hypotension orthostatique ont été signalés dans le cadre d'études cliniques menées chez des patients déprimés. TEVA-MIRTAZAPINE doit être utilisé avec prudence en présence de maladies cardiovasculaires ou cérébrovasculaires connues pouvant être exacerbées par l'hypotension (antécédents d'infarctus du myocarde, d'angine ou d'accident ischémique cérébral) et de pathologies prédisposant à l'hypotension (déshydratation, hypovolémie et traitement par des médicaments antihypertenseurs).

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

Appareil cardiovasculaire

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

Prolongation de l'intervalle QT / torsades de pointes : Des cas de prolongation de l'intervalle QT, de torsades 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 la prise concomitante de médicaments allongeant l'intervalle QTc (*voir* [INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES — Interactions médicament-médicament](#) et [SURDOSAGE](#)). Il faut faire preuve de prudence lorsqu'on prescrit TEVA-MIRTAZAPINE à des patients atteints d'une maladie cardiovasculaire connue ou ayant des antécédents familiaux d'allongement de l'intervalle QT, ou lorsque la mirtazapine est administrée conjointement avec d'autres médicaments que l'on croit associés à un allongement de l'intervalle QTc. Les torsades de pointes peuvent être asymptomatiques ou causer des symptômes, comme des étourdissements, des palpitations, une syncope ou des convulsions. Lorsqu'elles persistent, les torsades de pointes peuvent causer une fibrillation ventriculaire et une mort subite par arrêt cardiaque.

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

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

Appareil génito-urinaire

Bien que l'activité anticholinergique de la mirtazapine soit très faible, la prudence est conseillée chez les patients ayant des troubles de la miction, par exemple chez les sujets aux prises avec une hypertrophie de la prostate.

Carcinogenèse et mutagenèse

Voir Données chez l'animal sous [TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#).

Dépendance/tolérance

Dépendance physique et psychologique : La mirtazapine n'a pas fait l'objet d'évaluation systématique chez l'animal ou chez l'humain pour évaluer le risque d'abus, de tolérance ou de dépendance physique. Bien que les études cliniques n'aient révélé aucune tendance à vouloir se procurer le médicament, ces observations n'étaient pas systématiques et il est impossible de

prédire, à partir de cette expérience limitée, à quel point un médicament qui agit sur le SNC peut être mal utilisé ou utilisé de façon abusive, une fois commercialisé. C'est pourquoi il convient d'évaluer soigneusement les patients pour déceler des antécédents de pharmacodépendance et, le cas échéant, de les surveiller étroitement pour détecter tout signe d'abus ou de mauvais usage de TEVA-MIRTAZAPINE (p. ex. apparition d'une tolérance, augmentation de la dose ou tendance à vouloir se procurer le médicament).

Fonction rénale

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

Fonctions hépatique/biliaire/pancréatique

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

Insuffisance hépatique : Des concentrations plasmatiques élevées de mirtazapine peuvent être observées chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée ou grave (voir [MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE — Populations et cas particuliers](#)). Par conséquent, il convient de surveiller étroitement toute augmentation de la dose chez ce type de patients (voir [POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

Jaunisse : Le traitement doit être interrompu en cas d'ictère.

Hématologie

Voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS — Généralités – Agranulocytose](#).

Neurologie

Acatheisie/agitation psychomotrice

L'emploi des antidépresseurs a été associé à la survenue d'acathisie, symptôme caractérisé par une agitation et un besoin de bouger perçus comme pénibles ou désagréables, souvent accompagnés par une incapacité à rester assis ou à demeurer immobile. Le cas échéant, ce symptôme survient surtout au cours des premières semaines du traitement. L'augmentation de la dose peut être néfaste chez ceux qui en sont victimes.

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

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

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

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

Toxicité sérotoninergique / Syndrome malin des neuroleptiques : Quelques rares cas de toxicité sérotoninergique ou de syndrome malin des neuroleptiques se sont produits par suite de l'administration de mirtazapine, en particulier lorsque cette dernière a été administrée en concomitance avec d'autres agents sérotoninergiques et/ou avec des agents neuroleptiques/antipsychotiques (voir [INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)).

La toxicité sérotoninergique se caractérise par une excitation neuromusculaire, une stimulation 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 l'on observe l'une des manifestations suivantes en présence d'au moins un agent sérotoninergique :

- Clonus spontané
- Clonus inductible ou oculaire avec agitation ou diaphorèse
- Tremblements et surréflexivité
- Hypertonie et température corporelle > 38 °C plus clonus oculaire ou inductible

Les manifestations cliniques du syndrome malin des neuroleptiques chevauchent celles de la toxicité sérotoninergique, y compris l'hyperthermie, l'hypertonie, une altération de l'état mental et des signes d'instabilité du système nerveux autonome. Contrairement à la toxicité sérotoninergique, les patients atteints du syndrome malin des neuroleptiques peuvent présenter une rigidité musculaire de même qu'une hyporéflexie.

En raison du risque de toxicité sérotoninergique ou de syndrome malin des neuroleptiques, TEVA-MIRTAZAPINE ne doit pas être administré en concomitance avec des IMAO (y compris le linézolide, un antibiotique, et le chlorure de méthylthionium [bleu de méthylène], une thiazine [colorant], qui sont des exemples d'inhibiteurs de la MAO moins connus) ou des précurseurs de la sérotonine (tels que le L-tryptophane ou l'oxitriptan) et doit être utilisé avec prudence chez les patients qui reçoivent d'autres agents sérotoninergiques (triptans, lithium, tramadol, millepertuis, la plupart des antidépresseurs tricycliques) ou des neuroleptiques/antipsychotiques (*voir* [CONTRE-INDICATIONS](#) et [INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)).

Si l'administration concomitante de TEVA-MIRTAZAPINE et d'un autre agent sérotoninergique et/ou des neuroleptiques/des antipsychotiques est cliniquement justifiée, on recommande d'observer attentivement le patient, en particulier au début du traitement et lors de toute augmentation de la posologie (*voir* [INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)). La toxicité sérotoninergique et le syndrome malin des neuroleptiques peuvent être potentiellement mortelles. En cas de présomption de toxicité sérotoninergique / syndrome malin des neuroleptiques, il faut envisager d'interrompre l'administration de TEVA-MIRTAZAPINE.

Ophthalmologie

L'administration de la mirtazapine commande la prudence chez les patients atteints de glaucome à angle aigu et d'hypertension intraoculaire.

Peau

Susceptibles de mettre le pronostic vital en jeu, de graves réactions cutanées (EICG) telles que le syndrome de Stevens-Johnson (SSJ), l'érythrodermie bulleuse avec épidermolyse et le syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse (DRESS) ont été signalées chez des patients ayant été exposés à la mirtazapine (*voir* [EFFETS INDÉSIRABLES — Effets indésirables observés après la commercialisation](#)). Dans certains cas, les patients recevaient également d'autres agents associés à la survenue d'EICG, mais le rôle de la mirtazapine ne peut être exclu. Les EICG se présentent souvent sous la forme d'une combinaison des symptômes suivants : éruption

cutanée ou dermatite exfoliative étendues, fièvre, lymphadénopathie, possibilité d'éosinophilie. En cas d'EICG, interrompre le traitement immédiatement.

Psychiatrie

Suicide : La dépression est associée à une augmentation du risque d'idées suicidaires, d'automutilation et de suicide (événements associés au suicide). Ce risque persiste jusqu'à la survenue d'une rémission importante. Comme pour tout patient recevant des antidépresseurs, ceux qui sont très exposés doivent être surveillés de près au début du traitement. Comme il est possible qu'aucune amélioration ne soit observée avant quelques semaines ou plus, il faut continuer à surveiller le patient de près, jusqu'à ce qu'une amélioration soit constatée. L'expérience clinique montre qu'en général, le risque de suicide peut augmenter durant la phase initiale de rétablissement. Les patients ayant des antécédents d'événements associés au suicide et ceux qui ont de fortes idéations suicidaires avant le début du traitement sont plus exposés aux idées suicidaires ou aux tentatives de suicide et doivent donc être surveillés attentivement durant le traitement.

De plus, selon une méta-analyse effectuée par la FDA sur des essais cliniques portant sur l'utilisation d'antidépresseurs chez des adultes présentant des troubles psychiatriques, le risque de comportements suicidaires, chez les patients de moins de 25 ans, est plus élevé chez ceux qui prennent des antidépresseurs que chez ceux sous placebo.

Afin de réduire le risque de surdosage, le médecin doit prescrire la plus petite dose de TEVA-MIRTAZAPINE nécessaire à une bonne prise en charge du patient (*voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS — Généralités – Association potentielle à des modifications du comportement ou à des perturbations émotionnelles, voire à l'automutilation](#)*).

Systeme endocrinien et métabolisme

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

Diabète : La prudence est de mise chez les diabétiques, car les antidépresseurs peuvent perturber la maîtrise de la glycémie. Il peut donc être nécessaire d'ajuster la posologie de l'insuline et(ou) des hypoglycémifiants oraux. Une surveillance étroite est recommandée.

