

## ANNEXE I

### RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

#### 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

NORSET 15 mg, comprimé pelliculé

#### 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Mirtazapine..... 15,00 mg

Pour un comprimé pelliculé

Excipients à effet notoire :

Chaque comprimé pelliculé de NORSET 15 mg contient 109 mg de lactose (monohydraté).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

#### 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

Ovale, biconvexe, jaune, rainuré avec la mention « Organon » d'un côté et un code de l'autre (TZ/3).

Le comprimé peut être divisé en deux demi-doses égales.

#### 4. DONNEES CLINIQUES

##### 4.1. Indications thérapeutiques

NORSET est indiqué chez les adultes dans le traitement des épisodes dépressifs majeurs.

##### 4.2. Posologie et mode d'administration

###### Posologie

###### Adultes

La dose journalière efficace est habituellement comprise entre 15 et 45 mg ; la dose de départ est de 15 ou 30 mg.

En général, les effets de la mirtazapine commencent à apparaître après 1 à 2 semaines de traitement. Un traitement à posologie adaptée devrait en théorie conduire à une réponse positive en 2 à 4 semaines. Si la réponse est insuffisante, la posologie pourra être augmentée jusqu'à la dose maximale. Si aucune réponse n'est constatée au cours des 2 à 4 semaines suivantes, le traitement devra être arrêté.

Les patients présentant une dépression doivent être traités pendant une période suffisante d'au moins 6 mois pour assurer la disparition complète des symptômes.

Il est recommandé d'arrêter le traitement par la mirtazapine progressivement afin d'éviter les symptômes de sevrage (voir rubrique 4.4).

###### Patients âgés

La dose recommandée est la même que chez l'adulte. Toute augmentation de posologie chez le sujet âgé impose une surveillance particulière pour obtenir une réponse clinique satisfaisante et bien tolérée.

###### Insuffisance rénale

La clairance de la mirtazapine peut être diminuée chez les patients atteints d'une insuffisance rénale modérée à sévère (clairance de la créatinine < 40 ml/min). Ceci est à prendre en compte lorsque NORSET est prescrit à cette catégorie de patients (voir rubrique 4.4).

###### Insuffisance hépatique

La clairance de la mirtazapine peut être diminuée chez les patients atteints d'insuffisance hépatique. Ceci doit être pris en compte lorsque NORSET est prescrit à cette catégorie de patients, en particulier chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère, qui n'ont pas fait l'objet d'études spécifiques (voir rubrique 4.4).

#### Population pédiatrique

NORSET ne devrait pas être utilisé chez l'enfant et l'adolescent de moins de 18 ans car son efficacité n'a pas été démontrée au cours des deux études cliniques à court terme (voir rubrique 5.1) et pour des raisons de sécurité d'emploi (voir rubriques 4.4, 4.8 et 5.1).

#### Mode d'administration

La demi-vie d'élimination de la mirtazapine étant de 20 à 40 heures, NORSET peut être administré en une prise quotidienne unique. Il doit être pris de préférence en une prise unique le soir au coucher. NORSET peut également être administré en deux prises (une le matin et une au coucher, la dose la plus importante devant être prise au coucher).

Le comprimé doit être pris par voie orale, avec du liquide, et être avalé sans être mâché.

### **4.3. Contre-indications**

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

Association de la mirtazapine et d'inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO) (voir rubrique 4.5).

### **4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

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

L'utilisation de NORSET est déconseillée chez les enfants et les 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 les 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.

#### Suicide/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 l'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 d'idées suicidaires ou de comportement de risque 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 le 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 de comportements suicidaires et tout changement anormal du comportement et de prendre immédiatement un avis médical si ces symptômes survenaient.

Au vu du risque suicidaire, notamment en début de traitement, seulement un nombre limité de comprimés pelliculés de NORSET devra être donné au patient.

#### Aplasia médullaire

Des cas d'aplasie médullaire, en général granulocytopenie ou agranulocytose, ont été rapportés au cours d'un traitement par NORSET. De rares cas d'agranulocytose réversibles ont été rapportés au cours d'études cliniques avec NORSET. Depuis la commercialisation de NORSET, de très rares cas d'agranulocytose ont été

rapportés, le plus souvent réversibles, mais parfois d'évolution fatale. Les cas ayant entraîné le décès concernaient principalement des patients âgés de plus de 65 ans. Le médecin doit être attentif à l'apparition de symptômes tels que fièvre, maux de gorge, stomatite ou autres signes d'infection ; si de tels symptômes survenaient, le traitement sera arrêté et une numération-formule sanguine sera effectuée.

### **Ictère**

Le traitement devra être arrêté en cas d'apparition d'un ictère.

### **Cas nécessitant une surveillance**

Une adaptation posologique soigneuse ainsi qu'une surveillance étroite et régulière sont nécessaires chez les patients présentant :

- Une épilepsie ou un syndrome cérébral organique : bien que l'expérience clinique montre que les crises épileptiques sont rares au cours d'un traitement par la mirtazapine, NORSET doit être, comme les autres antidépresseurs, introduit avec prudence chez les patients présentant des antécédents de convulsions. Le traitement devra être arrêté chez tout patient développant des crises épileptiques, ou présentant une augmentation de la fréquence des crises.
- Une insuffisance hépatique: après administration d'une dose orale unique de 15 mg de mirtazapine, la clairance de la mirtazapine a diminué d'environ 35 % chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée, comparativement aux sujets dont la fonction hépatique était normale. La concentration plasmatique moyenne de mirtazapine a augmenté d'environ 55 %.
- Une insuffisance rénale: après administration d'une dose orale unique de 15 mg de mirtazapine chez des patients atteints d'insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine < 40 ml/min) et sévère (clairance de la créatinine ≤ 10 ml/min), la clairance de la mirtazapine a diminué respectivement d'environ 30 % et 50 %, comparativement aux sujets sains. Les concentrations plasmatiques moyennes de mirtazapine ont respectivement augmenté d'environ 55 % et 115 %. Aucune différence significative n'est apparue entre les patients atteints d'insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine < 80 ml/min) et le groupe témoin.
- Une pathologie cardiaque, comme des troubles de la conduction, une angine de poitrine ou un infarctus du myocarde récent : les précautions habituelles doivent être prises et les traitements concomitants administrés avec prudence.
- Une pression artérielle basse.
- Un diabète : chez les patients diabétiques, les antidépresseurs peuvent altérer l'équilibre glycémique. Une adaptation de la posologie d'insuline et/ou d'hypoglycémiant oral peut s'avérer nécessaire et une surveillance étroite est recommandée.

