

ANNEXE I

**LISTE REPRENANT LES NOMS, LES FORMES PHARMACEUTIQUES, LES DOSAGES
DES MÉDICAMENTS, LES VOIES D'ADMINISTRATION, LES TITULAIRES DE
L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ DANS LES ÉTATS MEMBRES**

<u>Etat membre</u>	<u>Titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché</u>	<u>DCI</u>	<u>Nom de fantaisie</u>	<u>Dosage</u>	<u>Forme pharmaceutique</u>	<u>Voie d'administration</u>	<u>Contenu (concentration)</u>
Autriche	Organon GesmbH Siebenbrunnengasse 21/D/IV A-1050 Wien Austria	Mirtazapine	Remeron SolTab Schmelztabletten	15 mg	comprimés orodispersibles	Voie orale	
		Mirtazapine	Remeron SolTab Schmelztabletten	30 mg	comprimés orodispersibles	Voie orale	
		Mirtazapine	Remeron SolTab Schmelztabletten	45 mg	comprimés orodispersibles	Voie orale	
Belgique	Organon Europe B.V., Kloosterstraat 6, 5349AB Oss, The Netherlands Delegation of power: Organon België n.v., Terhulpsesteenweg 166, 1170 Brussels , Belgium	Mirtazapine	Remergon	15 mg	comprimés pelliculés	Voie orale	
		Mirtazapine	Remergon	30 mg	comprimés pelliculés	Voie orale	
		Mirtazapine	Remergon	45 mg	comprimés pelliculés	Voie orale	
		Mirtazapine	Remergon SolTab	15 mg	comprimés orodispersibles	Voie orale	
		Mirtazapine	Remergon SolTab	30 mg	comprimés orodispersibles	Voie orale	
		Mirtazapine	Remergon SolTab	45 mg	comprimés orodispersibles	Voie orale	
		Mirtazapine	Remergon	15 mg/ml	solution buvable	Voie orale	990 mg/66 ml
Chypre	C.A.Papaellinas & Co Ltd 179 Yiannos Kranidiotis Avenue, 2235 Latsia, Nicosia, Cyprus	Mirtazapine	Remeron	30 mg	comprimés pelliculés	Voie orale	
République Tchèque	N.V. Organon, Kloosterstraat 6, P.O. Box 20, 5340 BH Oss,	Mirtazapine	REMERON 15 MG	15 mg	comprimés pelliculés	Voie orale	
		Mirtazapine	REMERON 30 MG	30 mg	comprimés pelliculés	Voie orale	

<u>Etat membre</u>	<u>Titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché</u>	<u>DCI</u>	<u>Nom de fantaisie</u>	<u>Dosage</u>	<u>Forme pharmaceutique</u>	<u>Voie d'administration</u>	<u>Contenu (concentration)</u>
	The Netherlands	Mirtazapine	REMERON 45 MG	45 mg	comprimés pelliculés	Voie orale	
		Mirtazapine	REMERON SOLTAB 15 MG	15 mg	comprimés orodispersibles	Voie orale	
		Mirtazapine	REMERON SOLTAB 30 MG	30 mg	comprimés orodispersibles	Voie orale	
		Mirtazapine	REMERON SOLTAB 45 MG	45 mg	comprimés orodispersibles	Voie orale	
Danemark	IMI Pharma AS, Literbuen 9, DK- 2740 Skovlunde, Denmark	Mirtazapine	Mitazon Smelt	15 mg	comprimés orodispersibles	Voie orale	
		Mirtazapine	Mitazon Smelt	30 mg	comprimés orodispersibles	Voie orale	
		Mirtazapine	Mitazon Smelt	45 mg	comprimés orodispersibles	Voie orale	
		Mirtazapine	Mitazon	30 mg	comprimés pelliculés	Voie orale	
	N.V. Organon, Kloosterstraat 6, P.O. Box 20, 5340 BH Oss, The Netherlands	Mirtazapine	Remeron Smelt	15 mg	comprimés orodispersibles	Voie orale	
		Mirtazapine	Remeron Smelt	30 mg	comprimés orodispersibles	Voie orale	
		Mirtazapine	Remeron Smelt	45 mg	comprimés orodispersibles	Voie orale	
		Mirtazapine	Remeron Oral, opløsning	15 mg/ml	solution buvable	Voie orale	990 mg/66 ml
Estonie	N.V. Organon, Kloosterstraat 6, P.O. Box 20, 5340 BH Oss, The Netherlands	Mirtazapine	Remeron	15 mg	comprimés pelliculés	Voie orale	
		Mirtazapine	Remeron	30 mg	comprimés pelliculés	Voie orale	
		Mirtazapine	Remeron	45 mg	comprimés pelliculés	Voie orale	