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

7.1 Populations et cas particuliers

7.1.1 Grossesse

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

Complications consécutives à l'exposition à des antidépresseurs de nouvelle génération vers la fin du troisième trimestre

Des comptes rendus publiés après la commercialisation du produit indiquent que certains nouveau-nés de mères ayant reçu un ISRS ou un autre antidépresseur de nouvelle génération — comme la mirtazapine — vers la fin du troisième trimestre ont dû être hospitalisés pendant une période prolongée, être alimentés par sonde et enfin recevoir un soutien respiratoire en raison de complications survenues durant l'accouchement. Les symptômes signalés comprennent les manifestations suivantes : difficultés respiratoires, cyanose, apnée, convulsions, température instable, troubles de l'alimentation, vomissements, hypoglycémie, hypotonie, hypertonie, hyperréflexivité, tremblements, énervement, irritabilité et pleurs constants. La fréquence de ces symptômes varie d'un médicament à l'autre. Ces symptômes cadrent avec un effet secondaire direct de l'ISRS ou de l'antidépresseur de nouvelle génération sur le bébé, ou encore ils peuvent être dus à un syndrome de sevrage causé par l'interruption brusque du traitement. Il convient de remarquer que, dans certains cas, le tableau clinique cadre avec la toxicité sérotoninergique (*voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS — Neurologie – Toxicité sérotoninergique/Syndrome malin des neuroleptiques](#)*). Le médecin qui décide d'utiliser TEVA-MIRTAZAPINE chez une femme qui en est au troisième trimestre de sa grossesse doit évaluer avec soin les risques et les bienfaits du traitement (*voir [POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)*).

Durée de l'exposition pendant la grossesse dans les essais cliniques : Aucune.

7.1.2 Allaitement

L'innocuité de la mirtazapine n'a pas été établie durant l'allaitement. Cependant, d'après les quelques données obtenues chez l'homme et celles provenant des études menées chez l'animal, la mirtazapine se retrouve en petites quantités dans le lait maternel. Par conséquent, compte tenu des bienfaits pour la mère et des risques possibles pour le nourrisson, on doit décider s'il vaut mieux interrompre l'administration de TEVA-MIRTAZAPINE et poursuivre l'allaitement ou faire le contraire.

7.1.3 Enfants

Enfants (< 18 ans) : L'innocuité et l'efficacité de la mirtazapine n'ont pas été établies chez les enfants de moins de 18 ans. TEVA-MIRTAZAPINE n'est pas indiqué chez les patients de moins de 18 ans (*voir* [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS — Généralités – Association potentielle à des modifications du comportement ou à des perturbations émotionnelles, voire à l'automutilation](#); *voir également* [EFFETS INDÉSIRABLES — Enfants](#); [POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#); et [MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE — Populations et cas particuliers – Enfants](#)).

On ne possède pas de données concernant l'innocuité à long terme de la mirtazapine eu égard à la croissance, la maturation ainsi que le développement cognitif et comportemental des enfants et des adolescents.

7.1.4 Personnes âgées

Personnes âgées (> 65 ans) : Des études pharmacocinétiques ont révélé une clairance moindre de la mirtazapine chez les personnes âgées, surtout chez les femmes. Les patients âgés pourraient être plus vulnérables aux effets indésirables, tels que la sédation, les étourdissements ou la confusion. On doit donc faire preuve de prudence lorsqu'on augmente la dose du médicament (*voir* [MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#); [POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#); et [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS — Neurologie – Somnolence](#)).

8. EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

Effets indésirables ayant entraîné l'arrêt du traitement

Lors des études à court terme, contrôlées par placebo, menées aux États-Unis, 16 % des patients recevant des comprimés de mirtazapine ont interrompu le traitement en raison d'un effet indésirable par rapport à 7 % des patients sous placebo. L'effet indésirable responsable de plus de 5 % des abandons du traitement par la mirtazapine était la somnolence (10 %).

Effets indésirables observés fréquemment lors des études cliniques à court terme, contrôlées par placebo, menées aux États-Unis : Les effets indésirables les plus fréquents associés au traitement par la mirtazapine (chez 5 % ou plus des patients et dont la fréquence était au moins le double de celle du groupe placebo) étaient les suivants : somnolence (54 % vs 18 %), augmentation de l'appétit (17 % vs 2 %), gain pondéral (12 % vs 2 %) et étourdissements (7 % vs 3 %).

8.2 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques

Les essais cliniques étant menés dans des conditions très particulières, il est possible que les taux d'effets indésirables observés dans ces conditions ne reflètent pas les taux observés en

pratique. Par conséquent, ces taux ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre d'essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements que les essais cliniques fournissent sur les effets indésirables sont utiles pour déterminer les événements indésirables associés aux médicaments, et pour en évaluer les taux approximatifs.

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

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

Tableau 1 — Fréquence des effets indésirables cliniques (≥ 1 % pour la mirtazapine) dans des études à court terme, contrôlées par placebo, menées aux États-Unis^{1,2,3}

Effets indésirables cliniques classés par appareil/système	Mirtazapine N = 453	Placebo N = 361
Organisme entier		
Asthénie	34 (8 %)	17 (5 %)
Symptômes pseudo-grippaux	22 (5 %)	9 (3 %)
Dorsalgies	9 (2 %)	3 (1 %)
Appareil digestif		
Sécheresse de la bouche	112 (25 %)	54 (15 %)
Augmentation de l'appétit	76 (17 %)	7 (2 %)
Constipation	57 (13 %)	24 (7 %)
Troubles métaboliques et nutritionnels		
Gain pondéral	54 (12 %)	6 (2 %)
Œdème périphérique	11 (2 %)	4 (1 %)
Œdème	6 (1 %)	1 (0 %)

Effets indésirables cliniques classés par appareil/système	Mirtazapine N = 453	Placebo N = 361
Appareil locomoteur		
Myalgies	9 (2 %)	3 (1 %)
Système nerveux		
Somnolence	243 (54 %)	65 (18 %)
Étourdissements	33 (7 %)	12 (3 %)
Rêves inhabituels	19 (4 %)	5 (1 %)
Anomalie de la pensée	15 (3 %)	4 (1 %)
Tremblements	7 (2 %)	2 (1 %)
Confusion	9 (2 %)	1 (0 %)
Appareil respiratoire		
Dyspnée	5 (1 %)	1 (0 %)
Appareil génito-urinaire		
Pollakiurie	8 (2 %)	5 (1 %)

N = nombre de patients

¹ Pourcentages arrondis au nombre entier.

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

³ Effets indésirables dont la fréquence était comparable pour la mirtazapine et pour le placebo : douleur thoracique, palpitations, tachycardie, hypotension orthostatique, dyspepsie, flatulence, baisse de la libido, hypertension, nervosité, rhinite, pharyngite, sudation, amblyopie, acouphène et dysgueusie.

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

Modifications de l'ÉCG : Les électrocardiogrammes de 338 patients prenant les comprimés de mirtazapine et de 261 patients ayant reçu un placebo lors des études à court terme, contrôlées par placebo, menées aux États-Unis, ont été analysés en employant la méthode de Fridericia pour le calcul de l'intervalle QTc. On n'a pas constaté d'allongement de ≥ 500 ms des valeurs de l'intervalle QTc chez les patients traités par la mirtazapine. La variation moyenne de l'intervalle QTc était de + 1,6 ms pour la mirtazapine et de -3,1 ms pour le placebo. La mirtazapine a entraîné une augmentation moyenne de la fréquence cardiaque de 3,4 bpm par rapport à 0,8 bpm pour le placebo. On ignore la portée clinique de ces variations.

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

Lors d'essais cliniques, contrôlés et non contrôlés, menés à l'échelle mondiale, les comprimés de mirtazapine ont été administrés à 2796 patients. Les effets indésirables énumérés ci-après sont tous des effets cliniques qui ont été considérés comme indésirables par les chercheurs. Ces derniers ont utilisé les termes de leur choix pour les décrire. C'est pourquoi il n'est pas possible d'évaluer avec précision la proportion des patients qui ont connu certains effets indésirables

sans d'abord les regrouper par type semblable pour obtenir un plus petit nombre de catégories normalisées. Il importe de souligner que, même si ces effets indésirables sont survenus pendant le traitement par les comprimés de mirtazapine, celle-ci n'est pas nécessairement en cause. Après l'énumération des effets indésirables, la fréquence des valeurs de laboratoire cliniquement significatives observées chez ≥ 1 % des patients est présentée.

La liste ci-après présente les effets indésirables signalés par les chercheurs qui ont été classés selon la terminologie standard des effets indésirables utilisée dans le thésaurus de COSTART. Ces effets indésirables sont ensuite regroupés par système ou appareil physiologique dont ils relèvent et sont présentés par ordre décroissant de fréquence selon les définitions suivantes : les effets indésirables **fréquents** sont ceux qui sont survenus à une ou plusieurs reprises chez au moins 1 patient sur 100; les effets **non fréquents** sont ceux qui sont survenus chez 1/100 à 1/1000 patients; les effets **rares** sont ceux qui sont survenus chez moins de 1 patient sur 1000. Sont exclus de cette liste tous les effets indésirables déjà énumérés dans le tableau 1. Les effets indésirables ayant une importance clinique majeure sont également décrits dans la section [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#).

Organisme entier

Fréquents : malaises, douleurs abdominales, syndrome abdominal aigu. **Non fréquents** : frissons, fièvre, œdème facial, ulcères, réaction de photosensibilité, raideur de la nuque, cervicalgie, distension abdominale. **Rares** : cellulite, douleurs thoraciques rétrosternales.

