

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

NORSET 15 mg, comprimé pelliculé

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

3. FORME PHARMACEUTIQUE

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Episodes dépressifs majeurs (c'est-à-dire caractérisés).

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

La posologie initiale doit être adaptée individuellement dans la fourchette des doses recommandées. Cette posologie sera éventuellement réévaluée après 2 à 4 semaines de traitement effectif. En l'absence de réponse après 2 à 4 semaines, arrêter le traitement.

Adultes : Le traitement devra débuter à 15 mg par jour. Il sera généralement nécessaire d'augmenter la posologie pour obtenir une réponse clinique optimale. La dose effective journalière est habituellement comprise entre 15 et 45 mg.

Sujets âgés : La dose recommandée est la même que chez l'adulte. Chez le sujet âgé, l'augmentation de la posologie pour obtenir une réponse clinique optimale exige une surveillance étroite. Le traitement sera instauré à la posologie la plus faible et l'augmentation des doses, si nécessaire, sera très progressive.

Enfants et adolescents de moins de 18 ans : La tolérance et l'efficacité de la mirtazapine n'ont pas été établies chez l'enfant. La mirtazapine est déconseillée chez l'enfant et l'adolescent de moins de 18 ans (cf. rubrique 4.4 Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi).

Insuffisant rénal ou hépatique : La posologie devra être diminuée en cas d'insuffisance rénale ou hépatique. La clairance de la mirtazapine est diminuée chez l'insuffisant rénal ou hépatique.

Mode d'administration

Avaler les comprimés sans les croquer au cours d'un repas, de préférence le repas du soir.

L'administration de la dose journalière de mirtazapine est possible en une seule prise (cf. rubrique 5.2 Propriétés pharmacocinétiques). Si nécessaire, la dose journalière pourra être administrée en deux prises, matin et soir.

Durée de traitement

Le traitement par antidépresseur est symptomatique.

Le traitement d'un épisode est de plusieurs mois (habituellement de l'ordre de 6 mois) afin de prévenir les risques de rechute de l'épisode dépressif.

L'arrêt du traitement sera progressif.

4.3 Contre-indications

Ce médicament NE DOIT JAMAIS ÊTRE utilisé dans les cas suivants :

- Hypersensibilité à la mirtazapine ou aux autres constituants du produit.

Ce médicament NE DOIT GÉNÉRALEMENT PAS ÊTRE utilisé dans les cas suivants :

- Association avec l'alcool (cf. rubrique 4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions).
- Allaitement.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi

Mises en garde

Des perturbations sanguines habituellement réversibles de la lignée blanche, telles que agranulocytoses, leucopénies et granulocytopenies ont été rapportées avec la mirtazapine (cf. rubrique 4.8 Effets indésirables).

L'apparition de symptômes tels que fièvre, angine, stomatite ou autres signes d'infection impose l'arrêt du traitement et la réalisation d'une numération-formule sanguine. Il appartient au prescripteur d'informer les patients de la possible survenue de ces symptômes et de l'importance de signaler leur apparition à leur médecin.

En cas d'ictère, le traitement sera arrêté.

Suicides/ idées suicidaires ou aggravation clinique

La dépression est associée à un risque accru d'idées suicidaires, d'auto agression et de suicide (comportement de type suicidaire). Ce risque persiste jusqu'à obtention d'une rémission significative. L'amélioration clinique pouvant ne pas survenir avant plusieurs semaines de traitement, les patients devront être surveillés étroitement jusqu'à obtention de cette amélioration. L'expérience clinique montre que le risque suicidaire peut augmenter en tout début de rétablissement.

Les patients ayant des antécédents de comportement de type suicidaire ou ceux exprimant des idées suicidaires significatives avant de débiter le traitement présentent un risque plus élevé de survenue d'idées suicidaires ou de comportements de type suicidaire, et doivent faire l'objet d'une surveillance étroite pendant le traitement. Une méta-analyse d'essais cliniques contrôlés versus placebo sur l'utilisation d'antidépresseurs chez l'adulte présentant des troubles psychiatriques a montré une augmentation du risque de comportement de type suicidaire chez les patients de moins de 25 ans traités par antidépresseurs par rapport à ceux recevant un placebo. Une surveillance étroite des patients, et en particulier de ceux à haut risque, devra accompagner le traitement médicamenteux, particulièrement au début du traitement et lors des changements de dose. Les patients (et leur entourage) devront être avertis de la nécessité de surveiller la survenue d'une aggravation clinique, l'apparition d'idées/comportements suicidaires et tout changement anormal du comportement et de prendre immédiatement un avis médical si ces symptômes survenaient.