<u>Etat membre</u>	<u>Titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché</u>	<u>DCI</u>	<u>Nom de fantaisie</u>	<u>Dosage</u>	<u>Forme pharmaceutique</u>	<u>Voie d'administration</u>	<u>Contenu (concentration)</u>
		Mirtazapine	Remeron SolTab	15 mg	comprimés orodispersibles	Voie orale	
		Mirtazapine	Remeron SolTab	30 mg	comprimés orodispersibles	Voie orale	
		Mirtazapine	Remeron SolTab	45 mg	comprimés orodispersibles	Voie orale	
Finlande	N.V. Organon, Kloosterstraat 6, P.O. Box 20, 5340 BH Oss, The Netherlands	Mirtazapine	Remeron Soltab	15 mg	comprimés orodispersibles	Voie orale	
		Mirtazapine	Remeron Soltab	30 mg	comprimés orodispersibles	Voie orale	
		Mirtazapine	Remeron Soltab	45 mg	comprimés orodispersibles	Voie orale	
		Mirtazapine	Remeron	15 mg	comprimés pelliculés	Voie orale	
		Mirtazapine	Remeron	30 mg	comprimés pelliculés	Voie orale	
		Mirtazapine	Remeron	45 mg	comprimés pelliculés	Voie orale	
		Mirtazapine	Remeron	15 mg/ml	solution buvable	Voie orale	990 mg/66 ml
	Oy Organon Ab Maistraatinportti 2 00240 Helsinki, Finland	Mirtazapine	Mirtazon	30 mg	comprimés pelliculés	Voie orale	
		Mirtazapine	Mirtazon Smelt	15 mg	comprimés orodispersibles	Voie orale	
		Mirtazapine	Mirtazon Smelt	30 mg	comprimés orodispersibles	Voie orale	
		Mirtazapine	Mirtazon Smelt	45 mg	comprimés orodispersibles	Voie orale	
France	Organon S.A. Immeuble Optima 10 rue Godefroy 92821 PUTEAUX Cedex	Mirtazapine	Norset	15 mg	comprimés pelliculés	Voie orale	
		Mirtazapine	Norset	30 mg	comprimés pelliculés	Voie orale	

<u>Etat membre</u>	<u>Titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché</u>	<u>DCI</u>	<u>Nom de fantaisie</u>	<u>Dosage</u>	<u>Forme pharmaceutique</u>	<u>Voie d'administration</u>	<u>Contenu (concentration)</u>
	France	Mirtazapine	Norset	15 mg	comprimés orodispersibles	Voie orale	
		Mirtazapine	Norset	30 mg	comprimés orodispersibles	Voie orale	
		Mirtazapine	Norset	45 mg	comprimés orodispersibles	Voie orale	
		Mirtazapine	Norset	15 mg/ml	solution buvable	Voie orale	990 mg/66 ml
Allemagne	Organon GmbH Mittenheimer Straße 62 85764 Oberschleißheim Germany	Mirtazapine	Remergil	15 mg	comprimés pelliculés	Voie orale	
		Mirtazapine	Remergil	30 mg	comprimés pelliculés	Voie orale	
		Mirtazapine	Remergil	45 mg	comprimés pelliculés	Voie orale	
		Mirtazapine	Remergil SolTab	15 mg	comprimés orodispersibles	Voie orale	
		Mirtazapine	Remergil SolTab	30 mg	comprimés orodispersibles	Voie orale	
		Mirtazapine	Remergil SolTab	45 mg	comprimés orodispersibles	Voie orale	
		Mirtazapine	Remergil	15 mg/ml	solution buvable	Voie orale	990 mg/66 ml
	STADApHarm GmbH Stadastraße 2-18 61118 Bad Vilbel Germany	Mirtazapine	Mirtazapin STADA	15 mg	comprimés orodispersibles	Voie orale	
		Mirtazapine	Mirtazapin STADA	30 mg	comprimés orodispersibles	Voie orale	
		Mirtazapine	Mirtazapin STADA	45 mg	comprimés orodispersibles	Voie orale	
Grèce	Organon Hellas S.A. 122, Vouliagmenis Av. Helliniko 167 77 Athens,	Mirtazapine	Remeron	15 mg	comprimés pelliculés	Voie orale	
		Mirtazapine	Remeron	30 mg	comprimés pelliculés	Voie orale	

<u>Etat membre</u>	<u>Titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché</u>	<u>DCI</u>	<u>Nom de fantaisie</u>	<u>Dosage</u>	<u>Forme pharmaceutique</u>	<u>Voie d'administration</u>	<u>Contenu (concentration)</u>
	Greece	Mirtazapine	Remeron	45 mg	comprimés pelliculés	Voie orale	
		Mirtazapine	Remeron SolTab	15 mg	comprimés orodispersibles	Voie orale	
		Mirtazapine	Remeron SolTab	30 mg	comprimés orodispersibles	Voie orale	
		Mirtazapine	Remeron SolTab	45 mg	comprimés orodispersibles	Voie orale	
		Mirtazapine	Remeron	15 mg/ml	solution buvable	Voie orale	990 mg/66 ml
Hongrie	N.V. Organon, Kloosterstraat 6, P.O. Box 20, 5340 BH Oss, The Netherlands	Mirtazapine	Remeron	30 mg	comprimés pelliculés	Voie orale	
		Mirtazapine	Remeron	45 mg	comprimés pelliculés	Voie orale	
		Mirtazapine	Remeron SolTab	30 mg	comprimés orodispersibles	Voie orale	
		Mirtazapine	Remeron SolTab	45 mg	comprimés orodispersibles	Voie orale	
Islande	N.V. Organon, Kloosterstraat 6, P.O. Box 20, 5340 BH Oss, The Netherlands	Mirtazapine	Remeron	15 mg	comprimés pelliculés	Voie orale	
		Mirtazapine	Remeron	30 mg	comprimés pelliculés	Voie orale	
		Mirtazapine	Remeron	45 mg	comprimés pelliculés	Voie orale	
		Mirtazapine	Remeron Smelt	15 mg	comprimés orodispersibles	Voie orale	
		Mirtazapine	Remeron Smelt	30 mg	comprimés orodispersibles	Voie orale	
		Mirtazapine	Remeron Smelt	45 mg	comprimés orodispersibles	Voie orale	
		Mirtazapine	Remeron 15 mg/ml	15 mg/ml	solution buvable	Voie orale	990 mg/66 ml