Appareil cardiovasculaire

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

Appareil digestif

Fréquents : vomissements, anorexie. **Non fréquents** : éructation, glossite, cholécystite, nausées et vomissements, saignement gingival, stomatite, colite, résultats anormaux des épreuves de la fonction hépatique. **Rares** : changement de couleur de la langue, stomatite ulcéreuse, hypertrophie des glandes salivaires, hypersalivation, obstruction intestinale, pancréatite, stomatite aphteuse, cirrhose du foie, gastrite, gastro-entérite, moniliase buccale, œdème de la langue.

Système endocrinien

Rares : goitre, hypothyroïdie.

Systèmes sanguin et lymphatique

Rares : lymphadénopathie, leucopénie, pétéchies, anémie, thrombocytopénie, lymphocytose, pancytopenie.

Troubles métaboliques et nutritionnels

Fréquents : soif. **Non fréquents** : déshydratation, perte pondérale. **Rares** : goutte, augmentation du taux de SGOT, guérison anormale, augmentation de la phosphatase acide, augmentation du taux de SGPT, diabète.

Appareil locomoteur

Fréquents : myasthénie, arthralgie. **Non fréquents** : arthrite, ténosynovite. **Rares** : fracture pathologique, fracture ostéoporotique, ostéalgie, myosite, rupture de tendon, arthrose, bursite.

Système nerveux

Fréquents : hypoesthésie, apathie, dépression, hypocinésie, vertiges, secousses musculaires, agitation, anxiété, amnésie, hypercinésie, paresthésie. **Non fréquents** : agressivité, ataxie, délire, illusions, dépersonnalisation, dyskinésie, syndrome extrapyramidal, augmentation de la libido, coordination anormale, dysarthrie, hallucinations, réactions maniaques, névrose, dystonie, hostilité, surréflectivité, labilité émotionnelle, euphorie, réactions paranoïdes. **Rares** : aphasie, nystagmus, acathisie, stupeur, démence, diplopie, pharmacodépendance, paralysie, crise épileptique tonico-clonique, hypotonie, myoclonie, dépression psychotique, syndrome de sevrage.

Appareil respiratoire

Fréquents : augmentation de la toux, sinusite. **Non fréquents** : épistaxis, bronchite, asthme, pneumonie. **Rares** : asphyxie, laryngite, pneumothorax, hoquet.

Peau et annexes cutanées

Fréquents : prurit, éruption cutanée. **Non fréquents** : acné, dermatite exfoliatrice, peau sèche, herpès simplex, alopecie. **Rares** : urticaire, zona, hypertrophie cutanée, séborrhée, ulcère de la peau.

Sens classiques

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

Appareil génito-urinaire

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

8.4 Résultats anormaux des épreuves de laboratoire : Hématologie et biochimie clinique et autres données quantitatives

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

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

L'élévation des enzymes hépatiques traduit de légères variations de la fonction hépatique. Ces variations sont toutefois temporaires et légères et ne devraient pas avoir d'effets négatifs sur la fonction hépatique. La fréquence d'abandons prématurés du traitement en raison d'anomalies des enzymes hépatiques a été de 1,7 % dans le groupe de la mirtazapine et de 1,1 % dans le groupe placebo.

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

8.5 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques (Enfants)

Les effets indésirables suivants ont été observés fréquemment dans le cadre d'études cliniques menées chez des enfants : un gain de poids significatif ($\geq 7\%$) a été observé chez 48,8 % des sujets traités par la mirtazapine comparativement à 5,7 % des sujets sous placebo; de l'urticaire (11,8 % vs 6,8 %) et de l'hypertriglycéridémie (2,9 % vs 0 %) ont aussi été observés fréquemment (*voir également [MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE — Populations et cas particuliers – Enfants](#)*).

8.6 Effets indésirables observés après la commercialisation

Effets indésirables observés dans le cadre du programme de pharmacovigilance de la mirtazapine

Certains des effets indésirables signalés depuis la commercialisation du produit, pour lesquels on a établi un lien temporel (mais pas nécessairement un lien causal) au traitement par la mirtazapine et qui n'étaient pas signalés durant les essais cliniques.

Les effets indésirables suivants sont listés par systèmes ou appareils touchés.

Troubles hématologiques et lymphatiques : dépression médullaire osseuse (granulocytopénie, agranulocytose, hypoplasie médullaire) (*voir également [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Agranulocytose](#)*), éosinophilie.

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

Troubles métaboliques et nutritionnels : hyponatrémie.

Troubles psychiques : insomnie, cauchemars, agitation psychomotrice, idéation suicidaire, comportement suicidaire, somnambulisme.

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

Anomalies des épreuves de laboratoire : prolongement de l'intervalle QT à l'électrocardiographie, hausse de la créatine kinase.

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

Troubles vasculaires : hypotension orthostatique.

Troubles gastro-intestinaux : diarrhée, œdème buccal, hypoesthésie orale.

Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés : syndrome de Stevens-Johnson, dermatite bulleuse, érythème polymorphe, érythrodermie bulleuse avec épidermolyse, syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse (DRESS) (*voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Peau](#)*).

Troubles de l'appareil locomoteur et des tissus conjonctifs : rhabdomyolyse.

Troubles de l'appareil reproducteur et troubles mammaires : priapisme

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

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

Des effets indésirables ont été signalés à l'arrêt de la mirtazapine (surtout après un arrêt brusque), notamment (liste non exhaustive) : étourdissements, rêves étranges, troubles sensoriels (y compris la paresthésie et la sensation de chocs électriques), agitation, anxiété, fatigue, confusion, céphalées, tremblements, nausées, vomissements, sudation et autres symptômes possiblement importants du point de vue clinique (*voir* [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#) et [POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

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

9. INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.1 Encadré Interactions médicamenteuses importantes

Interactions médicamenteuses importantes

- **Inhibiteurs de la monoamine-oxydase** : *Voir* [CONTRE-INDICATIONS](#).

9.2 Aperçu

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

Le métabolisme et la pharmacocinétique de la mirtazapine peuvent être affectés par l'induction ou l'inhibition des enzymes qui métabolisent les médicaments.

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

9.3 Interactions médicament-médicament

Inhibiteurs de la monoamine-oxydase : En raison du risque de réaction grave présentant les caractéristiques de la toxicité sérotoninergique ou du syndrome malin des neuroleptiques, TEVA-MIRTAZAPINE et inhibiteurs de la monoamine-oxydase (**y compris le linézolide [un antibiotique] et le bleu de méthylène [un colorant de type thiazine portant également le nom de méthyltinionium], deux exemples d'IMAO moins bien connus**) ne doivent pas être administrés en concomitance (*voir [CONTRE-INDICATIONS](#); et [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Neurologie – Toxicité sérotoninergique/Syndrome malin des neuroleptiques](#)*).

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

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

Inducteurs des CYP

Inducteurs du CYP3A4 (dans ces études, les concentrations des deux médicaments étaient à l'équilibre) :

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

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

Inhibiteurs des CYP

Cimétidine : Chez 12 patients de sexe masculin en bonne santé, l'administration, à l'équilibre, de cimétidine (800 mg 2 f.p.j.) et de mirtazapine (30 mg par jour) en concomitance, a entraîné

une augmentation d'environ 60 % de l'ASC (aire sous la courbe) de la mirtazapine. La mirtazapine n'a cependant pas modifié la pharmacocinétique de la cimétidine de manière appréciable. Durant l'emploi des deux médicaments combinés, 10 patients sur 12 ont éprouvé de la somnolence (dont 1 cas modérément grave), tandis qu'avec la mirtazapine seule, cette proportion s'élevait à 7 patients sur 12, et avec la cimétidine seule, aucun patient n'a été somnolent. De même, 2 patients sur 12 ont eu des arythmies lors du traitement combiné, tandis qu'aucun n'en a connu avec l'un ou l'autre agent administré seul. Il peut être nécessaire de réduire la dose de mirtazapine lors de l'amorce d'un traitement par la cimétidine et, inversement, de la réduire lorsque l'administration de cimétidine prend fin.

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

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

Autres interactions médicament-médicament

Amitriptyline : L'administration d'amitriptyline (75 mg par jour), à l'équilibre, chez 32 métaboliseurs rapides (CYP2D6) en bonne santé, n'a pas modifié sensiblement la pharmacocinétique de la mirtazapine à l'équilibre (30 mg par jour), et cette dernière n'a pas eu de grande influence non plus sur la pharmacocinétique de l'amitriptyline. Les effets indésirables suivants ont cependant été signalés beaucoup plus souvent durant le traitement combiné que pendant l'administration de l'un ou l'autre agent seul : hypotension orthostatique, troubles de

la concentration (fréquence environ 5 fois plus élevée), nausées (fréquence plus de 4 fois plus élevée) et étourdissements (fréquence environ 2 fois plus élevée). Un métaboliseur lent (CYP2D6) a eu un effet secondaire grave après avoir reçu l'amitriptyline et la mirtazapine en concomitance. Le sujet en question s'est plaint de malaises abdominaux, qu'accompagnaient des étourdissements et des nausées ayant mené à une perte de conscience d'une trentaine de secondes. Exception faite de légers tremblements (ressemblant à des contractions myocloniques), aucune autre anomalie n'a été observée. La prudence est de rigueur lorsque l'on administre de l'amitriptyline en concomitance avec la mirtazapine.