Comme avec les autres antidépresseurs, les situations suivantes doivent être prises en compte :

- Une aggravation des symptômes psychotiques peut survenir en cas d'administration d'antidépresseurs à des patients atteints de schizophrénie ou d'autres troubles psychotiques ; les pensées paranoïdes peuvent être majorées.
- En cas de traitement de la phase dépressive d'un trouble bipolaire, un passage à une phase maniaque est possible. Les patients ayant des antécédents de manie/hypomanie doivent être étroitement surveillés. La mirtazapine doit être arrêtée chez tout patient entrant dans une phase maniaque.
- Bien que NORSET n'entraîne pas de dépendance, l'expérience depuis la commercialisation montre que l'arrêt brutal d'un traitement prolongé peut parfois entraîner des symptômes de sevrage. La plupart des réactions de sevrage sont modérées et spontanément réversibles. Parmi les divers symptômes de sevrage rapportés, les plus fréquents sont : sensations vertigineuses, agitation, anxiété, céphalées et nausées. Bien que ces symptômes aient été rapportés comme étant des symptômes de sevrage, il est à noter qu'ils peuvent être dus à la pathologie sous-jacente. Comme précisé en rubrique 4.2, il est recommandé d'arrêter progressivement le traitement par la mirtazapine.
- Des précautions doivent être prises chez les patients présentant des troubles de la miction tels qu'une hypertrophie prostatique et chez les patients présentant un glaucome aigu à angle fermé ou une augmentation de la pression intraoculaire (bien qu'il y ait peu de risque avec NORSET du fait de sa très faible activité anticholinergique).
- Akathisie/agitation psychomotrice : L'utilisation d'antidépresseurs a été associée avec le développement d'une akathisie, caractérisée par une agitation jugée désagréable ou pénible et un besoin de bouger souvent accompagné d'une incapacité à rester assis ou debout sans bouger. Ces symptômes apparaissent le plus souvent au cours des premières semaines de traitement. Une augmentation de dose peut être préjudiciable chez les patients développant ces symptômes.

### **Hyponatrémie**

Une hyponatrémie, probablement due à une sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique (SIADH), a été très rarement rapportée avec la mirtazapine. Des précautions doivent être prises chez les patients à risque

comme les sujets âgés ou les patients déjà traités par des médicaments connus pour provoquer une hyponatrémie.

### **Syndrome sérotoninergique**

Interaction avec des substances à activité sérotoninergique : un syndrome sérotoninergique peut survenir lorsque des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) sont administrés en association avec d'autres médicaments sérotoninergiques (voir rubrique 4.5). Les symptômes du syndrome sérotoninergique peuvent être à type de : hyperthermie, rigidité, myoclonies, instabilité du système nerveux autonome, avec possibilité de fluctuations rapides des constantes vitales, modifications de l'état mental incluant confusion, irritabilité et agitation extrême allant jusqu'au délire et au coma. Une prudence particulière et une surveillance clinique plus étroite est requise lorsque ces substances actives sont associées à la mirtazapine. Si des événements de ce type se produisent, le traitement par la mirtazapine devra être interrompu et un traitement symptomatique initié. D'après l'expérience depuis la commercialisation, la survenue d'un syndrome sérotoninergique est très rare chez les patients traités par NORSET seul (voir rubrique 4.8).

### **Sujets âgés**

Les sujets âgés sont souvent plus sensibles, en particulier en ce qui concerne les effets indésirables des antidépresseurs. Au cours des études cliniques avec NORSET, les effets indésirables n'ont pas été rapportés plus fréquemment chez les sujets âgés que dans les autres groupes d'âge.

### **Lactose**

Ce médicament contient du lactose. Les patients présentant une intolérance héréditaire rare au galactose, un déficit en lactase ou une malabsorption du glucose et du galactose ne doivent pas prendre ce médicament.

## **4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions**

### **Interactions pharmacodynamiques**

- La mirtazapine ne doit pas être administrée en association avec des IMAO, ni dans les deux semaines qui suivent l'arrêt d'un traitement par IMAO. Inversement, il faut attendre environ deux semaines entre l'arrêt d'un traitement par mirtazapine et le début d'un traitement par IMAO (voir rubrique 4.3). De plus, comme avec les ISRS, l'administration concomitante d'autres substances sérotoninergiques (L-tryptophane, triptans, tramadol, linézolide, ISRS, venlafaxine, lithium et préparations à base de millerpertuis – *Hypericum perforatum*) peut entraîner l'apparition d'effets liés à la sérotonine (syndrome sérotoninergique : voir rubrique 4.4). La prudence est recommandée et une surveillance clinique plus étroite est nécessaire quand ces substances sont associées à la mirtazapine.
- La mirtazapine peut augmenter les propriétés sédatives des benzodiazépines et des autres sédatifs (notamment la plupart des antipsychotiques, les antihistaminiques H1 et les opiacés). La prudence s'impose lorsque ces médicaments sont prescrits conjointement à la mirtazapine.
- La mirtazapine peut augmenter les effets dépressifs du SNC de l'alcool. Il faut donc conseiller aux patients d'éviter la prise de boissons alcoolisées pendant le traitement par mirtazapine.
- La mirtazapine administrée à raison de 30 mg par jour a entraîné une augmentation faible mais statistiquement significative du rapport international normalisé (INR) chez les patients traités par la warfarine. Etant donné qu'avec des doses plus élevées de mirtazapine un effet plus prononcé ne peut pas être exclu, il est recommandé de surveiller l'INR en cas de traitement concomitant par la warfarine et la mirtazapine.

### **Interactions pharmacocinétiques**

- La carbamazépine et la phénytoïne, inducteurs du CYP3A4, ont entraîné un quasi-doublement de la clairance de la mirtazapine, ainsi qu'une diminution des concentrations plasmatiques moyennes de mirtazapine de respectivement 60 % et 45 %. Quand la carbamazépine ou tout autre inducteur du métabolisme hépatique (comme la rifampicine) est ajouté au traitement par la mirtazapine, il peut être nécessaire d'augmenter la dose de mirtazapine. Si le traitement par un tel médicament est arrêté, il peut s'avérer nécessaire de diminuer la dose de mirtazapine.
- La co-administration de kétoconazole, inhibiteur puissant du CYP3A4, a entraîné une augmentation du pic de concentration plasmatique et de l'AUC de la mirtazapine de respectivement environ 40 % et 50 %.
- Lorsque la cimétidine (faible inhibiteur du CYP1A2, CYP2D6 et CYP3A4) est administrée avec la mirtazapine, les concentrations plasmatiques moyennes de mirtazapine peuvent être augmentées de plus de 50 %. Des précautions doivent être prises et on peut être amené à réduire la dose lors de l'administration concomitante de mirtazapine avec les inhibiteurs puissants du CYP3A4, les inhibiteurs de protéase du VIH, les antifongiques azolés, l'érythromycine, la cimétidine ou la néfazodone.

- Les études d'interactions n'ont mis en évidence aucun effet pharmacocinétique pertinent sur les traitements associant la mirtazapine à la paroxétine, l'amitriptyline, la rispéridone ou le lithium.

### **Population pédiatrique**

Les études d'interaction n'ont été réalisées que chez l'adulte.

## **4.6. Grossesse et allaitement**

### **Grossesse**

Les données limitées concernant l'utilisation de la mirtazapine chez la femme enceinte ne montrent pas d'augmentation du risque de malformations congénitales. Des études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène cliniquement significatif, cependant une toxicité sur le développement a été observée (voir rubrique 5.3).