<u>Etat membre</u>	<u>Titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché</u>	<u>DCI</u>	<u>Nom de fantaisie</u>	<u>Dosage</u>	<u>Forme pharmaceutique</u>	<u>Voie d'administration</u>	<u>Contenu (concentration)</u>
Irlande	Organon Laboratories Ltd, Cambridge Science Park, Milton Road, CB4 0FL, United Kingdom	Mirtazapine	Zispin® film-coated tablets	15 mg	comprimés pelliculés	Voie orale	
		Mirtazapine	Zispin® film-coated tablets	30 mg	comprimés pelliculés	Voie orale	
		Mirtazapine	Zispin® film-coated tablets	45 mg	comprimés pelliculés	Voie orale	
	Organon (Ireland) Limited, PO Box 2857, Drynam Road, Swords, Co. Dublin, Ireland	Mirtazapine	Zispin® Soltab® orodispersible tablets	15 mg	comprimés orodispersibles	Voie orale	
		Mirtazapine	Zispin® Soltab® orodispersible tablets	30 mg	comprimés orodispersibles	Voie orale	
		Mirtazapine	Zispin® Soltab® orodispersible tablets	45 mg	comprimés orodispersibles	Voie orale	
		Mirtazapine	Zispin® oral solution	15 mg/ml	solution buvable	Voie orale	990 mg/66 ml
Italie	N.V. Organon, Kloosterstraat 6, P.O. Box 20, 5340 BH Oss, The Netherlands	mirtazapine	Remeron	15 mg	comprimés pelliculés	Voie orale	
		mirtazapine	Remeron	30 mg	comprimés pelliculés	Voie orale	
		Mirtazapine	Remeron	45 mg	comprimés pelliculés	Voie orale	
		Mirtazapine	Remeron	15 mg/ml	solution buvable	Voie orale	990 mg/66 ml
		Mirtazapine	Remeron	15 mg	comprimés orodispersibles	Voie orale	
		Mirtazapine	Remeron	30 mg	comprimés orodispersibles	Voie orale	
		Mirtazapine	Remeron	45 mg	comprimés orodispersibles	Voie orale	

<u>Etat membre</u>	<u>Titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché</u>	<u>DCI</u>	<u>Nom de fantaisie</u>	<u>Dosage</u>	<u>Forme pharmaceutique</u>	<u>Voie d'administration</u>	<u>Contenu (concentration)</u>
		Mirtazapine	Mirtazapina Organon	15 mg	comprimés orodispersibles	Voie orale	
		Mirtazapine	Mirtazapina Organon	30 mg	comprimés orodispersibles	Voie orale	
		Mirtazapine	Mirtazapina Organon	45 mg	comprimés orodispersibles	Voie orale	
Lettonie	N.V. Organon, Kloosterstraat 6, P.O. Box 20, 5340 BH Oss, The Netherlands	Mirtazapine	Remeron	30 mg	comprimés pelliculés	Voie orale	
		Mirtazapine	Remeron SolTab	15 mg	comprimés orodispersibles	Voie orale	
		Mirtazapine	Remeron SolTab	30 mg	comprimés orodispersibles	Voie orale	
		Mirtazapine	Remeron SolTab	45 mg	comprimés orodispersibles	Voie orale	
Lituanie	N.V. Organon, Kloosterstraat 6, P.O. Box 20, 5340 BH Oss, The Netherlands	Mirtazapine	Remeron	30 mg	comprimés pelliculés	Voie orale	
		Mirtazapine	Remeron Sol Tab	15 mg	comprimés orodispersibles	Voie orale	
		Mirtazapine	Remeron Sol Tab	30 mg	comprimés orodispersibles	Voie orale	
		Mirtazapine	Remeron Sol Tab	45 mg	comprimés orodispersibles	Voie orale	
Luxembourg	Organon Europe B.V. Kloosterstraat 6, 5349AB Oss, The Netherlands	Mirtazapine	Remergon	15 mg	comprimés pelliculés	Voie orale	
		Mirtazapine	Remergon	30 mg	comprimés pelliculés	Voie orale	
		Mirtazapine	Remergon	45 mg	comprimés pelliculés	Voie orale	
	Delegation of power: Organon België n.v., Terhulpsesteenweg 166,	Mirtazapine	Remergon SolTab	15 mg	comprimés orodispersibles	Voie orale	

<u>Etat membre</u>	<u>Titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché</u>	<u>DCI</u>	<u>Nom de fantaisie</u>	<u>Dosage</u>	<u>Forme pharmaceutique</u>	<u>Voie d'administration</u>	<u>Contenu (concentration)</u>
	1170 Brussels , Belgium	Mirtazapine	Remergon SolTab	30 mg	comprimés orodispersibles	Voie orale	
		Mirtazapine	Remergon SolTab	45 mg	comprimés orodispersibles	Voie orale	
		Mirtazapine	Remergon	15 mg/ml	Oral solution	Voie orale	990 mg/66 ml
Pays-Bas	N.V. Organon, Kloosterstraat 6, P.O. Box 20, 5340 BH Oss, The Netherlands	Mirtazapine	Remeron	15 mg	comprimés pelliculés	Voie orale	
		Mirtazapine	Remeron	30 mg	comprimés pelliculés	Voie orale	
		Mirtazapine	Remeron	45 mg	comprimés pelliculés	Voie orale	
		Mirtazapine	Remeron drank	15 mg/ml	solution buvable	Voie orale	990 mg/66 ml
		Mirtazapine	Remeron SolTab	15 mg	comprimés orodispersibles	Voie orale	
		Mirtazapine	Remeron SolTab	30 mg	comprimés orodispersibles	Voie orale	
		Mirtazapine	Remeron SolTab	45 mg	comprimés orodispersibles	Voie orale	
		Mirtazapine	Mirtazapine orodispergeerbare tabletten	15 mg	comprimés orodispersibles	Voie orale	
		Mirtazapine	Mirtazapine orodispergeerbare tabletten	30 mg	comprimés orodispersibles	Voie orale	
		Mirtazapine	Mirtazapine orodispergeerbare tabletten	45 mg	comprimés orodispersibles	Voie orale	
Norvège	N.V. Organon, Kloosterstraat 6, P.O. Box 20, 5340 BH Oss,	Mirtazapine	Remeron	30 mg	comprimés pelliculés	Voie orale	
		Mirtazapine	Remeron	45 mg	comprimés pelliculés	Voie orale	