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

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

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

Médicaments sérotoninergiques

Compte tenu du mode d'action de la mirtazapine et du risque de toxicité sérotoninergique, la prudence est de rigueur lorsqu'on emploie TEVA-MIRTAZAPINE en concomitance avec d'autres agents qui, comme le tryptophane, les triptans, les inhibiteurs du recaptage de la sérotonine, le lithium, le tramadol, le linézolide, le bleu de méthylène ou le millepertuis, peuvent agir sur les neurotransmetteurs sérotoninergiques (voir [CONTRE-INDICATIONS](#) et [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS — Neurologie – Toxicité sérotoninergique/Syndrome malin des neuroleptiques](#)).

Médicaments liés aux protéines plasmatiques : Étant donné la liaison de la mirtazapine aux protéines plasmatiques (85 %), la prudence est de mise lorsque TEVA-MIRTAZAPINE est administré en concomitance avec un autre médicament qui se lie fortement aux protéines plasmatiques.

9.4 Interactions médicament-aliments

Sans objet.

9.5 Interactions médicament-herbes médicinales

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

9.6 Interactions médicament-épreuves de laboratoire

Sans objet.

9.7 Interactions médicament-mode de vie

Alcool : Il a été démontré que l'altération de l'état mental et des capacités motrices produite par la mirtazapine s'ajoute à celle que produit l'alcool. C'est pourquoi on déconseille la consommation concomitante d'alcool pendant le traitement par TEVA-MIRTAZAPINE.

10. MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

Comme pour ce qui est des autres médicaments efficaces dans le traitement des troubles dépressifs majeurs, le mode d'action de la mirtazapine n'est pas connu.

D'après les données recueillies dans les études précliniques, il semblerait que la mirtazapine augmente l'activité noradrénergique et sérotoninergique dans le système nerveux central. Ces études ont en effet montré que la mirtazapine a un effet antagoniste sur les autorécepteurs et hétérorécepteurs inhibiteurs α_2 -adrénergiques présynaptiques centraux, action qui, postule-t-on, entraîne une augmentation de l'activité noradrénergique et sérotoninergique dans le système nerveux central. La portée clinique de ceci n'est pas connue.

10.2 Pharmacodynamie

La mirtazapine agit à titre d'antagoniste en bloquant les autorécepteurs et les hétérorécepteurs α_2 -adrénergiques présynaptiques centraux, entraînant un accroissement de l'activité centrale noradrénergique et sérotoninergique. La portée clinique de cette observation est inconnue, mais cette action pourrait expliquer l'effet antidépresseur.

La mirtazapine est un puissant antagoniste des récepteurs 5-HT₂ et 5-HT₃. La portée clinique de cette observation est inconnue, mais l'antagonisme des récepteurs 5-HT₂ et 5-HT₃ produit par la mirtazapine pourrait expliquer la faible fréquence de nausées, d'insomnie et d'anxiété observée au cours des essais cliniques. La mirtazapine n'exerce aucun effet significatif direct sur les récepteurs 5-HT_{1A} et 5-HT_{1B}.

Les deux énantiomères de la mirtazapine semblent participer à son activité pharmacologique. L'énantiomère (+) bloque les récepteurs 5-HT₂ de même que les récepteurs α_2 , tandis que l'énantiomère (-) bloque les récepteurs 5-HT₃. On n'est pas certain de la portée clinique de cette observation, mais cette action pourrait expliquer l'effet antidépresseur et le profil d'effets indésirables du médicament.

La mirtazapine est un puissant antagoniste des récepteurs H₁ de l'histamine, ce qui pourrait expliquer son effet sédatif et, peut-être, le gain pondéral lié à une augmentation de l'appétit.

La mirtazapine exerce un effet antagoniste modéré sur les récepteurs α_1 -adrénergiques périphériques, propriété qui pourrait expliquer les cas d'hypotension orthostatique survenus occasionnellement après son administration.

La mirtazapine exerce un effet antagoniste modéré sur les récepteurs muscariniques, propriété qui pourrait expliquer les effets secondaires anticholinergiques survenus occasionnellement après son administration lors des essais 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 [#]	32,2 ± 15,4	31,1 ± 15,1

n = 8		
Femmes âgées# n = 8	40,6 ± 12,8	39,0 ± 10,8

* Exprimé en heures.

Les groupes de personnes « âgées » se composaient de sujets de 55 ans ou plus (de 55 à 75 ans; âge moyen de 65 ans)

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

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

Liaison aux protéines : La mirtazapine se lie à environ 85 % aux protéines plasmatiques pour un intervalle de concentration allant de 10 à 1000 ng/mL. Cette fixation protéinique semble à la fois non spécifique et réversible. La mirtazapine a 2,8 fois plus d'affinité pour les protéines hépatiques que pour les protéines plasmatiques humaines. Comme c'est le cas pour tout médicament qui se lie aux protéines, la prudence s'impose lorsque la mirtazapine est administrée en concomitance avec d'autres médicaments susceptibles d'avoir une interaction avec la mirtazapine aux sites de liaison protéinique (*voir* [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Autres interactions médicament-médicament, Médicaments liés aux protéines plasmatiques](#)).

Populations et cas particuliers

Enfants

TEVA-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 menées auprès de patients âgés de 7 à 18 ans atteints de trouble dépressif majeur (n = 259) n'ont pas mis en évidence de différences significatives entre la mirtazapine et le placebo en ce qui concerne le paramètre d'évaluation principal et tous les paramètres d'évaluation secondaires. Un gain de poids significatif (≥ 7 %) a été observé chez 48,8 % des sujets traités par la mirtazapine comparativement à 5,7 % des sujets ayant reçu le placebo. De l'urticaire (11,8 % vs 6,8 %) et de l'hypertriglycéridémie (2,9 % vs 0 %) ont aussi été observés fréquemment (*voir* [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS — Généralités — Association potentielle à des modifications du](#)

[comportement ou à des perturbations émotionnelles, voire à l'automutilation; et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

Personnes âgées

À la suite de l'administration de 20 mg par jour de mirtazapine pendant sept jours, la clairance était réduite chez les patients plus âgés (plage de 55 à 75 ans avec un âge moyen de 65 ans) comparativement aux patients plus jeunes (voir le tableau 2). La différence la plus marquée a été constatée chez les hommes où la clairance de la mirtazapine était 40 % plus basse chez les personnes âgées que chez les patients plus jeunes. Les valeurs les plus faibles ont par ailleurs été observées chez les femmes âgées dans l'ensemble. C'est pourquoi TEVA-MIRTAZAPINE doit être employé avec prudence chez les patients âgés (voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#) et [POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

Sexe

Dans cette même étude (voir [MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE — Populations et cas particuliers – Personnes âgées](#)), des femmes de tous âges (de 25 à 74 ans) ont affiché une période de demi-vie d'élimination significativement plus longue que celle observée chez les hommes (demi-vie médiane de 37 heures pour les femmes par rapport à 26 heures pour les hommes) (voir le tableau 2). Bien que ces différences donnent en moyenne une aire sous la courbe (ASC) plus élevée chez les femmes que chez les hommes, on a noté un chevauchement considérable des concentrations individuelles de l'ASC entre les groupes de traitement. Du fait de ces variations individuelles importantes de l'ASC et de la demi-vie, aucune recommandation posologique particulière selon le sexe n'a été émise (voir [POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

Insuffisance hépatique

Hépatopathie : Dans une étude évaluant l'administration d'une dose unique de 15 mg de mirtazapine, la demi-vie d'élimination de la mirtazapine a augmenté de 40 % chez les sujets atteints d'une insuffisance hépatique légère à modérée par rapport aux patients ayant une fonction hépatique normale; cet effet sur l'élimination a entraîné une augmentation de 57 % de l'ASC et une réduction de 33 % de la clairance.

Insuffisance rénale

Néphropathie : Dans une étude évaluant l'administration d'une dose unique de 15 mg de mirtazapine, on a observé une réduction significative de la clairance de la mirtazapine et, par conséquent, une augmentation de l'ASC (54 % et 21,5 % pour une insuffisance rénale modérée à grave, respectivement) chez les patients atteints d'une insuffisance rénale modérée à grave. Les patients atteints d'une insuffisance rénale grave affichaient des pics de concentrations plasmatiques de mirtazapine beaucoup plus élevés (environ le double de ceux observés chez les patients ne présentant pas d'insuffisance rénale). Ces résultats indiquent que l'utilisation de

TEVA-MIRTAZAPINE commande la prudence chez les patients susceptibles de présenter une altération de la fonction rénale.

11. CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT

Conserver les plaquettes dans la boîte d'origine, entre 15 °C et 30 °C, à l'abri de la lumière. Ne retirer qu'un seul comprimé à la fois au moment de l'utilisation.

Conserver les flacons entre 15 °C et 25 °C, à l'abri de la lumière.

Garder hors de la portée et de la vue des enfants.

12. DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Les comprimés doivent être entiers avec de l'eau, sans être mâchés.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

13. RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance médicamenteuse

Dénomination commune : Mirtazapine

Dénomination chimique :

i) (14bRS)-2-Methyl-1,2,3,4,10,14b-hexahydro pyrazino-[2,1-a]pyrido[2,3-c][2]benzazépine

ii) Pyrazino[2,1-a]pyrido[2,3-c][2]benzazépine, 1,2,3,4,10,14b-hexahydro-2-méthyl

iii) 1,2,3,4,10,14b-hexahydro-2-méthylpyrazino [2,1-a] pyrido [2,3-c] [2]benzazépine

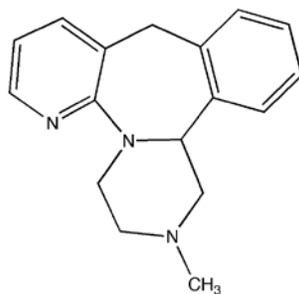
iv) 2-méthyl-1,2,3,4,10,14b-hexahydrobenzo[c] pyrazino[1,2-a]pyrido[3,2-f]-azepine

v) 6-Azamianserine

vi) Mérizépine

Formule et masse moléculaires : $C_{17}H_{19}N_3$; 265,4 g/mol

Formule développée :



Description :

La mirtazapine est une poudre blanche à blanc cassé, légèrement hygroscopique. Quasi insoluble dans l'eau.

14. ESSAIS CLINIQUES

14.1 Plan des essais et démographie des études

Sans objet.

14.2 Résultats d'études

Essais cliniques démontrant l'efficacité

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

Dans le cadre d'une étude à long terme, les patients ayant satisfait aux critères du DSM-IV du trouble dépressif majeur, qui avaient répondu à une période initiale de 8 à 12 semaines de traitement de courte durée par la mirtazapine, ont été répartis au hasard pour poursuivre le traitement par la mirtazapine ou par un placebo pendant une période maximale d'observation de 40 semaines afin d'évaluer la fréquence de rechute. Pendant la phase ouverte de l'étude, la réponse se définissait comme l'obtention d'un score total de ≤ 8 sur l'échelle HAMD-17 et d'un score de 1 ou 2 sur l'échelle d'impression globale clinique d'amélioration (CGI-I) lors de deux visites consécutives effectuées à partir de la semaine 6 de la phase ouverte de l'étude d'une durée de 8 à 12 semaines. Pendant la phase à double insu de l'étude, la rechute était déterminée par chaque chercheur. Les patients suivant un traitement continu par la mirtazapine ont présenté un taux de rechute significativement plus faible au cours des 40 semaines subséquentes que les patients sous placebo. Cette tendance a été observée tant chez les hommes que chez les femmes.

14.3 Études de biodisponibilité comparatives

Une étude de biodisponibilité comparative ouverte, croisée, avec double permutation portant sur deux types de comprimés de mirtazapine à 30 mg — TEVA-MIRTAZAPINE (Teva Canada Limitée) et ^PREMERON® (Merck Sharp & Dohme Cyprus Limitée) — a été menée chez des adultes de sexe masculin en bonne santé ayant reçu, après répartition aléatoire, une dose unique de chacune des préparations administrées tour à tour alors qu'ils étaient à jeun. Le

tableau ci-après présente les données comparatives de biodisponibilité des 38 sujets qui ont été pris en compte dans l'analyse statistique.

TABLEAU SOMMAIRE DES DONNÉES COMPARATIVES DE BIODISPONIBILITÉ

Mirtazapine (1 × 30 mg) Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (% CV)				
Paramètre	Produit à l'essai ¹	Produit de référence ²	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance à 90 %
ASC _{0-72 h} ³ (ng•h/mL)	859,99 885,4 (24,2)	879,75 912,4 (25,2)	97,8	93,5 - 102,2
C _{max} (ng/mL)	75,74 78,8 (27,4)	79,70 83,2 (30,0)	95,0	88,0 - 102,7
t _{max} ⁴ (h)	1,25 (0,75-4,00)	1,75 (0,75-3,00)		

¹ Comprimés TEVA-MIRTAZAPINE (mirtazapine), 30 mg (Teva Canada Limitée)

² Comprimés PrREMERON® (mirtazapine), 30 mg (Merck Sharp & Dohme Cyprus Limitée, Grèce)

³ n = 37 sujets

⁴ Exprimé sous forme de médiane (intervalle) seulement.

Compte tenu de la longue demi-vie d'élimination de la mirtazapine, il n'a pas été possible de calculer avec précision l'ASC_i et la T_{1/2} à partir des données obtenues dans le cadre de cette étude.

15. MICROBIOLOGIE

Sans objet.

16. TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

La mirtazapine et ses énantiomères ont été étudiés pour évaluer leurs effets pharmacologiques sur des modèles comportementaux de dépression (tableau 3) chez des souris et des rats, et dans le cadre des essais suivants : analyses du sommeil-éveil par EEG chez des rats et études d'interactions avec les 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 PHARMACOLOGIQUE DE LA MIRTAZAPINE ET DE SES ÉNANTIOMÈRES SUR LE SNC

Profil pharmacologique sur le SNC	Mirtazapine	Énantionère S (+)	Énantionère R (-)
<u>Modèles de comportement</u> Effets semblables aux antidépresseurs - rats bulbectomisés : comportement biochimique - test d'immobilité acquise Effet anti-anxiété - test anxioif	+ + - ±	+ - - ±	- + + ±
<u>Analyses par EEG</u> Profil antidépresseur - sommeil (rat) - sommeil (humain)	+ +	+ +	± +
<u>Interactions avec les récepteurs</u> Noradrénaline (blocage des récepteurs α_2) - augmentation de la libération de NA - déplacement de la rauwolscine - antagonisme de la mydriase provoquée par la clonidine Sérotonine - affinité pour les récepteurs 5-HT ₂ - affinité pour les récepteurs 5-HT ₃ Histamine - antagonisme du récepteur H ₁ Acétylcholine - liaison du QNB - iléon de cobaye	+ + + + + - -	+ + + + + - -	- - - ± + + - -

Indices pharmacologiques des effets indésirables (tableau 3)

Les effets indésirables des antidépresseurs, fréquemment observés, pouvant être attribués aux interactions avec les récepteurs, sont d'origine anticholinergique (sécheresse de la bouche, vue brouillée, constipation, rétention urinaire), α_1 -adrénergique (hypotension orthostatique) et antihistaminique (sédation).

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

La mirtazapine exerce un effet antagoniste modérément faible sur les récepteurs α_1 -adrénergiques centraux et périphériques, comme en témoignent un essai de liaison *in vitro* de prazosine marquée dans des homogénats de cortex cérébral de rats et un essai sur canal

déférent de rats isolé. À la lumière de ces observations, la fréquence d'hypotension orthostatique devrait être faible, ce qui cadre avec les observations cliniques chez les patients déprimés.

Contribution des énantiomères de la mirtazapine au profil pharmacologique du médicament (tableau 3)

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

Chez les rats qui ont subi une ablation du bulbe olfactif, un traitement subchronique avec l'énantiomère S (+) a inversé le comportement anormal alors que l'énantiomère R (-) était inactif. Cependant, la réduction des taux de noradrénaline et de 3-méthoxy-4-hydroxyphénylglycol (MHPG) liée à la bulbectomie a été contrecarrée par le traitement subchronique avec l'énantiomère R (-), mais pas avec l'énantiomère S (+).

Les deux énantiomères étaient actifs dans le test conflit-punition (évidence d'effet anti-anxiété) et dans le test du sommeil-éveil par EEG chez le rat (suppression du sommeil paradoxal, un effet commun à plusieurs médicaments psychotropes). Dans des profils de pharmacologie-EEG chez des volontaires en bonne santé (16), les deux énantiomères affichaient un profil « antidépresseur » très net à des niveaux de doses semblables (0,5 et 1 mg par sujet).

Les énantiomères de la mirtazapine présentent des différences considérables quant à leur activité biochimique. Le blocage des récepteurs α_2 résulte à peu près uniquement de l'action de l'énantiomère S (+), qui est aussi l'antagoniste des récepteurs 5-HT₂ le plus puissant des deux. Cependant, en ce qui a trait à l'activité antagoniste à l'endroit des récepteurs 5-HT₃, c'est l'énantiomère R (-) qui constitue le principe actif de la mirtazapine. Les deux énantiomères participent de manière égale aux propriétés antihistaminiques et aux (faibles) propriétés α_1 -adrénergiques de la mirtazapine.

Contribution des principaux métabolites de la mirtazapine au profil pharmacologique du médicament

La desméthylmirtazapine, seul métabolite de la mirtazapine présent dans le cerveau de rats après administration orale de mirtazapine, exerce un effet anti-anxiété lors du test conflit-punition chez les rats, mais il est moins actif que la molécule mère dans le profil EEG des rats quant à l'effet antidépresseur. Le métabolite déméthylé est également moins actif que la molécule mère dans les tests *in vivo* évaluant le blocage des récepteurs α_2 et l'antagonisme des récepteurs 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 à peu près aussi actif que la mirtazapine comme antagoniste des récepteurs α_2 et 5-HT₂, indices importants de l'effet thérapeutique antidépresseur. Pour ce qui est de l'antagonisme des récepteurs H₁ de l'histamine, qui est probablement lié à la sédation, le métabolite déméthylé semble moins actif que la molécule mère.

Il n'a pas été démontré que les métabolites 8-hydroxy, 8-hydroxydssméthyle et N(2)-oxyde de la mirtazapine pénètrent le cerveau des rats. Ces métabolites sont inactifs *in vivo*, à l'exception des métabolites N(2)-oxyde et 8-hydroxy, qui montrent une certaine activité antisérotoninergique. *In vitro*, ces métabolites sont beaucoup moins actifs que la molécule mère à l'endroit des récepteurs importants, tels que les récepteurs α_2 , les récepteurs 5-HT₂ et les récepteurs H₁ de l'histamine. C'est la raison pour laquelle ils ne sont pas considérés comme pertinents pour le profil pharmacodynamique de la mirtazapine, sur le plan de l'effet thérapeutique ou des effets indésirables.