Bien que les antidépresseurs n'entraînent pas de toxicomanies, l'arrêt brutal d'un traitement prolongé peut provoquer de rares cas de syndrome de sevrage avec des céphalées, malaises, nausées, anxiété, troubles du sommeil. Il est recommandé de réduire progressivement les doses et de surveiller tout particulièrement le patient durant cette période.

En raison de la présence de lactose, ce médicament est contre-indiqué en cas de galactosémie congénitale, de syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou de déficit en lactase.

Utilisation chez l'enfant et l'adolescent de moins de 18 ans

L'utilisation de NORSET est déconseillée chez les enfants et adolescents de moins de 18 ans. Des comportements de type suicidaire (tentatives de suicide et idées suicidaires) et de type hostile (principalement agressivité, comportement d'opposition et colère) ont été plus fréquemment observés au cours des études cliniques chez les enfants et adolescents traités par antidépresseurs par rapport à ceux traités par placebo. Si, en cas de nécessité clinique, la décision de traiter est néanmoins prise, le patient devra faire l'objet d'une surveillance attentive pour détecter l'apparition de symptômes suicidaires. De plus, on ne dispose d'aucune donnée de tolérance à long terme chez l'enfant et l'adolescent concernant la croissance, la maturation et le développement cognitif et comportemental.

Précautions particulières d'emploi

En cas de virage maniaque franc, le traitement par la mirtazapine sera interrompu et, le plus souvent, un neuroleptique sédatif prescrit.

Une aggravation des symptômes psychotiques peut s'observer en cas d'administration d'antidépresseurs aux patients atteints de schizophrénie ou d'autres psychoses ; la symptomatologie paranoïde peut être majorée.

L'absorption d'alcool est fortement déconseillée pendant la durée du traitement.

La mirtazapine doit être utilisée avec prudence :

- en cas d'insuffisance hépatique et/ou rénale, en raison du risque de surdosage ;
- chez les sujets atteints de certaines affections cardiovasculaires, à type de troubles de la conduction, d'angine de poitrine, d'infarctus du myocarde récent ou d'hypotension artérielle, chez qui les précautions habituelles s'imposent ;
- chez les patients épileptiques ou ayant des antécédents d'épilepsie. Il est prudent de renforcer la surveillance clinique et électrique, en raison de la possibilité d'abaissement du seuil épileptogène. La survenue de crises convulsives impose l'arrêt du traitement.

De très rares cas d'hyponatrémie ont été rapportés sous mirtazapine, particulièrement chez les patients âgés ou traités par diurétiques ou d'autres médicaments susceptibles d'entraîner cette anomalie électrolytique.

Comme pour d'autres antidépresseurs, la prudence s'impose également :

- chez le sujet âgé présentant :
 - une plus grande sensibilité à l'hypotension orthostatique et à la sédation,
 - une constipation chronique (risque d'iléus paralytique),
 - une éventuelle hypertrophie prostatique ;
- chez les sujets atteints de glaucome aigu à angle fermé ou d'augmentation de la pression intra-oculaire ;
- chez les diabétiques.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Association déconseillée

+ Alcool

Majoration par l'alcool de l'effet sédatif de ces substances. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines.

Eviter la prise de boissons alcoolisées et de médicaments contenant de l'alcool.

Association à prendre en compte

+ Autres dépresseurs du SNC :

Dérivés morphiniques (analgésiques, antitussifs et traitements de substitution) ; barbituriques ; benzodiazépines ; anxiolytiques autres que benzodiazépines : carbamates, captodiame, étifoxine ; hypnotiques ; neuroleptiques ; antihistaminiques H₁ sédatifs ; antihypertenseurs centraux ; baclofène ; thalidomide.