Des données épidémiologiques suggèrent que l'utilisation d'ISRS pendant la grossesse, en particulier en fin de grossesse, pourrait augmenter le risque d'hypertension artérielle pulmonaire persistante (HTAP) du nouveau-né. Bien qu'aucune étude n'ait étudié l'existence d'une association entre HTAP et traitement par mirtazapine, ce risque potentiel ne peut être exclu, compte tenu du mécanisme d'action impliqué (augmentation des concentrations de sérotonine).

NORSET doit être prescrit avec prudence chez la femme enceinte. Si NORSET est utilisé jusqu'à la naissance ou peu avant, une surveillance post-natale du nouveau-né est recommandée afin de rechercher de possibles réactions de sevrage.

### **Allaitement**

Les études chez l'animal et des données limitées chez l'homme ont montré que la mirtazapine n'était excrétée dans le lait maternel qu'en très faibles quantités. La décision de poursuivre ou non l'allaitement ou le traitement par NORSET doit être prise en tenant compte, d'une part du bénéfice de l'allaitement maternel pour l'enfant, et d'autre part du bénéfice du traitement par NORSET pour la mère.

### **Fertilité**

Des études non cliniques de toxicité sur la reproduction menées chez l'animal n'ont pas montré d'effet sur la fertilité.

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

NORSET a une influence mineure ou modérée sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. NORSET peut altérer la concentration et la vigilance (en particulier en début de traitement). Les patients devront, le cas échéant, systématiquement éviter d'effectuer des tâches potentiellement dangereuses qui nécessitent de la vigilance et une bonne concentration, comme conduire un véhicule motorisé ou utiliser une machine.

## **4.8. Effets indésirables**

Les patients dépressifs présentent un certain nombre de symptômes associés à la pathologie elle-même. Par conséquent, il est parfois difficile de distinguer les symptômes qui résultent de la maladie elle-même de ceux causés par le traitement par NORSET.

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés, survenant chez plus de 5 % des patients traités par NORSET au cours d'études randomisées versus placebo (voir ci-dessous) sont une somnolence, une sédation, une sécheresse buccale, une prise de poids, une augmentation de l'appétit, un étourdissement et une fatigue.

Tous les essais randomisés versus placebo menés chez des patients (y compris dans des indications autres que l'épisode dépressif majeur) ont évalué les effets indésirables de NORSET. La méta-analyse a étudié 20 essais portant sur une durée prévue de traitement allant jusqu'à 12 semaines et incluant 1 501 patients (134 années-patients) recevant des doses de mirtazapine allant jusqu'à 60 mg, et 850 patients (79 années-patients) recevant un placebo. Les phases d'extension de ces essais ont été exclues de l'analyse afin d'assurer la comparabilité avec le traitement par placebo.

Le tableau 1 présente l'incidence par catégorie des effets indésirables survenus dans les essais cliniques avec une fréquence statistiquement significativement plus élevée sous NORSET que sous placebo, ainsi que les effets indésirables spontanément rapportés. Les fréquences des effets indésirables spontanément rapportés se fondent sur le taux de signalement de ces événements au cours des essais cliniques. La fréquence des effets

indésirables spontanément rapportés pour lesquels aucun cas n'a été observé sous mirtazapine au cours des essais cliniques randomisés versus placebo, a été classée comme « indéterminée ».

**Tableau 1. Effets indésirables de NORSET**

Classe anatomique et fonctionnelle	Très fréquent (≥1/10)	Fréquent (≥1/100, <1/10)	Peu fréquent (≥1/1000, <1/100)	Rare (≥1/10000, <1/1000)	Fréquence indéterminée (ne peut pas être estimée à partir des données disponibles)
<b>Affections hématologiques et du système lymphatique</b>					<ul style="list-style-type: none"> <li>Aplasie médullaire (granulocytopenie, agranulocytose, anémie arégénérative, thrombocytopénie)</li> <li>Eosinophilie</li> </ul>
<b>Affections endocriniennes</b>					<ul style="list-style-type: none"> <li>Sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique</li> </ul>
<b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Augmentation de l'appétit<sup>1</sup></li> <li>Prise de poids<sup>1</sup></li> </ul>				<ul style="list-style-type: none"> <li>Hyponatrémie</li> </ul>
<b>Affections psychiatriques</b>		<ul style="list-style-type: none"> <li>Rêves anormaux</li> <li>Confusion</li> <li>Anxiété<sup>2, 5</sup></li> <li>Insomnie<sup>3, 5</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Cauchemars<sup>2</sup></li> <li>Accès maniaques</li> <li>Agitation<sup>2</sup></li> <li>Hallucinations</li> <li>Agitation psychomotrice (dont akathisie, hyperkinésie)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Agressivité</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Idées suicidaires<sup>6</sup></li> <li>Comportement suicidaire<sup>6</sup></li> </ul>
<b>Affections du système nerveux</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Somnolence<sup>1, 4</sup></li> <li>Sédation<sup>1, 4</sup></li> <li>Céphalée<sup>2</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Léthargie<sup>1</sup></li> <li>Sensations vertigineuses</li> <li>Tremblements</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Paresthésies<sup>2</sup></li> <li>Syndrome des jambes sans repos</li> <li>Syncope</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Myoclonies</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Convulsions (crises)</li> <li>Syndrome sérotoninergique</li> <li>Paresthésies orales</li> <li>Dysarthrie</li> </ul>
<b>Affections vasculaires</b>		<ul style="list-style-type: none"> <li>Hypotension orthostatique</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Hypotension<sup>2</sup></li> </ul>		
<b>Affections gastro-intestinales</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Sécheresse de la bouche</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Nausées<sup>3</sup></li> <li>Diarrhée<sup>2</sup></li> <li>Vomissements<sup>2</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Hypoesthésie orale</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>Œdème de la sphère buccale</li> <li>Augmentation de la salivation</li> </ul>

Classe anatomique et fonctionnelle	Très fréquent (≥1/10)	Fréquent (≥1/100, <1/10)	Peu fréquent (≥1/1000, <1/100)	Rare (≥1/10000, <1/1000)	Fréquence indéterminée (ne peut pas être estimée à partir des données disponibles)
<b>Affections (ou troubles) hépatobiliaires</b>				<ul style="list-style-type: none"> <li>• Elévation des transaminases sériques</li> </ul>	
<b>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</b>		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Exanthème<sup>2</sup></li> </ul>			<ul style="list-style-type: none"> <li>• Syndrome de Stevens-Johnson</li> <li>• Dermate bulleuse</li> <li>• Erythème polymorphe</li> <li>• Syndrome de Lyell</li> </ul>
<b>Affections musculo-squelettiques et systémiques</b>		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Arthralgies</li> <li>• Myalgies</li> <li>• Rachialgies<sup>1</sup></li> </ul>			
<b>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</b>		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Œdème périphérique</li> <li>• Fatigue</li> </ul>			<ul style="list-style-type: none"> <li>• Somnambulisme</li> <li>• Œdème généralisé</li> <li>• Œdème localisé</li> </ul>

<sup>1</sup> Au cours des essais cliniques, ces événements sont survenus avec une fréquence statistiquement significativement plus élevée au cours du traitement par NORSET qu'avec le placebo.

<sup>2</sup> Au cours des essais cliniques, ces événements sont survenus plus fréquemment pendant le traitement par le placebo qu'avec NORSET, mais sans différence statistiquement significative.