On ne s'attend pas à ce que les métabolites glucuronoconjugué et sulfoconjugué soient pharmacologiquement actifs; par conséquent, on n'a effectué qu'un nombre limité de tests *in vivo* et *in vitro* avec ces métabolites et ces tests n'ont révélé aucune activité.

Toxicité aiguë

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

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

Pharmacologie cardiovasculaire de la mirtazapine

Effets cardiovasculaires

Chez des lapins en état d'éveil, la mirtazapine, administrée à des doses de 0,1 et de 1,0 mg/kg i.v., n'a eu aucun effet sur la tension artérielle, la fréquence cardiaque et le système nerveux autonome. À des doses de 10 mg/kg i.v., la mirtazapine n'a pas eu d'effet non plus sur la tension artérielle et la fréquence cardiaque, mais elle a légèrement atténué l'augmentation de la tension artérielle induite par la noradrénaline et de la fréquence cardiaque induite par l'isoprénaline.

Chez des chats anesthésiés, la mirtazapine, administrée par voie intraveineuse (i.v.) à des doses de 0,1 et de 1,0 mg/kg, n'a provoqué aucun effet cardiovasculaire et n'a pas affecté le système nerveux autonome. À des doses de 10 mg/kg i.v., la mirtazapine a entraîné une baisse de la

tension artérielle et de la fréquence cardiaque et a atténué les variations de tension artérielle induites par la stimulation du nerf vague et l'occlusion de la carotide.

Effets hémodynamiques

Chez des chiens anesthésiés, la mirtazapine administrée à une dose de 0,1 mg/kg i.v. n'a pas entraîné de changements hémodynamiques. À une dose de 1,0 mg/kg i.v., la mirtazapine a légèrement réduit la fréquence cardiaque et la contractilité du myocarde et a augmenté légèrement la résistance vasculaire périphérique. À une dose de 10 mg/kg i.v., la mirtazapine a provoqué une légère baisse de la fréquence cardiaque et de l'index systolique, entraînant une légère baisse de l'indice cardiaque, une baisse de la contractilité du myocarde et une hausse de la résistance vasculaire périphérique qui, à son tour, a donné lieu à une baisse du flux sanguin dans les artères fémorales et les artères carotides communes.

Cardiotoxicité

On a évalué la cardiotoxicité de la mirtazapine chez des chiens anesthésiés, sous ventilation artificielle, en leur administrant une perfusion intraveineuse (30 mg/kg/h) jusqu'à ce que mort par arrêt cardiaque s'ensuive. Si l'animal était encore vivant cinq heures après le début de la perfusion, on mettait fin à l'expérience. Quatre des cinq chiens sont morts après cinq heures de perfusion et un chien a survécu. Chez ces quatre chiens, la concentration plasmatique moyenne extrapolée de mirtazapine avant la mort était d'environ 20 µg/mL, c'est-à-dire environ 200 fois les concentrations plasmatiques cliniques maximales attendues. On a observé une relation linéaire entre la gravité des effets cardiovasculaires (p. ex. baisse de la tension artérielle, baisse du débit cardiaque et baisse du dp/dt) et la concentration plasmatique de mirtazapine mesurée.

Toxicité de doses répétées

Des études de toxicité de 13 semaines ont été réalisées au cours desquelles la mirtazapine a été administrée par voie orale à des rats des deux sexes, à des doses quotidiennes de 10, 40 et 120 mg/kg, suivies d'une période de récupération de 4 semaines, ainsi qu'à des chiens des deux sexes, à des doses quotidiennes de 5, 20 et 80 mg/kg, suivies d'une période de récupération de 7 semaines. Lors d'une deuxième étude, des chiens ont reçu une dose unique de 20 mg/kg/jour afin d'évaluer les changements possibles de la prostate observés lors de l'étude initiale sur les chiens mâles. Des études de toxicité d'un an, suivies d'une période de récupération de 5 semaines, ont été menées chez des rats et des chiens, à raison de doses quotidiennes de 2,5, 20 et 120 mg/kg et de 2,5, 15 et 80 mg/kg, respectivement.

Toxicité de doses subchroniques

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

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

- une augmentation du poids de la thyroïde (chez les mâles seulement) associée à une hypertrophie des cellules folliculaires thyroïdiennes, un effet connu des composés qui induisent les enzymes hépatiques microsomiales chez ces espèces (voir Étude de carcinogénicité chez les rats);
- une augmentation du poids des glandes surrénales (chez les femelles seulement) non associée à des changements morphologiques;
- une légère vacuolisation des tubules rénaux corticaux non associée à quelque autre changement cytoplasmique ou nucléaire pouvant indiquer une dégénérescence ou une nécrose, un dépôt de lipides ou toute autre perturbation lors des tests de la fonction rénale. Comme l'a confirmé une étude de toxicité chronique ultérieure, il ne s'agit pas d'une réaction néphrotoxique (voir ci-dessous);
- une légère hypertrophie des cellules hépatiques n'indiquant pas une hépatotoxicité et non accompagnée de perturbations fonctionnelles hépatiques ou de changements dégénératifs.

Tous ces effets étaient réversibles 4 semaines après l'administration.

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

- une augmentation du poids du foie non associée à l'hépatotoxicité, à des doses de 5, 20 et 80 mg/kg/jour;
- des changements comportementaux comprenant des vomissements occasionnels, des selles molles, une activité motrice réduite et des tremblements corporels, à des doses de 20 et 80 mg/kg/jour;
- une légère perte de poids corporel chez des chiens mâles, à une dose de 80 mg/kg/jour;
- une chute des paramètres érythrocytaires (hémoglobine et hématocrite), à une dose de 80 mg/kg/jour;
- une diminution du poids des testicules associée à une spermatogenèse réduite, une réduction des poids des épидидymes et une réduction du nombre de spermatozoïdes dans les épидидymes de deux animaux sur cinq, à une dose de 80 mg/kg/jour.

Une diminution marquée du poids de la prostate a été constatée chez tous les animaux traités par le médicament ainsi que chez un mâle du groupe témoin gardé pour la période de récupération. Cet effet a été évalué au cours d'une étude additionnelle (20 mg/kg/jour pendant 13 semaines consécutives), après quoi on a conclu que les variations du poids de la prostate observées dans la première étude n'étaient probablement pas dues au traitement par la mirtazapine, mais liées plutôt à des variations saisonnières et à des différences d'âge (les jeunes mâles étant apparemment 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 chez l'être humain.

Toxicité chronique

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

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

Les examens microscopiques ont révélé que le seul effet lié au médicament était une fréquence accrue de vacuolisation intracytoplasmique dans les tubes contournés proximaux du rein, dans le groupe de rats recevant la forte dose, après 6 mois, et dans celui recevant la dose intermédiaire ou la forte dose, après 12 mois. De plus, on a observé une fréquence accrue d'un pigment brun finement granuleux dans le cytoplasme des cellules tubulaires de l'épithélium chez les rats recevant la forte dose. Ces changements n'étaient accompagnés d'aucun changement cytoplasmique ou nucléaire dégénératif ni d'aucune perturbation des tests de la fonction rénale. La microscopie photonique a révélé que les vacuolisations sont le résultat d'une augmentation de la taille et du nombre des vacuoles constituant le système endocytos/lysosomes dans les tubes contournés proximaux. Cela a été confirmé par un examen des reins en microscopie 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 ayant reçu de la mirtazapine, il se peut qu'une incompatibilité transitoire se soit produite en raison d'une surcharge produite par la forte dose du matériel testé. Comme dans l'étude subchronique de 13 semaines, la vacuolisation tubulaire et la pigmentation brune ont rétrogradé pendant la période de récupération de 1 mois.

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

- des signes neurologiques (tremblements et convulsions);
- un déclin de l'état général et des troubles gastro-intestinaux légers;
- une perte de poids corporel, surtout pendant la première moitié de la période de traitement;
- une baisse des paramètres érythrocytaires (numération érythrocytaire, hémoglobine, hématocrite);
- une légère hausse de la phosphatase alcaline et de la transaminase glutamique-pyruvique pendant la première moitié du traitement, accompagnée d'une hypertrophie du foie et des cellules hépatiques, signe possible d'induction enzymatique. Ces changements n'étaient pas associés à des changements morphologiques du foie indiquant une hépatotoxicité après six ou 12 mois;
- une hausse du rapport 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.

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

Carcinogénèse, mutagenèse et altération de la fécondité

Carcinogénèse : Des études de cancérogénicité ont été menées avec la mirtazapine administrée dans la nourriture à des doses de 2, 20 et 200 mg/kg/jour chez la souris, et à des doses de 2, 20 et 60 mg/kg/jour chez le rat. D'après l'ASC, les plus fortes doses utilisées étaient environ 0,7 et 1,2 fois plus élevées chez la souris et le rat respectivement, que la dose maximale recommandée chez l'humain, qui est de 45 mg/jour. On a constaté une augmentation de la fréquence d'adénomes et de carcinomes hépatocellulaires chez les souris mâles ayant reçu la dose élevée. Chez les rats, on a observé une augmentation de la fréquence d'adénomes hépatocellulaires chez les femelles, aux doses moyennes et élevées, et de tumeurs hépatocellulaires et d'adénomes/cystadénomes des follicules thyroïdiens et de carcinomes chez les mâles ayant reçu la forte dose. Les données donnent à penser que ces effets pourraient être médiés par des mécanismes non génotoxiques dont on ignore la portée clinique chez l'humain.