<u>Etat membre</u>	<u>Titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché</u>	<u>DCI</u>	<u>Nom de fantaisie</u>	<u>Dosage</u>	<u>Forme pharmaceutique</u>	<u>Voie d'administration</u>	<u>Contenu (concentration)</u>
	The Netherlands	Mirtazapine	Remeron-S smeltetabletter	15 mg	comprimés orodispersibles	Voie orale	
		Mirtazapine	Remeron-S smeltetabletter	30 mg	comprimés orodispersibles	Voie orale	
		Mirtazapine	Remeron-S smeltetabletter	45 mg	comprimés orodispersibles	Voie orale	
		Mirtazapine	Remeron mikstur, oppløsning	15 mg/ml	solution buvable	Voie orale	990 mg/66 ml
Pologne	N.V. Organon, Kloosterstraat 6, P.O. Box 20, 5340 BH Oss, The Netherlands	Mirtazapine	Remeron	30 mg	comprimés pelliculés	Voie orale	
Portugal	Organon Portuguesa Produtos Químicos e Farmacêuticos, Lda Av. José Malhoa, 16-B -2º 1070-159 Lisboa Portugal	Mirtazapine	Mirtazapina Organon	15 mg	comprimés pelliculés	Voie orale	
		Mirtazapine	Mirtazapina Organon	30 mg	comprimés pelliculés	Voie orale	
		Mirtazapine	Remeron	45 mg	comprimés pelliculés	Voie orale	
		Mirtazapine	Remeron SolTab	15 mg	comprimés orodispersibles	Voie orale	
		Mirtazapine	Remeron SolTab	30 mg	comprimés orodispersibles	Voie orale	
		Mirtazapine	Remeron SolTab	45 mg	comprimés orodispersibles	Voie orale	
		Mirtazapine	Remeron	15 mg/ml	solution buvable	Voie orale	990 mg/66 ml
	Aacifar Produtos Químicos e	Mirtazapine	Mirtazon	15 mg	comprimés orodispersibles	Voie orale	

<u>Etat membre</u>	<u>Titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché</u>	<u>DCI</u>	<u>Nom de fantaisie</u>	<u>Dosage</u>	<u>Forme pharmaceutique</u>	<u>Voie d'administration</u>	<u>Contenu (concentration)</u>
	Farmacêuticos, Lda Av. José Malhoa, 16-B -2º 1070-159 Lisboa Portugal	Mirtazapine	Mirtazon	30 mg	comprimés orodispersibles	Voie orale	
		Mirtazapine	Mirtazon	45 mg	comprimés orodispersibles	Voie orale	
Roumanie	N.V. Organon, Kloosterstraat 6, P.O. Box 20, 5340 BH Oss, The Netherlands	Mirtazapine	Remeron SolTab 15 mg	15 mg	comprimés orodispersibles	Voie orale	
		Mirtazapine	Remeron SolTab 30 mg	30 mg	comprimés orodispersibles	Voie orale	
		Mirtazapine	Remeron SolTab 45 mg	45 mg	comprimés orodispersibles	Voie orale	
République Slovaque	N.V. Organon, Kloosterstraat 6, P.O. Box 20, 5340 BH Oss, The Netherlands	Mirtazapine	REMERON 15 mg	15 mg	comprimés pelliculés	Voie orale	
		Mirtazapine	REMERON 30 mg	30 mg	comprimés pelliculés	Voie orale	
		Mirtazapine	REMERON 45 mg	45 mg	comprimés pelliculés	Voie orale	
		Mirtazapine	REMERON Soltab 15 mg	15 mg	comprimés orodispersibles	Voie orale	
		Mirtazapine	REMERON Soltab 30 mg	30 mg	comprimés orodispersibles	Voie orale	
		Mirtazapine	REMERON Soltab 45 mg	45 mg	comprimés orodispersibles	Voie orale	
Espagne	Organon Española, S.A. Ctra. De Hospitalet, 147-149 Cityparc Ronda de Dalt Edificio Amsterdam 08940 Cornellá de Llobregat Barcelona , Spain	Mirtazapine	Rexer	15 mg	comprimés pelliculés	Voie orale	
		Mirtazapine	Rexer	30 mg	comprimés pelliculés	Voie orale	
		Mirtazapine	Rexer	45 mg	comprimés pelliculés	Voie orale	
		Mirtazapine	Rexer Flas	15 mg	comprimés orodispersibles	Voie orale	