<sup>3</sup> Au cours des essais cliniques, ces événements sont survenus avec une fréquence statistiquement significativement plus élevée au cours du traitement par le placebo qu'avec NORSET.

<sup>4</sup> N.B. une diminution de dose n'entraîne généralement pas une réduction de la somnolence/sédation, mais peut compromettre l'efficacité antidépressive.

<sup>5</sup> Au cours d'un traitement par antidépresseur en général, une anxiété et une insomnie (qui peuvent être des symptômes de la dépression) peuvent apparaître ou s'aggraver. Cela a par ailleurs été rapporté au cours d'un traitement par mirtazapine.

<sup>6</sup> Des cas d'idées et de comportements suicidaires ont été rapportés pendant un traitement par la mirtazapine, ou peu après son arrêt (voir rubrique 4.4).

Les analyses de laboratoire effectuées au cours des essais cliniques ont montré des élévations transitoires des transaminases et des gamma-glutamyl-transférases (cependant, aucune augmentation de fréquence statistiquement significative des effets indésirables associés n'a été rapportée sous NORSET comparativement au placebo).

### **Population pédiatrique**

Les effets indésirables suivants ont été fréquemment observés au cours des études cliniques chez l'enfant : prise de poids, urticaire et hypertriglycéridémie (voir également la rubrique 5.1).

### **Déclaration des effets indésirables suspectés**

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de Santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. [www.ansm.sante.fr](http://www.ansm.sante.fr).

## 4.9. Surdosage

L'expérience actuelle sur le surdosage avec NORSET seul indique que les symptômes sont en général légers. Une dépression du système nerveux central, avec désorientation et sédation prolongée, a été rapportée, ainsi qu'une tachycardie et une hyper ou hypotension légère. Cependant, une issue plus sévère (y compris fatale) est possible, à des doses nettement supérieures aux doses thérapeutiques, en particulier en cas de polyintoxication.

En cas de surdosage, un traitement symptomatique approprié et un traitement assurant le maintien des fonctions vitales devront être instaurés. L'utilisation de charbon activé ou un lavage gastrique doivent également être envisagés.

### Population pédiatrique

Des mesures appropriées telles que décrites chez l'adulte doivent être entreprises en cas de surdosage chez l'enfant.

## 5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

### 5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : **autres antidépresseurs**, code ATC : **N06AX11**

#### Mécanisme d'action/Effets pharmacodynamiques

La mirtazapine est un antagoniste  $\alpha_2$  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-HT<sub>1</sub>, les récepteurs 5-HT<sub>2</sub> et 5-HT<sub>3</sub> étant bloqués par la mirtazapine. Les deux énantiomères de la mirtazapine semblent intervenir dans l'activité antidépressive, l'énantiomère S (+) en bloquant les récepteurs  $\alpha_2$  et 5-HT<sub>2</sub> et l'énantiomère R (-) en bloquant les récepteurs 5-HT<sub>3</sub>.

#### Efficacité et sécurité clinique

L'activité antagoniste de la mirtazapine sur les récepteurs H<sub>1</sub> de l'histamine est associée à ses propriétés sédatives. La mirtazapine n'a pratiquement aucune activité anticholinergique et, aux doses thérapeutiques, a seulement des effets limités (par exemple hypotension orthostatique) sur le système cardiovasculaire.

#### Population pédiatrique

Deux études randomisées, en double aveugle, contrôlées versus placebo chez des enfants âgés de 7 à 18 ans présentant un trouble dépressif majeur (n=259) prenant une dose variable pendant les 4 premières semaines (15-45 mg de mirtazapine) suivie d'une dose fixe (15, 30 ou 45 mg de mirtazapine) pendant 4 autres semaines n'ont pas pu démontrer de différence significative entre la mirtazapine et le placebo sur le critère de jugement principal ni sur aucun des critères de jugement secondaires. Une prise de poids significative ( $\geq 7\%$ ) a été observée chez 48,8% des patients traités par NORSET contre 5,7% dans le bras placebo. Une urticaire (11,8% vs 6,8%) et une hypertriglycéridémie (2,9% vs 0%) ont également été observées fréquemment.

### 5.2. Propriétés pharmacocinétiques

#### Absorption

Après administration orale de NORSET, la mirtazapine, substance active, est rapidement et bien absorbée (biodisponibilité  $\approx 50\%$ ), le pic de concentration plasmatique étant atteint en deux heures environ. La prise de nourriture n'a pas d'influence sur la pharmacocinétique de la mirtazapine.

#### Distribution

La liaison de la mirtazapine aux protéines plasmatiques est d'environ 85 %.

#### Biotransformation

Les principales voies de biotransformation sont la déméthylation et l'oxydation, suivies de la conjugaison. Les données in vitro provenant de l'étude des microsomes hépatiques humains montrent que les enzymes CYP2D6 et CYP1A2 du cytochrome P450 sont impliqués dans la formation du métabolite 8-hydroxylé, tandis que le CYP3A4 est considéré comme 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.

### **Elimination**

La mirtazapine est largement métabolisée et éliminée dans les urines et les fèces en quelques jours.

La demi-vie d'élimination moyenne est comprise entre 20 et 40 heures ; des demi-vies plus longues, pouvant atteindre 65 heures, ont parfois été observées et des demi-vies plus brèves ont été constatées chez des hommes jeunes. La demi-vie d'élimination est suffisante pour justifier une prise quotidienne unique. L'état d'équilibre est atteint en 3 à 4 jours, après lesquels le produit ne s'accumule plus.

### **Linéarité/Non linéarité**

La mirtazapine présente une pharmacocinétique linéaire dans la fourchette des doses recommandées.

### **Populations particulières**

La clairance de la mirtazapine peut être diminuée par une insuffisance rénale ou hépatique.

## **5.3. Données de sécurité préclinique**

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, génotoxicité, cancérogénèse, et des fonctions de la reproduction et du développement, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Dans des études de toxicité de la reproduction chez le rat et le lapin, aucun effet tératogène n'a été observé. Avec une exposition systémique correspondant à deux fois l'exposition humaine thérapeutique maximale, on a constaté une augmentation des pertes post-implantatoires, une diminution du poids de naissance des petits et une réduction de la survie des petits pendant les trois premiers jours de lactation chez le rat.

La mirtazapine ne s'est pas révélée génotoxique au cours d'une série de tests de mutation génique et de modifications chromosomiques et de l'ADN. Les tumeurs thyroïdiennes observées dans une étude de carcinogénicité chez le rat et les néoplasmes hépatocellulaires observés dans une étude de carcinogénicité chez la souris, sont considérés comme des réponses non génotoxiques, propres à l'espèce et associés à un traitement à long terme par de fortes doses d'inducteurs des enzymes hépatiques.

## **6. DONNEES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1. Liste des excipients**

#### Comprimé nu :

amidon de maïs,  
hydroxypropylcellulose,  
stéarate de magnésium,  
silice colloïdale anhydre,  
lactose monohydraté

#### Pelliculage :

hypromellose,  
macrogol 8000,  
dioxyde de titane (E171),  
oxyde de fer jaune (E172)

### **6.2. Incompatibilités**

Sans objet.