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

Mutagenèse : La mirtazapine n'a exercé aucun effet mutagène ou clastogène et n'a pas causé de dommages généraux à l'ADN, comme en témoignent plusieurs tests de génotoxicité : test de Ames, test de mutation génique *in vitro* sur cellules V79 du hamster chinois, test *in vitro* d'échange de chromatides sœurs dans une culture de lymphocytes de lapins, test *in vivo* du micronoyau dans des cellules de moelle osseuse de rats et test de synthèse non programmée d'ADN dans des cellules HeLa.

Altération de la fécondité : Dans une étude de fécondité menée chez des rats, la mirtazapine a été administrée à des doses allant jusqu'à 100 mg/kg [20 fois la dose maximale recommandée chez l'humain d'après l'ASC]. L'accouplement et la conception n'ont pas été affectés par le médicament, mais le cycle œstral a été perturbé à des doses 1,3 fois plus élevées que la dose maximale recommandée chez l'humain (d'après l'ASC), et des nidations infructueuses se sont produites à des doses 1,9 fois plus élevées que la dose maximale recommandée chez l'humain (d'après l'ASC).

17. MONOGRAPHIE À L'APPUI DE LA PRÉSENTE

1. Monographie de Remeron[®], comprimés de 30 mg, Numéro de contrôle de la préparation : 250721, Organon Canada Inc., Date : 4 mai 2021.

**VEUILLEZ LIRE LE PRÉSENT DOCUMENT POUR UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE
VOTRE MÉDICAMENT**

RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT, À L'INTENTION DES PATIENTS

PrTEVA-MIRTAZAPINE
Comprimés de mirtazapine

Veillez lire le présent dépliant attentivement avant de commencer à prendre TEVA-MIRTAZAPINE, puis chaque fois que vous faites renouveler votre ordonnance. Comme il ne s'agit que d'un résumé, ce dépliant ne contient pas tous les renseignements au sujet de ce médicament. Discutez de votre maladie et de son traitement avec votre professionnel de la santé, et demandez-lui s'il existe de nouveaux renseignements sur TEVA-MIRTAZAPINE.

À quoi TEVA-MIRTAZAPINE sert-il?

TEVA-MIRTAZAPINE est utilisé pour soulager les symptômes de dépression chez l'adulte.

Comment TEVA-MIRTAZAPINE agit-il?

TEVA-MIRTAZAPINE appartient à une famille de médicaments appelés *antidépresseurs*. On ignore comment TEVA-MIRTAZAPINE agit pour traiter la dépression. On croit que l'effet de TEVA-MIRTAZAPINE résulte de son action sur deux substances chimiques naturellement présentes dans le cerveau, la sérotonine et la norépinéphrine.

Quels sont les ingrédients de TEVA-MIRTAZAPINE?

Ingrédient médicinaux : Mirtazapine

Ingrédients non médicinaux : Amidon de maïs, croscarmellose sodique, dioxyde de titane, hydroxypropylcellulose, lactose monohydraté, polyéthylèneglycol, silice colloïdale et stéarate de magnésium.

Colorants des comprimés à 15 mg et 30 mg : oxyde de fer jaune, oxyde de fer rouge.

TEVA-MIRTAZAPINE est offert dans les formes pharmaceutiques suivantes :

Comprimés de 15 mg, 30 mg et 45 mg.

Vous ne devez pas prendre TEVA-MIRTAZAPINE si :

- vous êtes allergique à ce médicament ou à l'un ou l'autre des ingrédients de la préparation;
- vous prenez actuellement des antidépresseurs appartenant à la classe des inhibiteurs de la monoamine-oxydase (IMAO) — y compris certains types d'antidépresseurs et de médicaments contre la maladie de Parkinson — ou en avez pris au cours des 14 derniers jours.

TEVA-MIRTAZAPINE ne doit pas être utilisé chez les patients de moins de 18 ans.

Avant de prendre TEVA-MIRTAZAPINE, consultez votre professionnel de la santé. Cela vous permettra d'en faire bon usage et d'éviter certains effets secondaires. Informez-le de tous vos problèmes de santé, en particulier si :

- vous avez déjà présenté une sensibilité inhabituelle (éruption cutanée ou autres signes d'allergie) à un médicament quelconque;
- vous avez des problèmes cardiaques;
- vous avez déjà fait une crise cardiaque ou un AVC;
- vous avez des problèmes de foie ou de rein;
- vous prenez un hypotenseur (médicament utilisé pour abaisser la tension artérielle);
- vous avez des antécédents d'abus de médicaments;
- vous avez des antécédents de manie;
- vous avez des antécédents de convulsions ou de crises épileptiques;
- vous êtes diabétique;
- vous avez des problèmes de prostate;
- vous êtes atteint de glaucome ou d'hypertension intraoculaire;
- vous avez des antécédents de comportement suicidaire ou d'autres troubles de santé mentale, tels que la schizophrénie ou le trouble bipolaire (exaltation/hyperactivité et humeur dépressive en alternance);
- vous avez des antécédents de haut taux de cholestérol et/ou de triglycérides (gras dans le sang);
- vous avez 65 ans ou plus;
- vous êtes intolérant au lactose ou présentez l'une des rares maladies héréditaires suivantes :
 - intolérance au galactose
 - carence en lactase de Lapp
 - malabsorption du glucose-galactoseétant donné que le lactose fait partie de l'un des ingrédients non médicinaux de TEVA-MIRTAZAPINE.

Autres mises en garde pertinentes

TEVA-MIRTAZAPINE peut causer des effets secondaires graves, notamment :

- **Modification des sentiments, des pensées et du comportement :** Il est important que votre professionnel de la santé et vous-même ayez une bonne communication à propos de ce que vous ressentez. Il pourrait également être utile de discuter de vos sentiments et de votre traitement avec un ami ou un proche, lequel sera en mesure de vous dire si votre état s'aggrave. Certains patients peuvent se sentir moins bien lorsqu'ils commencent à prendre TEVA-MIRTAZAPINE ou que leur dose est modifiée. Il se peut que vous ayez des idées d'auto-mutilation ou que vous songiez à faire du mal à autrui, en particulier si vous avez des antécédents de pensées suicidaires ou de tentatives de suicide et que vous avez entre 18 et 24 ans.
- **Agranulocytose :** Diminution marquée du nombre de globules blancs, susceptible d'entraîner la mort.

- **Problèmes cardiaques** : TEVA-MIRTAZAPINE peut causer des problèmes cardiaques sérieux et potentiellement mortels. Le risque est plus élevé si vous avez des antécédents personnels ou familiaux de troubles du rythme cardiaque (**Prolongation de l'intervalle QT**).
- **Syndrome sérotoninergique/syndrome malin des neuroleptiques** : Ces syndromes, qui affectent le tonus musculaire et la régulation de la température corporelle, peuvent mettre la vie en danger.
- **Problèmes cutanés graves** : TEVA-MIRTAZAPINE peut causer de graves problèmes cutanés, tels **le syndrome de Stevens-Johnson (SSJ), l'érythrodermie bulleuse avec épidermolyse et le syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse (DRESS)**. Ces affections peuvent entraîner le décès.

Pour plus d'informations sur ces effets et sur d'autres effets secondaires importants, reportez-vous au tableau « **Effets secondaires graves et mesures à prendre** » ci-dessous.

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 TEVA-MIRTAZAPINE, vous devriez discuter avec votre professionnel de la santé des risques et avantages de poursuivre votre traitement. Certains nouveau-nés de mères ayant reçu un ISRS ou un autre antidépresseur de nouvelle génération ont dû être hospitalisés pendant une période prolongée en raison de complications survenues durant l'accouchement. Les symptômes signalés comprennent les manifestations suivantes : troubles de l'alimentation, difficultés respiratoires, convulsions, muscles tendus ou trop relâchés, énervement et pleurs constants. Dans la plupart des cas, l'antidépresseur de nouvelle génération a été administré durant le troisième trimestre de la grossesse. Si votre enfant éprouve l'un ou l'autre de ces symptômes, communiquez sans tarder avec votre médecin.

Allaitement : Si vous allaitez ou envisagez de le faire, discutez avec votre professionnel de la santé des risques et avantages de poursuivre votre traitement par TEVA-MIRTAZAPINE. TEVA-MIRTAZAPINE passe dans le lait maternel. Il est très important de NE PAS interrompre votre traitement par TEVA-MIRTAZAPINE avant d'en parler avec votre médecin.

Symptômes de sevrage : Ne modifiez pas votre dose TEVA-MIRTAZAPINE et ne mettez pas fin au traitement sans en parler à votre professionnel de la santé, car cela pourrait causer des effets indésirables graves. Si vous présentez des symptômes tels qu'étourdissements, rêves étranges, 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, mentionnez-le à votre professionnel de la santé. De tels symptômes peuvent aussi se présenter si vous oubliez une dose.