<u>Etat membre</u>	<u>Titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché</u>	<u>DCI</u>	<u>Nom de fantaisie</u>	<u>Dosage</u>	<u>Forme pharmaceutique</u>	<u>Voie d'administration</u>	<u>Contenu (concentration)</u>
		Mirtazapine	Rexer Flas	30 mg	comprimés orodispersibles	Voie orale	
		Mirtazapine	Rexer Flas	45 mg	comprimés orodispersibles	Voie orale	
		Mirtazapine	Rexer	15 mg/ml	solution buvable	Voie orale	990 mg/66 ml
	N.V. Organon, Kloosterstraat 6, P.O. Box 20, 5340 BH Oss, The Netherlands	Mirtazapine	Mirtazapina Organon	15 mg	comprimés orodispersibles	Voie orale	
		Mirtazapine	Mirtazapina Organon	30 mg	comprimés orodispersibles	Voie orale	
		Mirtazapine	Mirtazapina Organon	45 mg	comprimés orodispersibles	Voie orale	
Suède	N.V. Organon, Kloosterstraat 6, P.O. Box 20, 5340 BH Oss, The Netherlands	Mirtazapine	Remeron	15 mg	comprimés pelliculés	Voie orale	
		Mirtazapine	Remeron	30 mg	comprimés pelliculés	Voie orale	
		Mirtazapine	Remeron	45 mg	comprimés pelliculés	Voie orale	
		Mirtazapine	Remeron	15 mg/ml	solution buvable	Voie orale	990 mg/66 ml
		Mirtazapine	Remeron-S	15 mg	comprimés orodispersibles	Voie orale	
		Mirtazapine	Remeron-S	30 mg	comprimés orodispersibles	Voie orale	
		Mirtazapine	Remeron-S	45 mg	comprimés orodispersibles	Voie orale	
		Mirtazapine	Mirtazapin IP	15 mg	comprimés pelliculés	Voie orale	
		Mirtazapine	Mirtazapin IP	30 mg	comprimés pelliculés	Voie orale	
		Mirtazapine	Mirtazapin IP	45 mg	comprimés pelliculés	Voie orale	

<u>Etat membre</u>	<u>Titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché</u>	<u>DCI</u>	<u>Nom de fantaisie</u>	<u>Dosage</u>	<u>Forme pharmaceutique</u>	<u>Voie d'administration</u>	<u>Contenu (concentration)</u>
Royaume-Uni	Organon Laboratories Ltd, Cambridge Science Park, Milton Road, Cambridge, CB4 0FL United Kingdom	Mirtazapine	Mirtazapine 15mg Tablets	15 mg	comprimés pelliculés	Voie orale	
		Mirtazapine	Mirtazapine 30mg Tablets	30 mg	comprimés pelliculés	Voie orale	
		Mirtazapine	Mirtazapine 45mg Tablets	45 mg	comprimés pelliculés	Voie orale	
		Mirtazapine	Mirtazapine 15mg/ml Oral Solution	15 mg/ml	solution buvable	Voie orale	990 mg/66 ml
		Mirtazapine	Zispin SolTab 15mg orodispersible tablet	15 mg	comprimés orodispersibles	Voie orale	
		Mirtazapine	Zispin SolTab 30mg orodispersible tablet	30 mg	comprimés orodispersibles	Voie orale	
		Mirtazapine	Zispin SolTab 45mg orodispersible tablet	45 mg	comprimés orodispersibles	Voie orale	

ANNEXE II

CONCLUSIONS SCIENTIFIQUES ET MOTIFS PRÉSENTÉS PAR L'EMEA

CONCLUSIONS SCIENTIFIQUES

RÉSUMÉ GÉNÉRAL DE L'ÉVALUATION SCIENTIFIQUE DE REMERON ET DENOMINATIONS ASSOCIÉES (VOIR ANNEXE I)

Remeron (mirtazapine) a été soumis en vue de l'harmonisation des résumés des caractéristiques du produit conformément à l'article 30 de la directive 2001/83/CE. La mirtazapine est indiquée pour les épisodes dépressifs majeurs. La saisine, déclenchée par le demandeur, vise à harmoniser les principaux points de discordance entre les États membres de l'Union européenne à propos du résumé des caractéristiques du produit (RCP), de la notice, de l'étiquetage et du module 3 des produits suivants dont le principe actif est la mirtazapine:

Remeron comprimés 15, 30 et 45 mg

Remeron comprimés orodispersible 15, 30 et 45 mg

Remeron solution orale 15 mg/ml

Le 14 février 2007, un renouvellement global a été accepté par le biais d'une procédure de reconnaissance mutuelle (PRM) pour Remeron comprimés pelliculés 45 mg, Remeron 15, 30, 45 mg, Remeron solution orale 15 mg/ml, Mirtazapine comprimés orodispersibles 15, 30, 45 mg, impliquant au total 8 États membres, y compris l'État membre de référence (EMR). Les propositions de la société à propos du RCP étaient essentiellement basées sur cette PRM. De plus les recommandations du groupe de travail Pharmacovigilance à propos du RCP de base pour les antidépresseurs ont été appliquées. Enfin les RCP sur lesquels portait la saisine ont été revus conformément à la ligne directrice de la Commission européenne (CE) relative au RCP, octobre 2005. Les rubriques suivantes des caractéristiques du produit ont été examinées au cours de cette procédure d'harmonisation.

Rubrique 4.1 Indications thérapeutiques

Dans la rubrique 4.1 Indications thérapeutiques, le CHMP a considéré que l'indication devait être modifiée et remplacée par: Épisodes dépressifs majeurs (ou traitement des épisodes dépressifs majeurs) conformément à la formulation adoptée pour cette indication dans le cas des autres produits dont le RCP est harmonisé au sein de l'Europe. Le CHMP a considéré qu'il n'était pas acceptable d'ajouter «chez l'adulte». Cette proposition a été adoptée par le demandeur/TAMM et la question a été résolue.

Rubrique 4.2 Posologie et mode d'administration

Dans la rubrique 4.2 Posologie et mode d'administration, le CHMP a considéré que la phrase «Le traitement doit de préférence être poursuivi jusqu'à ce que le patient n'ait plus présenté aucun symptôme pendant 4 à 6 mois» doit être remplacée par «Les patients souffrant de dépression doivent être traités pendant une période suffisamment longue d'au moins 6 mois, afin de s'assurer qu'ils ne présentent plus aucun symptôme.» (Conformément à la formulation utilisée pour d'autres antidépresseurs). La proposition a été adoptée par le demandeur/TAMM et la question a été résolue.