### **6.3. Durée de conservation**

3 ans.

#### **6.4. Précautions particulières de conservation**

A conserver à une température ne dépassant pas 30 °C. A conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de la lumière et de l'humidité.

#### **6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur**

Les comprimés pelliculés de NORSET sont conditionnés dans des plaquettes thermoformées faites d'un film de chlorure de polyvinyle opaque et d'un feuillet d'aluminium comprenant un revêtement thermo-soudé du côté en contact avec les comprimés pelliculés.

Des plaquettes thermoformées contenant 10 comprimés pelliculés sont disponibles.

Les présentations suivantes sont disponibles pour les comprimés pelliculés à 15 mg en plaquettes thermoformées : 30 (3x10), 60 (6x10), 90 (9x10).

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

#### **6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation**

Pas d'exigences particulières.

### **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

#### **MSD FRANCE**

34, AVENUE LEONARD DE VINCI  
92400 COURBEVOIE

### **8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

- 344 541-2 : 30 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/Aluminium)
- 344 542-9 : 60 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/Aluminium)
- 344 543-5 : 90 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/Aluminium)

### **9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION**

[à compléter par le titulaire]

### **10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE**

[à compléter par le titulaire]

### **11. DOSIMETRIE**

Sans objet.

### **12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES**

Sans objet.

---

## **CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

Liste I.

## ANNEXE IIIA

### ETIQUETAGE

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR ET SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE**

#### **NATURE/TYPE Emballage extérieur ou Conditionnement primaire**

Etui extérieur

#### **1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

**NORSET 15 mg, comprimé pelliculé**

**Mirtazapine**

#### **2. COMPOSITION EN SUBSTANCES ACTIVES**

Mirtazapine..... 15,00 mg

Pour un comprimé pelliculé

#### **3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Excipient à effet notoire : lactose

Voir la notice pour plus d'information.

#### **4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Comprimé pelliculé

Boîte de 30, 60 ou 90.

#### **5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Voie orale.

Lire la notice avant utilisation.

#### **6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE LA PORTEE ET DE LA VUE DES ENFANTS**

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

#### **7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE**

Sans objet.

#### **8. DATE DE PEREMPTION**

EXP {MM/AAAA}

#### **9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION**

A conserver à une température ne dépassant pas 30 °C.

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de la lumière et de l'humidité.

**10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

Sans objet.

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

**Titulaire**

**MSD FRANCE**  
34, AVENUE LEONARD DE VINCI  
92400 COURBEVOIE

**Exploitant**

**MSD FRANCE**  
34, AVENUE LEONARD DE VINCI  
92400 COURBEVOIE

**Fabricant**

Sans objet.

**12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Médicament autorisé N° :

**13. NUMERO DE LOT**

Lot {numéro}

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

Liste I.

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

Sans objet.

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Conformément à la réglementation en vigueur.

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

Le pictogramme doit être conforme à l'arrêté du 8 août 2008 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.

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES THERMOFORMEES OU LES FILMS THERMOUSOUEDES**

**NATURE/TYPE Plaquettes / Films**

Plaquettes thermoformées (PVC/Aluminium)

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

Norset 15 mg, comprimé pelliculé

Mirtazapine

**2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Titulaire

MSD FRANCE

Exploitant

Sans objet.

**3. DATE DE PEREMPTION**

EXP {MM/AAAA}

**4. NUMERO DE LOT**

Lot {numéro}

**5. AUTRES**

Sans objet.

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES**

**NATURE/TYPE Petits conditionnements primaires**

Sans objet.

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Sans objet.

**2. MODE D'ADMINISTRATION**

Sans objet.

**3. DATE DE PEREMPTION**

Sans objet.

**4. NUMERO DE LOT**

Sans objet.

**5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITE**

Sans objet.

**6. AUTRES**

Sans objet.

## ANNEXE IIIB

### NOTICE : INFORMATION DE L'UTILISATEUR

#### Dénomination du médicament

**NORSET 15 mg, comprimé pelliculé**  
**Mirtazapine**

#### Encadré

**Veillez lire attentivement l'intégralité de cette notice avant de prendre ce médicament.**

- Gardez cette notice, vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez toute autre question, si vous avez un doute, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez jamais à quelqu'un d'autre, même en cas de symptômes identiques, cela pourrait lui être nocif.
- Si l'un des effets indésirables devient grave ou si vous remarquez un effet indésirable non mentionné dans cette notice, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien.

#### Sommaire notice

##### Dans cette notice :

1. Qu'est-ce que NORSET 15 mg, comprimé pelliculé et dans quels cas est-il utilisé ?
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre NORSET 15 mg, comprimé pelliculé ?
3. Comment prendre NORSET 15 mg, comprimé pelliculé ?
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver NORSET 15 mg, comprimé pelliculé ?
6. Informations supplémentaires.

#### **1. QU'EST-CE QUE NORSET 15 mg, comprimé pelliculé ET DANS QUELS CAS EST-IL UTILISÉ ?**

##### Classe pharmacothérapeutique

NORSET fait partie d'un groupe de médicaments appelés **antidépresseurs**.

##### Indications thérapeutiques

NORSET est utilisé pour traiter la maladie dépressive chez l'adulte.

NORSET doit être pris pendant 1 à 2 semaines avant d'agir. Après 2 à 4 semaines, vous pourrez commencer à vous sentir mieux. Vous devez vous adresser à votre médecin si vous ne ressentez aucune amélioration ou si vous vous sentez moins bien après 2 à 4 semaines. Vous trouverez plus d'informations dans la rubrique 3 "Quand pouvez-vous espérer commencer à vous sentir mieux ?".

#### **2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS A CONNAITRE AVANT DE PRENDRE NORSET 15 mg, comprimé pelliculé ?**

##### Liste des informations nécessaires avant la prise du médicament

Sans objet.

##### Contre-indications

**Ne prenez jamais NORSET 15 mg, comprimé pelliculé dans les cas suivants :**

- si vous êtes allergique à la mirtazapine ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6). Dans ce cas, vous devez contacter votre médecin dès que possible avant de prendre NORSET ;
- si vous prenez ou avez récemment pris (au cours des deux semaines précédentes) des médicaments appelés inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO).

## Avertissements et précautions

Adressez- vous à votre médecin ou pharmacien avant de prendre NORSET 15 mg, comprimé pelliculé.

### *Précautions d'emploi ; mises en garde spéciales*

#### **Faites attention avec NORSET 15 mg, comprimé pelliculé :**

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

NORSET ne doit habituellement pas être utilisé chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans car son efficacité n'a pas été démontrée. Il est également important de savoir que les patients de moins de 18 ans présentent un risque accru d'effets indésirables tels que tentatives de suicide, pensées suicidaires et comportement hostile (principalement agressivité, comportement d'opposition et colère) lorsqu'ils sont traités par cette classe de médicaments. Néanmoins, il est possible que votre médecin décide de prescrire NORSET à des patients de moins de 18 ans, si il/elle décide que c'est dans l'intérêt du patient. Si votre médecin a prescrit NORSET à un patient de moins de 18 ans et que vous désirez en discuter, adressez-vous à lui. Vous devez informer votre médecin si l'un des symptômes énumérés ci-dessus apparaît ou s'aggrave lors de la prise de NORSET par un patient de moins de 18 ans. Vous devez également savoir que la sécurité à long terme concernant la croissance, la maturation et le développement cognitif et comportemental de NORSET n'a pas encore été établie dans cette tranche d'âge. De plus, une prise de poids significative a été observée plus souvent que chez l'adulte dans cette tranche d'âge en cas de traitement par NORSET.