Majoration de la dépression centrale. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines.

4.6 Grossesse et allaitement

Grossesse

Le maintien d'un bon équilibre psychique maternel est souhaitable tout au long de la grossesse. Si une prise en charge médicamenteuse est nécessaire pour assurer cet équilibre, elle doit être instituée ou poursuivie à dose efficace tout au long de la grossesse et si possible en monothérapie.

Les données animales sont rassurantes mais les données cliniques sont encore insuffisantes. Compte tenu de ces données, il est préférable d'éviter d'utiliser la mirtazapine au cours de la grossesse quel qu'en soit le terme. S'il s'avère indispensable d'instaurer ou de maintenir un traitement par mirtazapine au cours de la grossesse, tenir compte, pour la surveillance du nouveau-né, du profil pharmacologique de la molécule.

Allaitement

Les études chez l'animal ont montré que la mirtazapine est excrétée en très faible quantité dans le lait, l'utilisation de la mirtazapine chez les femmes qui allaitent devra être évitée car on ne dispose d'aucune donnée humaine sur son passage dans le lait maternel.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

L'attention devra être attirée, notamment chez les conducteurs de véhicules et les utilisateurs de machines, sur les risques de somnolence, de troubles de la concentration et de la vigilance attachés à l'emploi de ce médicament.

4.8 Effets indésirables

Les effets indésirables les plus fréquemment observés au cours du traitement par la mirtazapine sont :

- une augmentation de l'appétit et une prise de poids,
- une somnolence survenant généralement pendant les premières semaines de traitement (une diminution de la posologie ne conduit généralement pas à une réduction de l'effet sédatif mais peut compromettre l'efficacité du traitement antidépresseur).

Plus rarement, des élévations des enzymes hépatiques ainsi qu'une atteinte hématologique habituellement réversible à type de leucopénie, agranulocytose, neutropénie, thrombopénie ont été rapportées (cf. rubrique 4.4 Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi).

Dans de rares cas, les effets suivants ont également été rapportés :

- hypotension orthostatique,
- accès maniaque,
- convulsions, tremblements, myoclonies,
- oedème avec prise de poids associée,
- exanthème,
- sécheresse de la bouche,
- arthralgies, myalgies.

De très rares cas d'hyponatrémie ont été rapportés (cf. rubrique 4.4. Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi).

De très exceptionnels cas de bradycardie ou de tachycardie ont été observés en tout début de traitement.

Des cas d'idées et de comportements suicidaires ont été rapportés durant le traitement par NORSET ou peu après son arrêt (cf. rubrique 4.4 Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi).

Certains des effets indésirables peuvent être aussi liés à la nature même de la maladie dépressive :

- levée de l'inhibition psychomotrice avec risque suicidaire ;
- inversion de l'humeur avec apparition d'épisodes maniaques ;
- réactivation d'un délire chez les psychotiques ;
- manifestations paroxystiques d'angoisse (pour les antidépresseurs psychostimulants).

4.9 Surdosage

La tolérance clinique du surdosage en mirtazapine n'a pas été établie. Les études toxicologiques ne montrent pas d'effet cardiotoxique cliniquement significatif après surdosage en mirtazapine. Les essais cliniques et les données de pharmacovigilance ont montré qu'aucun effet secondaire grave n'a été observé lors d'un surdosage en mirtazapine. Les symptômes de surdosage aigu sont limités à une sédation prolongée.

Conduite à tenir en cas de surdosage :

- pratiquer un lavage gastrique accompagné d'un traitement symptomatique approprié assurant le maintien des fonctions vitales.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

ANTIDEPRESSEURS/AUTRES ANTIDEPRESSEURS,
Code ATC : N06AX11
(N : Système Nerveux Central)

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

La mirtazapine est un antagoniste α_2 présynaptique d'action centrale qui augmente la neurotransmission noradrénergique et sérotoninergique centrale. La stimulation de la neurotransmission sérotoninergique est spécifiquement médiée par les récepteurs 5-HT₁, les récepteurs 5-HT₂ et 5-HT₃ étant bloqués par la mirtazapine. On pense que les deux énantiomères de la mirtazapine interviennent dans l'activité antidépressive, l'énantiomère S(+) en bloquant les récepteurs α_2 et 5-HT₂ et l'énantiomère R(-) en bloquant les récepteurs 5-HT₃.