De plus, le CHMP a considéré que la clairance de la mirtazapine pourrait être réduite chez les patients souffrant d'une insuffisance rénale modérée à sévère (clairance de la créatinine <40 ml/minute). Il faut en tenir compte lorsque Remeron est prescrit à cette catégorie de patients (voir rubrique 4.4). Le demandeur/TAMM a, dès lors, été invité à fournir des arguments étayant la valeur seuil de 40 ml/min puisque la plage normalement définie est de 30 à 50 ml/min (insuffisance rénale modérée).

Pour étudier l'impact de l'insuffisance rénale sur les pharmacocinétiques de la mirtazapine, le demandeur/TAMM s'est référé à une étude clinique spécifiquement conçue à cette fin (étude 22503). Dans cette étude, les sujets étaient répartis en 4 classes en utilisant les valeurs d'exclusion suivantes: Groupe 1 Témoins sains normaux dont le taux de filtration glomérulaire (TFG) est >80 ml/minute/1,73 m²
Groupe 2 Insuffisance rénale légère avec un TFG de 40 à 79 ml/minute/1,73 m²

Groupe 3 Insuffisance rénale modérée à prononcée avec un TFG de 10 à 39 ml/min/1,73 m²

Groupe 4 Insuffisance rénale sévère avec un TFG <10 ml/min/1,73 m²

Chaque groupe comprenait 10 sujets.

À l'époque, c'est-à-dire en 1989, les valeurs limites définissant le degré d'insuffisance rénale étaient conformes au projet de lignes directrices pour l'industrie de la FDA intitulé: *Pharmacokinetics and Pharmacodynamics in patients with Impaired renal function: study design, data analysis, and impact on dosing and labelling* (pharmacocinétique et la pharmacodynamique chez les patients dont la fonction rénale est altérée: conception de l'étude, analyse des données et impact sur la posologie et l'étiquetage). C'est ce qui explique la valeur limite de 40 ml/minute/1,73 m². Cette orientation de la FDA a été modifiée en 1998. De plus, la ligne directrice de l'UE la plus récente n'a été définie qu'en 1994 (*Note for Guidance on the evaluation on the pharmacokinetics of medicinal products in patients with impaired renal function* [Note d'orientation sur l'évaluation de la pharmacocinétique des médicaments chez les patients dont la fonction hépatique est altérée], CHMP/EWP/225/02). Il est important de noter que les patients atteints d'une insuffisance rénale et leurs médecins doivent être informés du fait que, chez les sujets dont la fonction rénale est altérée, l'exposition à la mirtazapine peut être augmentée et qu'il existe une corrélation positive entre la gravité et l'exposition. Le CHMP a considéré que cette explication était acceptable et que cette question était donc résolue.

Rubrique 4.3 Contre-indications

Le demandeur/TAMM a restreint la contre-indication à l'hypersensibilité uniquement, conformément à la ligne directrice de la CE relative au RCP, attendu que seules les contre-indications absolues doivent être mentionnées et les contre-indications relatives déplacées pour être incluses dans la rubrique 4.3 mises en garde. Cependant, le CHMP n'a pas estimé cette explication acceptable et a demandé au demandeur/TAMM de fournir des arguments étayant la raison pour laquelle ces contre-indications ne sont pas absolues. Le CHMP était d'avis que la phénylcétonurie, les inhibiteurs de la MAO et les modifications pathologiques de la numération globulaire sont considérés comme des contre-indications absolues.

Phénylcétonurie

Le demandeur/TAMM a soutenu que, conformément à la ligne directrice relative au RCP (octobre 2005), les contre-indications dues à la présence de certains excipients (conformément à la ligne directrice sur les excipients au niveau de l'étiquetage et de la notice des médicaments à usage humain) doivent être incluses. La ligne directrice relative aux excipients dans le dossier de demande d'autorisation de mise sur le marché d'un médicament (EMA/CHMP/QWP/396951/2006) et la ligne directrice susmentionnée (CHMP/463/00) indiquent quels excipients et quelles informations doivent apparaître au niveau de l'étiquetage. L'annexe énumère explicitement les excipients qui doivent être mentionnés en tant que contre-indication (hypersensibilité à l'huile d'arachide ou de soja). Le dysfonctionnement héréditaire du métabolisme d'un acide aminé (phénylalanine), comme la phénylcétonurie, n'est toutefois pas mentionné. Comme il est stipulé dans l'annexe que l'aspartame, qui représente une source de phénylalanine, peut présenter un danger pour les patients atteints de phénylcétonurie (l'annexe ne contient cependant aucun commentaire sur la nécessité d'inclure une contre-indication dans le RCP, contrairement à ce qui est effectué pour l'huile d'arachide), celui-ci n'est pas considéré comme une contre-indication absolue. Remeron comprimés orodispersibles ne contient qu'une petite quantité de phénylalanine. Les patients sensibles à la phénylalanine cherchent généralement à limiter la phénylalanine à un taux bas (par exemple au moyen d'un régime), mais ne s'efforcent pas à parvenir à une abstinence totale. La consommation d'aspartame, dans les quantités dans lesquelles il est présent dans Remeron comprimés orodispersibles, ne constitue pas une contre-indication absolue. Il est par conséquent proposé de conserver cette mise en garde dans la rubrique correspondante, la rubrique 4.4. L'aspartame peut être/est contre-indiqué chez les jeunes enfants, mais la mirtazapine n'est pas destinée à être utilisée dans cette catégorie d'âge et ne nécessite par conséquent pas une mise en garde supplémentaire.