##### **Idées suicidaires et aggravation de votre dépression**

Si vous souffrez de dépression, vous pouvez parfois avoir des idées de vous faire mal vous-même ou de vous tuer. Ces manifestations peuvent être majorées au début d'un traitement par antidépresseur, car ce type de médicament n'agit pas tout de suite mais seulement après 2 semaines ou plus de traitement.

Vous êtes plus susceptible de présenter ce type de manifestations dans les cas suivants :

- si vous avez déjà eu des idées suicidaires ou d'auto-agression dans le passé ;
- si vous êtes un jeune adulte. Les études cliniques ont montré que le risque de comportement suicidaire était accru chez les adultes de moins de 25 ans présentant une maladie psychiatrique et traités par antidépresseur.
- Si vous avez des idées de vous faire mal vous-même ou de vous tuer, contactez immédiatement votre médecin ou allez directement à l'hôpital.

**Vous pouvez vous faire aider par un ami ou un parent en lui expliquant que vous êtes dépressif et en lui demandant de lire cette notice.** Vous pouvez lui demander de vous signaler s'il pense que votre dépression s'aggrave, ou s'il s'inquiète d'un changement dans votre comportement.

#### **Faites également particulièrement attention avec NORSET :**

- Si vous avez actuellement ou avez déjà présenté l'une des affections suivantes :
  - **Convulsions** (épilepsie). Si vous développez des crises convulsives ou que leur fréquence augmente, arrêtez de prendre NORSET et contactez immédiatement votre médecin.
  - **Affections hépatiques**, y compris une jaunisse. Si une jaunisse apparaît, arrêtez de prendre NORSET et contactez immédiatement votre médecin.
  - **Maladie du rein.**
  - **Maladie du cœur ou tension artérielle basse.**
  - **Schizophrénie.** Si des symptômes psychotiques tels que des idées paranoïdes, deviennent plus fréquents ou s'aggravent, contactez tout de suite votre médecin.
  - **Psychose maniaco-dépressive** (alternance de périodes d'exaltation /d'hyperactivité et d'humeur dépressive). Si vous commencez à vous sentir exalté(e) ou surexcité(e), arrêtez de prendre NORSET et contactez immédiatement votre médecin.
  - **Diabète** (il sera peut-être nécessaire d'ajuster votre dose d'insuline ou de vos autres médicaments antidiabétiques).
  - Maladie de l'œil telle qu'une augmentation de la pression intraoculaire (glaucome).
  - **Difficulté à uriner**, pouvant être due à une augmentation du volume de la prostate.
- Si vous ne l'avez pas déjà fait, parlez à votre médecin de ces affections avant de prendre NORSET.
- Si vous développez des signes d'infection tels qu'une fièvre élevée inexplicée, des maux de gorge ou des ulcérations de la bouche :

- Arrêtez de prendre NORSET et contactez immédiatement votre médecin pour un examen sanguin. Dans de rares cas, ces symptômes peuvent être des signes d'une altération de la production des cellules sanguines par la moelle osseuse. Bien que rares, ces symptômes apparaissent le plus souvent après 4 à 6 semaines de traitement.
- Si vous êtes une personne âgée. Il se peut que vous soyez plus sensible aux effets secondaires des antidépresseurs.

### *Interactions avec d'autres médicaments*

#### **Prise ou utilisation d'autres médicaments :**

Informez votre médecin ou votre pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament.

#### **Ne prenez pas NORSET 15 mg, comprimé pelliculé en association avec :**

- **des inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO).** Ne prenez pas non plus NORSET pendant les deux semaines qui suivent l'arrêt d'un traitement par des IMAO. Si vous arrêtez de prendre NORSET, ne prenez pas non plus d'IMAO pendant les deux semaines qui suivent. Les IMAO comprennent notamment le moclobémide, la tranylcypromine (tous deux des antidépresseurs) et la sélégiline (utilisée dans le traitement de la maladie de Parkinson).

#### **Faites attention si vous prenez NORSET 15 mg, comprimé pelliculé en association avec :**

- **Des antidépresseurs tels que ISRS, venlafaxine et L-tryptophane ou des triptans** (utilisés pour traiter la migraine), **du tramadol** (un antalgique), **du linézolide** (un antibiotique), **du lithium** (utilisé pour traiter certaines affections psychiatriques) **et des préparations à base de millepertuis – Hypericum perforatum** (remède à base de plante utilisé dans la dépression). Dans de très rares cas, NORSET seul ou en association avec ces médicaments peut induire ce qu'on appelle un syndrome sérotoninergique. Les symptômes de ce syndrome sont, entre autres, fièvre inexplicable, sueurs, augmentation de la fréquence cardiaque, diarrhée, contractions musculaires (incontrôlables), frissons, amplification des réflexes, impatience musculaire, sautes d'humeur et perte de connaissance. Si vous ressentez plusieurs de ces symptômes, parlez-en immédiatement à votre médecin.
- **L'antidépresseur néfazodone.** Il peut augmenter la quantité de NORSET dans votre sang. Si vous prenez ce médicament, informez-en votre médecin. Il sera peut-être nécessaire de diminuer la dose de NORSET, ou, à l'arrêt de la néfazodone, de l'augmenter de nouveau.
- **Des médicaments contre l'anxiété ou l'insomnie** tels que les benzodiazépines ;  
**Des médicaments contre la schizophrénie** tels que l'olanzapine ;  
**Des médicaments contre les allergies** tels que la cétirizine ;  
**Des médicaments contre les fortes douleurs** tels que la morphine.  
Utilisé en association avec ces médicaments, NORSET peut accentuer les somnolences causées par ces derniers.
- **des médicaments contre les infections:** médicaments contre les infections bactériennes (tels que l'érythromycine), contre les infections fongiques (tels que le kétoconazole) et contre les infections par le VIH / SIDA (tels que les inhibiteurs de protéase du VIH) et **les médicaments contre les ulcères de l'estomac** (tels que la cimétidine).
- Utilisés en association avec NORSET, ces médicaments peuvent augmenter la quantité de NORSET dans votre sang. Si vous prenez ces médicaments, informez-en votre médecin. Il sera peut-être nécessaire de diminuer la dose de NORSET, ou, à l'arrêt de ces médicaments, de l'augmenter de nouveau.
- **des médicaments contre l'épilepsie** tels que la carbamazépine et la phénytoïne, et **des médicaments contre la tuberculose** tels que la rifampicine.
- Utilisés en association avec NORSET, ces médicaments peuvent diminuer la quantité de NORSET dans votre sang. Si vous prenez ces médicaments, informez-en votre médecin. Il sera peut-être nécessaire d'augmenter la dose de NORSET, ou, à l'arrêt de ces médicaments, de la diminuer de nouveau.
- **des médicaments pour empêcher le sang de coaguler** tels que la warfarine. NORSET peut augmenter les effets de la warfarine sur le sang. Si vous prenez ce médicament, informez-en votre médecin. En cas d'utilisation concomitante des deux médicaments, une surveillance attentive de votre sang par un médecin est recommandée.