Les propriétés sédatives de la mirtazapine seraient dues à son activité antagoniste des récepteurs H₁ de l'histamine. La mirtazapine a une activité anticholinergique très faible.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Après administration orale, la mirtazapine est rapidement absorbée (biodisponibilité \approx 50 %), le pic de concentration plasmatique étant atteint en 2 heures environ. La mirtazapine est liée à 85 % environ aux protéines plasmatiques. La demi-vie d'élimination moyenne est de 20 à 40 heures ; des demi-vies plus longues, pouvant atteindre 65 heures ont parfois été observées, tandis qu'on a mesuré des demi-vies plus brèves chez l'adulte jeune. L'état d'équilibre est

atteint en 3-4 jours, après quoi le produit ne s'accumule plus. La mirtazapine a une pharmacocinétique linéaire aux doses recommandées.

La prise d'aliments n'a pas d'influence sur la pharmacocinétique de la mirtazapine.

La mirtazapine subit un important métabolisme et est éliminée par voie rénale et fécale en quelques jours. Les principales voies de biotransformation sont la déméthylation et l'oxydation, suivies de la conjugaison. Les données in vitro à partir des microsomes hépatiques humains montrent que les enzymes CYP 2D6 et CYP 1A2 du cytochrome P450 sont impliqués dans la formation du métabolite 8-hydroxylé tandis que l'enzyme CYP 3A4 est considéré responsable de la formation des métabolites N-déméthylé et N-oxydé.

Le métabolite déméthylé est pharmacologiquement actif et semble avoir le même profil pharmacocinétique que la substance mère. Il n'y a pas de différence de paramètres pharmacocinétiques entre la mirtazapine racémique et son métabolite déméthylé, que le métabolisme soit important ou faible. Les profils plasmatiques des métabolites de chaque énantiomère sont qualitativement identiques chez les métaboliseurs lents ou rapides.

L'insuffisance rénale ou hépatique diminue la clairance de la mirtazapine.

5.3 Données de sécurité précliniques

Sans objet.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Incompatibilités

6.2 Durée de conservation

6.3 Précautions particulières de conservation

6.4 Nature et contenance du récipient

6.5 Mode d'emploi, instructions concernant la manipulation

7. PRESENTATION ET NUMERO D'IDENTIFICATION ADMINISTRATIVE

8. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I.

9. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

ORGANON S.A.

10 rue Godefroy
Immeuble Optima
92821 PUTEAUX Cedex

10. DATE D'APPROBATION/REVISION

ANNEXE III
ETIQUETAGE

DENOMINATION

NORSET 15 mg, comprimé pelliculé

COMPOSITION QUALITATIVE

COMPOSITION QUANTITATIVE

FORME PHARMACEUTIQUE

LISTE DES EXCIPIENTS AYANT UN EFFET NOTOIRE

Lactose.

INDICATIONS THERAPEUTIQUES

MODE ET VOIE D'ADMINISTRATION

Voie orale.

NE PAS LAISSER A LA PORTEE DES ENFANTS

MISES EN GARDE SPECIALES

Lire attentivement la notice avant utilisation.

PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES PRODUITS NON UTILISES OU DES DECHETS DERIVES DE CES PRODUITS

NOM ET ADRESSE DE L'EXPLOITANT

NOM ET ADRESSE DES FABRICANTS

MÉDICAMENT AUTORISE N°

CONDITION DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Liste I.

NUMÉRO DE LOT DE FABRICATION

DATE LIMITE D'UTILISATION

PICTOGRAMME DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR OU, EN L'ABSENCE D'EMBALLAGE EXTÉRIEUR, SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

Le pictogramme doit être conforme à l'arrêté du 18 juillet 2005 pris pour l'application de l'article R.5121-139 du code de la santé publique et relatif à l'apposition d'un pictogramme sur le conditionnement extérieur de certains médicaments et produits.