Conduite d'un véhicule et utilisation de machines : Attendez de voir comment vous réagissez à TEVA-MIRTAZAPINE avant d'entreprendre des tâches qui requièrent une attention particulière. TEVA-MIRTAZAPINE peut altérer votre vigilance.

Analyses sanguines : TEVA-MIRTAZAPINE peut entraîner des résultats anormaux des analyses sanguines. Votre professionnel de la santé décidera du moment opportun pour faire ces analyses et en interprétera les résultats.

Informez votre professionnel de la santé de tous les médicaments que vous prenez, qu'il s'agisse de produits d'ordonnance ou en vente libre, de vitamines, de minéraux, de suppléments naturels ou encore de produits de médecine douce.

Interactions médicamenteuses graves

Ne prenez pas TEVA-MIRTAZAPINE si vous prenez ou avez récemment pris les médicaments suivants :

- **Inhibiteurs de la monoamine-oxydase (p. ex. phénelzine, tranylcypromine, moclobémide, sélégiline, linézolide, bleu de méthylène).**

Les agents suivants peuvent interagir avec TEVA-MIRTAZAPINE :

- les autres antidépresseurs, tels que des ISRS (inhibiteurs sélectif du recaptage de la sérotonine, p. ex. paroxétine), la venlafaxine et certains antidépresseurs tricyclique (p. ex. amitryptiline), la néfazodone, le tryptophane;
- le kétoconazole (pour le traitement des infections à champignons);
- la cimétidine (pour le traitement du reflux et des ulcères d'estomac);
- les antibiotiques (comme l'érythromycine et le linézolide; utilisés pour traiter les infections bactériennes);
- les antiviraux pour traiter l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), tels qu'une association de fosamprénavir et de ritonavir;
- certains médicaments utilisés pour traiter l'épilepsie, tels que la carbamazépine et la phénytoïne;
- la rifampicine (pour le traitement de la tuberculose);
- la warfarine (pour la prévention des caillots sanguins);
- les benzodiazépines (p. ex. le midazolam, l'oxazépam et le diazépam);
- médicaments pouvant modifier le rythme cardiaque;
- les médicaments utilisés pour le traitement des problèmes de santé mentale, tels que la rispéridone et le lithium;
- les triptans (utilisés pour traiter la migraine);
- les opioïdes (p. ex. le tramadol, utilisés pour soulager la douleur modérée ou intense);
- le millepertuis, un produit à base de plantes médicinales utilisé pour traiter la dépression;
- l'alcool (évitiez de consommer de l'alcool pendant que vous prenez TEVA-MIRTAZAPINE).

Utilisation de TEVA-MIRTAZAPINE

- Prenez **TEVA-MIRTAZAPINE** exactement comme votre médecin vous l'a prescrit.
- N'augmentez pas ou ne diminuez pas votre dose de **TEVA-MIRTAZAPINE** sans en parler à votre professionnel de la santé.

- Prenez vos comprimés à la même heure chaque jour, de préférence le soir, avant de vous mettre au lit.
- Avalez les comprimés entiers, avec de l'eau. Ne les mâchez pas.

Dose habituelle pour les adultes :

De 15 mg à 45 mg, une fois par jour.

Surdosage

Si vous pensez avoir pris une dose trop élevée de TEVA-MIRTAZAPINE, communiquez immédiatement avec votre médecin, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même si vous ne ressentez aucun symptôme.

Les signes de surdosage de TEVA-MIRTAZAPINE comprennent la somnolence, une désorientation et une fréquence cardiaque accrue. Les symptômes d'une surdose possible peuvent comprendre une modification de votre fréquence cardiaque (battements de cœur rapides ou irréguliers) et/ou un évanouissement. Ces symptômes peuvent être évocateurs d'une torsade de pointes, une affection potentiellement mortelle.

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 pour compenser la dose oubliée.

Effets secondaires possibles de TEVA-MIRTAZAPINE

La liste qui suit ne contient que quelques-uns des effets secondaires possibles de TEVA-MIRTAZAPINE. Si vous ressentez un effet secondaire qui n'y figure pas, communiquez avec votre professionnel de la santé.

Effets secondaires possibles de TEVA-MIRTAZAPINE :

- endormissement, somnolence
- faiblesse
- sécheresse buccale
- augmentation de l'appétit
- constipation
- prise de poids
- étourdissements
- maux de tête
- douleur musculaire, douleur au dos
- rêves étranges, trouble du sommeil, cauchemars
- pollakiurie (besoin d'uriner plus souvent)
- démangeaisons, éruptions cutanées

- sensation de tête légère (surtout lorsque vous vous levez rapidement d'une position assise ou couchée)
- infections urinaires
- sensations cutanées anormales (par exemple, sensations de brûlure, de piqûre, de chatouillements ou de fourmillements)

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme/Effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et consultez un médecin immédiatement
	Dans les cas graves seulement	Dans tous les cas	
FRÉQUENT			
Amnésie : Problèmes de mémoire		✓	
RARE			
Agranulocytose (diminution prononcée du nombre de globules blancs) : Ecchymoses (bleus), saignements anormaux, signes d'infection tels que fièvre, frissons, maux de gorge, lésions/ulcères buccaux, enflure		✓	
Crises épileptiques (convulsions) : Secousses musculaires, modifications des émotions, confusion, perte de connaissance accompagnée de tremblements incontrôlables			✓
Hallucinations : Perception visuelle ou auditive de choses qui n'existent pas			✓
Manie : Joie ou irritabilité excessives, pensées qui s'emballent, augmentation marquée de l'énergie, troubles du sommeil marqués, comportement téméraire			✓
Acathisie : Agitation, incapacité à rester immobile, que ce soit assis ou debout	✓		
Syndrome des jambes sans repos : Sensation d'agitation durant la nuit qui affecte les jambes, contractions musculaires brusques dans les jambes	✓		
Problèmes de foie : Douleur abdominale, jaunissement du blanc des yeux ou de la peau, urine foncée, nausées, vomissements, perte d'appétit			✓
Réactions cutanées graves; Syndrome de Stevens-Johnson (SSJ), érythrodermie			✓

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme/Effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et consultez un médecin immédiatement
	Dans les cas graves seulement	Dans tous les cas	
bulleuse avec épidermolyse et syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse (DRESS) : Fièvre, éruption cutanée grave, enflure des ganglions lymphatiques, symptômes pseudo-grippaux, ampoules et peau qui pèle d'abord dans la bouche ou autour de la bouche, du nez, des yeux et des organes génitaux, puis dans d'autres parties du corps, jaunissement de la peau ou du blanc des yeux, essoufflement, toux sèche, douleur ou gêne thoraciques, sensation de soif, besoin d'uriner moins fréquent, quantité réduite d'urine, démangeaisons			
Hyponatrémie (faible taux de sodium dans le sang) : Sensation de malaise, faiblesse, somnolence, confusion, douleur ou rigidité musculaires ou manque de coordination des muscles			✓
Pancréatite (inflammation du pancréas) : Douleur intense et prolongée dans la partie supérieure de l'abdomen et qui empire en position couchée, nausées, vomissements, fièvre	✓		
TRÈS RARE			
Syndrome sérotoninergique et syndrome malin des neuroleptiques : Agitation, confusion, bouffées de chaleur, secousses musculaires, tremblements, mouvements involontaires des yeux, transpiration abondante, hausse de la température corporelle (> 38 °C), rigidité musculaire			✓
Modification des sentiments, des pensées et du comportement : Colère, agressivité, anxiété, pensées qui incitent à se faire du mal (suicide) ou à en faire à autrui			✓
FRÉQUENCE INCONNUE			

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme/Effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et consultez un médecin immédiatement
	Dans les cas graves seulement	Dans tous les cas	
Problèmes cardiaques (prolongation de l'intervalle QT) : fréquence ou rythme cardiaque anormaux, palpitations, étourdissements, évanouissement		✓	
Rhabdomyolyse : Urines très foncées, couleur thé, sensibilité et faiblesse musculaires, douleur musculaire inexplicable		✓	
Hyperprolactinémie (taux de prolactine élevés dans le sang) : Augmentation du volume des seins et/ou écoulement laiteux du mamelon		✓	
Somnambulisme		✓	
Priapisme : Érection prolongée (plus de 4 heures) et douloureuse			✓

Si vous éprouvez un symptôme ou un effet secondaire qui ne figure pas dans cette liste ou qui devient gênant au point de vous empêcher de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Signalement des effets indésirables

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

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

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

Conservation

- Conservez les plaquettes dans la boîte d'origine, entre 15 °C et 30 °C, à l'abri de la lumière. Ne retirer qu'un seul comprimé à la fois au moment de l'utilisation.
- Conservez les flacons entre 15 °C et 25 °C, à l'abri de la lumière.
- Rangez TEVA-MIRTAZAPINE hors de la portée et de la vue des enfants.
- N'utilisez pas TEVA-MIRTAZAPINE après la date de péremption indiquée sur l'emballage.

Pour de plus amples renseignements au sujet de TEVA-MIRTAZAPINE :

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Consultez la monographie complète de ce produit, rédigée à l'intention des professionnels de la santé et comprenant les présents renseignements sur le médicament à l'intention des patients, en visitant le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>), celui du fabricant (www.tevacanada.com), en composant le 1-800-268-4127, poste 3 ou en écrivant à druginfo@tevacanada.com.

Ce dépliant a été rédigé par Teva Canada Limitée.

Dernière révision : 14 septembre 2023