### *Interactions avec les aliments et les boissons*

#### **Aliments et boissons**

Il se peut que vous vous sentiez somnolent si vous consommez de l'alcool pendant votre traitement par NORSET.

Il vous est recommandé de ne pas boire d'alcool.

Vous pouvez prendre NORSET accompagné ou non de nourriture.

## *Interactions avec les produits de phytothérapie ou thérapies alternatives*

Sans objet.

## *Utilisation pendant la grossesse et l'allaitement*

### **Grossesse et allaitement**

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez d'avoir un bébé, demandez conseil à votre médecin ou votre pharmacien avant de prendre ce médicament.

L'expérience liée à l'utilisation de NORSET, bien que limitée chez la femme enceinte, ne montre pas d'augmentation du risque. Cependant, des précautions doivent être prises en cas d'utilisation pendant la grossesse.

Si vous prenez NORSET jusqu'à la naissance ou peu avant, votre nouveau-né devra être surveillé à la recherche de possibles effets indésirables.

En cas de prise pendant la grossesse, des médicaments similaires (ISRS) peuvent augmenter le risque d'une maladie grave chez le bébé, appelée hypertension artérielle pulmonaire persistante (HTAP) du nouveau-né, qui se manifeste par une respiration plus rapide de votre bébé et l'apparition d'une coloration bleuâtre de la peau. Ces symptômes apparaissent généralement au cours des 24 premières heures après la naissance. Si cela survient chez votre bébé, contactez immédiatement votre sage-femme et/ou votre médecin.

## *Sportifs*

Sans objet.

## *Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines*

### **Conduite de véhicules et utilisation de machines :**

NORSET peut affecter votre concentration ou votre vigilance. Assurez-vous que vos capacités ne sont pas altérées avant de conduire ou d'utiliser une machine. Si votre médecin a prescrit NORSET à un patient de moins de 18 ans, assurez-vous que sa concentration et sa vigilance ne sont pas affectées avant d'emprunter la circulation (par exemple à bicyclette).

## *Liste des excipients à effet notoire*

### **Informations importantes concernant certains composants de NORSET 15 mg, comprimé pelliculé :**

Les comprimés pelliculés de NORSET contiennent du lactose. Si votre médecin vous a dit que vous aviez une intolérance à certains sucres, contactez-le avant de prendre ce médicament.

## **3. COMMENT PRENDRE NORSET 15 mg, comprimé pelliculé ?**

### *Instructions pour un bon usage*

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin ou votre pharmacien. Vérifiez auprès de votre médecin ou votre pharmacien en cas de doute.

## *Posologie, Mode et/ou voie(s) d'administration, Fréquence d'administration et Durée du traitement*

### **Quelle dose prendre ?**

**La dose de départ recommandée est de 15 ou 30 mg par jour.** Votre médecin peut vous conseiller d'augmenter la dose après quelques jours jusqu'à celle qui sera la plus adaptée à votre cas (entre 15 et 45 mg par jour). La posologie est généralement la même quel que soit l'âge. Cependant, si vous êtes une personne âgée ou si vous avez une maladie rénale ou du foie, votre médecin pourra être amené à adapter la dose.

### **Quand prendre NORSET 15 mg, comprimé pelliculé ?**

Prenez NORSET chaque jour à la même heure.

Il est préférable de prendre NORSET en une dose unique au coucher. Cependant, votre médecin pourra vous suggérer de diviser la dose de NORSET – une fois le matin et une fois le soir au coucher.

La dose la plus élevée doit être prise au coucher.

## **Mode d'administration**

Prenez le comprimé pelliculé par voie orale.

Avalez la dose de NORSET prescrite sans croquer, avec un peu d'eau ou du jus de fruit.

## **Quand pouvez-vous espérer commencer à vous sentir mieux**

Habituellement, NORSET commence à agir après 1 à 2 semaines et vous pourrez commencer à vous sentir mieux après 2 à 4 semaines.

Il est important que, pendant les premières semaines de traitement, vous parliez à votre médecin des effets de NORSET :

2 à 4 semaines après avoir commencé à prendre NORSET, parlez à votre médecin de la façon dont le médicament a agi sur vous.

Si vous ne vous sentez toujours pas mieux, votre médecin pourra vous prescrire une dose plus élevée. Dans ce cas, consultez de nouveau votre médecin 2 à 4 semaines plus tard.

Habituellement, vous devrez prendre NORSET pendant 4 à 6 mois après la disparition de vos symptômes dépressifs.

## ***Symptômes et instructions en cas de surdosage***

### **Si vous avez pris plus de NORSET 15 mg, comprimé pelliculé que vous n'auriez dû :**

Si vous ou une autre personne avez pris trop de NORSET, appelez tout de suite un médecin.

Les effets les plus probables d'un surdosage de NORSET (quand il n'est pas associé à d'autres médicaments ni à l'alcool) sont une **somnolence, une désorientation et une augmentation de la fréquence cardiaque**.

## ***Instructions en cas d'omission d'une ou de plusieurs doses***

### **Si vous oubliez de prendre NORSET 15 mg, comprimé pelliculé :**

Si vous devez prendre votre dose en **une prise par jour** :

- Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre. Prenez la dose suivante à l'heure habituelle.

Si vous devez prendre votre dose en **deux prises par jour** :

- Si vous avez oublié de prendre votre dose du matin, prenez-la simplement en même temps que votre dose du soir.
- Si vous avez oublié de prendre votre dose du soir, ne la prenez pas avec votre dose du matin suivante ; sautez-la et poursuivez votre traitement en prenant les doses du matin et du soir habituelles.
- Si vous avez oublié de prendre les deux doses, ne tentez pas de rattraper les doses oubliées. Sautez les deux doses et poursuivez votre traitement le lendemain en prenant les doses du matin et du soir habituelles.

## ***Risque de syndrome de sevrage***

### **Si vous arrêtez de prendre NORSET 15 mg, comprimé pelliculé :**

N'arrêtez de prendre NORSET qu'avec l'accord de votre médecin.

Si vous arrêtez trop tôt, votre dépression pourrait réapparaître. Lorsque vous vous sentez mieux, consultez votre médecin.

Votre médecin décidera quand le traitement pourra être arrêté.

N'arrêtez pas brutalement de prendre NORSET, même si votre dépression s'est améliorée. Si vous arrêtez de prendre NORSET brutalement vous pourriez vous sentir mal, somnolent(e), agité(e) ou anxieux(se) et avoir des maux de tête. Ces symptômes peuvent être évités en arrêtant le médicament progressivement. Votre médecin vous expliquera comment diminuer les doses progressivement.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

#### 4. QUELS SONT LES EFFETS INDESIRABLES EVENTUELS ?

##### *Description des effets indésirables*

Comme tous les médicaments, NORSET 15 mg, comprimé pelliculé est susceptible d'avoir des effets indésirables, bien que tout le monde n'y soit pas sujet.