Le CHMP a considéré que les explications fournies semblent solides et justifiées sur le plan scientifique, en notant que la teneur du produit en aspartame est traitée de manière appropriée dans la forme proposée.

Inhibiteurs de la MAO

Le demandeur/TAMM soutient qu'il ne dispose d'aucune information provenant d'études cliniques évaluant les interactions entre les inhibiteurs des MAO (IMAO) et la mirtazapine. Comme cela est expliqué dans le dossier de demande de saisine, les études effectuées chez l'animal ont montré que la mirtazapine n'induit qu'une augmentation légère et temporaire des taux de noradrénaline et de sérotonine dans l'hippocampe (données disponibles sur demande). Comme le mécanisme d'interaction est différent pour l'interaction IMAO - mirtazapine et pour l'interaction IMAO – ISRS, il est peu probable que le risque de syndrome sérotoninergique soit aussi élevé qu'avec les autres antidépresseurs sérotoninergiques comme les ISRS. L'administration concomitante d'IMAO et de Remeron est, par conséquent, relativement contre-indiquée. Le petit nombre de rapports postérieurs à l'autorisation suggère que cette interaction n'est pas fréquente et ne justifie aucune modification de la rubrique du RCP dans laquelle est présentée la mise en garde concernant l'utilisation concomitante de Remeron et d'IMAO. Une mise en garde dans la rubrique 4.5 semble suffisante à ce propos. Il est, dès lors, proposé de ne pas inclure les IMAO en tant que contre-indication absolue dans la rubrique 4.3.

Le CHMP a considéré qu'une contre-indication est acceptable, compte tenu de l'influence marginale sur les taux de noradrénaline et de sérotonine et de l'expérience postérieure à l'autorisation disponible à ce jour.

Modifications pathologiques de la numération globulaire

Le demandeur/TAMM a stipulé qu'il n'existe aucune donnée indiquant que la mirtazapine aggrave les conditions dans lesquelles la numération globulaire se trouve modifiée. Compte tenu de la faible incidence de l'état le plus sérieux, c'est-à-dire l'agranulocytose (indépendamment de la question de causalité ou du fait qu'elle dépasse ou non l'incidence de base), cela ne constitue pas une contre-indication absolue et ne doit pas être inclus dans la rubrique 4.3

En ce qui concerne les modifications pathologiques de la numération globulaire, le CHMP a considéré que le texte proposé, basé sur le rapport de la méta-analyse fourni dans les réponses du demandeur/TAMM, est acceptable.

Rubrique 4.5 Mises en gardes spéciales et précautions d'emploi

Dans les rubriques 4.3 (Contre-indications) et 4.5 (Interaction avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions) du RCP, l'interaction avec des IMAO fait l'objet d'une contre-indication absolue conformément aux RCP des ISRS et des IRSN. Le CHMP a estimé que les arguments avancés par le demandeur/TAMM étaient insuffisants pour justifier le fait que la mirtazapine agirait différemment des ISRS et des IRSN (comme la venlafaxine). De plus, le CHMP était d'avis que le mécanisme d'interaction des IMAO avec la mirtazapine est différent de celui des ISRS. Le petit nombre de rapports postérieurs à l'autorisation ne justifie pas cela non plus. C'est pourquoi il a été recommandé d'ajouter une référence croisée à la rubrique 4.3 du RCP dans la rubrique 4.5 (après le texte relatif à l'interaction avec les IMAO), conformément au RCP harmonisé pour les ISRS et conformément au RCP pour la venlafaxine - un IRSN.

À la suite de cette discussion, le texte suivant a été adopté d'un commun accord par le CHMP et le demandeur/TAMM afin d'inclure les modifications suivantes: suppression d'une référence à la rubrique 4.3 pour le syndrome sérotoninergique, suppression d'«autres» et addition de «venlafaxine» dans le texte suivant. Le demandeur/TAMM a également accepté d'inclure l'interaction avec les IMAO dans la rubrique 4.3 du RCP:

Interactions pharmacodynamiques

La mirtazapine ne doit pas être administrée de manière concomitante avec des inhibiteurs des MAO ou dans les deux heures suivant l'arrêt du traitement par des inhibiteurs des MAO (voir rubrique 4.3).

De plus, comme dans le cas des ~~autres~~ ISRS, la co-administration avec d'autres principes actifs sérotoninergiques (L-tryptophane, triptanes, tramadol, linézolid, ISRS, venlafaxine, lithium et préparations contenant du millepertuis – *Hypericum perforatum*) est susceptible d'aboutir à une incidence d'effets associés à la sérotonine ~~5-HT~~ (syndrome sérotoninergique: voir ~~Rubrique 4.3 Contreindications et~~ rubrique 4.4 ~~Mises en garde spéciales et précautions d'emploi~~). Il convient de recommander d'utiliser ces médicaments avec prudence et une surveillance clinique plus étroite est nécessaire lorsque ceux-ci sont associés à la mirtazapine.

Par conséquent, le libellé suivant à propos des interactions pharmacodynamiques a été recommandé pour la Rubrique 4.5 du RCP:

Interactions pharmacodynamiques

- La mirtazapine ne doit pas être administrée de manière concomitante avec des inhibiteurs des MAO ou dans les deux heures suivant l'arrêt du traitement par des inhibiteurs des MAO. Il convient, au contraire, d'attendre environ deux semaines avant que les patients sous mirtazapine puissent être traités avec des inhibiteurs des MAO.