**Si vous ressentez un des effets indésirables graves suivants, arrêtez NORSET et parlez-en immédiatement à votre médecin.**

**Peu fréquent (peut toucher jusqu'à 1 patient sur 100) :**

- Sentiment d'exaltation ou de surexcitation (manie).

**Rare (peut toucher jusqu'à 1 patient sur 1000) :**

- Coloration jaune des yeux ou de la peau pouvant suggérer une altération de la fonction hépatique (jaunisse).

**Fréquence indéterminée (ne peut pas être estimé au vu des données disponibles) :**

- Signes d'infection tels que forte fièvre subite inexplicée, maux de gorge et ulcérations de la bouche (agranulocytose). Dans de rares cas, la mirtazapine peut provoquer une altération de la production des cellules sanguines (aplasie médullaire). Certaines personnes peuvent devenir moins résistantes aux infections dans la mesure où NORSET peut causer une insuffisance temporaire en globules blancs (granulocytopénie). Dans de rares cas, NORSET peut aussi causer une insuffisance en globules rouges et blancs ainsi qu'en plaquettes (anémie aplasique), une insuffisance en plaquettes (thrombocytopénie) ou une augmentation du nombre de globules blancs (éosinophilie).
- Crises d'épilepsie (convulsions).
- Combinaison de symptômes tels que fièvre inexplicée, sueurs, augmentation de la fréquence cardiaque, diarrhée, contractions musculaires (incontrôlables), frissons, augmentation des réflexes, impatience musculaire, sautes d'humeur, perte de connaissance et augmentation de la quantité de salive. Dans de très rares cas, ces symptômes peuvent être les signes d'un syndrome sérotoninergique.
- Idées ou envies de se faire du mal ou à se tuer.
- Réactions cutanées sévères (Syndrome de Stevens-Johnson, Syndrome de Lyell).

**Autres effets indésirables possibles avec NORSET :**

**Très fréquent (peut toucher plus de 1 patient sur 10):**

- Augmentation de l'appétit et prise de poids.
- Somnolence ou endormissement.
- Maux de tête.
- Sécheresse buccale.

**Fréquent (peut toucher jusqu'à 1 patient sur 10) :**

- Léthargie.
- Etourdissements.
- Frissons ou tremblements.
- Nausées.
- Diarrhée.
- Vomissements.
- Rougeur ou éruption cutanée (exanthème).
- Douleurs articulaires (arthralgies) ou musculaires (myalgies).
- Douleur dorsale.
- Sensation de vertiges ou malaise lorsque vous vous levez brutalement (hypotension orthostatique).
- Gonflement (généralement au niveau des chevilles ou des pieds) dû à une rétention de liquide (œdème).
- Fatigue.
- Rêves intenses.
- Confusion.
- Anxiété.
- Troubles du sommeil.

**Peu fréquent (peut toucher jusqu'à 1 patient sur 100) :**

- Sensations anormales au niveau de la peau : par exemple brûlures, picotements, chatouillements ou fourmillements (paresthésies).
- Impatiences dans les jambes.

- Evanouissement (syncope).
- Sensation d'engourdissement dans la bouche (hypoesthésie orale).
- Tension artérielle basse.
- Cauchemars.
- Agitation.
- Hallucinations.
- Besoin urgent de bouger.

**Rare (peut toucher jusqu'à 1 patient sur 1000) :**

- Secousses ou contractions musculaires (myoclonie).
- Agressivité.

**Fréquence indéterminée (ne peut pas être estimé au vu des données disponibles):**

- Sensations anormales dans la bouche (paresthésies orales).
- Gonflement dans la bouche (œdème buccal).
- Gonflements sur le corps (œdème généralisé).
- Gonflements localisés.
- Hyponatrémie.
- Sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique.
- Réactions cutanées sévères (dermatite bulleuse, érythème polymorphe).
- Somnambulisme.
- Trouble de la parole.

**Effets indésirables supplémentaires chez les enfants**

Chez les enfants de moins de 18 ans, les effets indésirables suivants ont été observés fréquemment au cours des études cliniques : prise de poids significative, urticaire et augmentation de la quantité de triglycérides dans le sang.

**Déclaration des effets secondaires**

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. [www.ansm.sante.fr](http://www.ansm.sante.fr). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

**5. COMMENT CONSERVER NORSET 15 mg, comprimé pelliculé ?**

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

*Date de péremption*

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur la boîte et sur la plaquette thermoformée. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

*Conditions de conservation*

A conserver à une température ne dépassant pas 30 °C.

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de la lumière et de l'humidité.

*Si nécessaire, mises en garde contre certains signes visibles de détérioration*

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ni avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

**6. INFORMATIONS SUPPLEMENTAIRES**

*Liste complète des substances actives et des excipients*

**Ce que contient NORSET 15 mg, comprimé pelliculé :**

**La substance active est la mirtazapine.**

Mirtazapine..... 15,00 mg

Pour un comprimé pelliculé

**Les autres composants sont :**

Comprimé nu : amidon de maïs, hydroxypropylcellulose, stéarate de magnésium, silice colloïdale anhydre, lactose monohydraté.

Pelliculage : hypromellose, macrogol 8000, oxyde de titane (E171), oxyde de fer jaune (E172).

*Forme pharmaceutique et contenu*

**Qu'est ce que NORSET 15 mg, comprimé pelliculé et contenu de l'emballage extérieur ?**

Ce médicament se présente sous forme de comprimé pelliculé ovale, biconvexe, jaune, rainuré avec la mention « Organon » d'un côté et « TZ/3 » de l'autre.

Le comprimé peut être divisé en deux moitiés égales.

Les comprimés pelliculés de NORSET 15 mg sont conditionnés en plaquettes thermoformées.

Pour les comprimés pelliculés de NORSET 15 mg en plaquettes thermoformées, les présentations suivantes sont disponibles : 30, 60, 90 comprimés (toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées).

*Nom et adresse du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché et du titulaire de l'autorisation de fabrication responsable de la libération des lots, si différent*

**Titulaire**

**MSD FRANCE**

34, AVENUE LEONARD DE VINCI  
92400 COURBEVOIE

**Exploitant**

**MSD FRANCE**

34, AVENUE LEONARD DE VINCI  
92400 COURBEVOIE

**Fabricant**

**UNITHER INDUSTRIES**

ZONE INDUSTRIELLE LE MALCOURLET  
03800 GANNAT  
FRANCE

Ou

**N.V. ORGANON**

KLOOSTERSTRAAT  
5340 BH OSS  
PAYS-BAS

*Noms du médicament dans les Etats membres de l'Espace Economique Européen*

**Ce médicament est autorisé dans les Etats membres de l'Espace Economique Européen sous les noms suivants :**

Conformément à la réglementation en vigueur.

*Date d'approbation de la notice*

**La dernière date à laquelle cette notice a été approuvée est le {date}.**

*AMM sous circonstances exceptionnelles*

Sans objet.

*Informations Internet*

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site Internet de l'Ansm (France).

*Informations réservées aux professionnels de santé*

Sans objet.

*Autres*

Sans objet.