- De plus, comme dans le cas des ISRS, la co-administration avec d'autres principes actifs sérotoninergique (tryptophane, tryptamines, tramadol, linézolid, ISRS, venlafaxine, lithium et préparations contenant du millepertuis – *Hypericum perforatum*) est susceptible d'aboutir à une incidence d'effets associés à la sérotonine (syndrome sérotoninergique: voir rubrique 4.4). Il convient de recommander d'utiliser ces médicaments avec prudence et une surveillance clinique plus étroite est nécessaire lorsque ceux-ci sont associés à la mirtazapine.

- La mirtazapine est susceptible d'accentuer les propriétés sédatives des benzodiazépines et d'autres sédatifs (notamment la plupart des agents antipsychotiques, des antagonistes des antihistaminiques H₁, des opiacés). Il convient de prescrire ces médicaments en même temps que la mirtazapine avec prudence.

- La mirtazapine est susceptible d'accentuer l'effet dépresseur de l'alcool. Il convient donc de conseiller aux patients d'éviter la consommation d'alcool tant qu'ils sont sous mirtazapine.

Il est justifié de contrôler les signes de début de stimulation sérotonergique continue excessive.

- À une dose de 30 mg une fois par jour, la mirtazapine induisait une augmentation légère mais statistiquement significative du rapport international normalisé (international normalized ratio- INR) chez les sujets traités par la warfarine. Comme, à une dose plus forte de mirtazapine, un effet plus prononcé ne peut pas être exclu, il est conseillé de contrôler l'INR en cas de traitement concomitant par la warfarine et la mirtazapine.

De plus, dans la rubrique 4.5 du RCP, le CHMP a considéré qu'il est suffisant de mentionner que le Lithium et la mirtazapine ne présentaient pas d'interactions pharmacocinétiques (dernier paragraphe rubrique 4.5) sans autre précision. La formulation générale quant à l'absence d'interactions ne doit pas être incluse. Enfin, l'étude portant sur l'interaction avec la cimétidine doit être incluse dans la rubrique 4.5. Interactions pharmacocinétiques. C'est pourquoi le texte suivant a été recommandé:

Interactions pharmacocinétiques

- La carbamazépine et la phénytoïne, des inducteurs de CYP3A4, accroissaient la clairance de la mirtazapine par un facteur 2 environ, ce qui aboutissait à une diminution de la concentration moyenne de mirtazapine dans le plasma de 60 % et 45 %, respectivement. Si de la carbamazépine ou un autre inducteur quelconque du métabolisme hépatique (comme la rifampicine) est ajouté au traitement par la mirtazapine, il peut être nécessaire d'augmenter la dose de mirtazapine. En cas d'interruption du traitement par un médicament de ce type, il peut être nécessaire de réduire la dose de mirtazapine.
- La co-administration du kétoconazole, un puissant inhibiteur de CYP3A4, augmentait le niveau du pic plasmatique et la surface sous la courbe de la mirtazapine d'approximativement 40 % et 50 % respectivement. ~~Il convient de coadministrer avec prudence la mirtazapine avec des inhibiteurs puissants de CYP3A4, des inhibiteurs des protéases du VIH, des antifongiques à base d'azole, l'érythromycine ou la néfazodone.~~

- *Si la cimétidine (un inhibiteur faible de CYP1A2, CYP2D6 et CYP3A4) est administrée avec la mirtazapine, la concentration plasmatique moyenne de mirtazapine peut augmenter de plus de 50 %. Il convient d'être prudent et la dose peut devoir être réduite lorsque la mirtazapine est co-administrée avec des inhibiteurs puissants de CYP3A4, des inhibiteurs des protéases du VIH, des antifongiques à base d'azole, de l'érythromycine, de la cimétidine ou du néfazodone.*
- ~~Aucune interaction pharmacocinétique significative n'est prévisible entre la mirtazapine et d'autres substances psychotiques actives puisque la plupart des substances psychotiques actives sont métabolisées par les nombreuses isoenzymes du cytochrome P450 (CYP) et une voie métabolique compensera l'autre en cas d'inhibition d'une ou plusieurs des isoenzymes CYP. La mirtazapine n'inhibe ou n'active pas significativement les isoenzymes CYP.~~
- Les études sur les interactions n'ont fait apparaître aucun effet pharmacocinétique pertinent sur le traitement simultané de la mirtazapine par la paroxétine, l'amitriptyline, le ~~ou~~ risperidone **ou le lithium**. Une dose unique de mirtazapine n'aboutit pas à un effet aigu quelconque sur les pharmacocinétiques du lithium à l'équilibre.

Rubrique 4.8 Effets indésirables

Pendant la dernière période du rapport de sécurité mis à jour périodiquement (01 septembre 2004 au 01 septembre 2007), 36 cas d'hyponatrémie et 8 cas de SIADH ont été signalés sous mirtazapine (Remeron). Par conséquent l'hyponatrémie et le SIADH sont déjà décrits sous le point 4.4 Mises en gardes particulières. À des fins d'homogénéité, le CHMP a considéré que ces effets indésirables doivent également être mentionnés sous le point 4.8 (Effets indésirables). Cette proposition a été adoptée par le demandeur/TAMM et la question a été résolue.

Notice

Il a été recommandé d'apporter à la notice les modifications suivantes, conformément aux modifications du RCP.

a. AVANT DE PRENDRE REMERON

Grossesse et allaitement

Demandez conseil à votre pharmacien ou à votre médecin avant de prendre un médicament, quel qu'il soit.

L'expérience limitée en ce qui concerne l'administration de Remeron aux femmes enceintes n'indique pas une augmentation du risque. Cependant, il convient d'être prudent en cas d'utilisation pendant la grossesse.

~~Ne prenez pas Remeron si vous êtes enceinte. Cependant, dans certains cas particuliers, votre médecin peut vous prescrire Remeron, parce que cela peut être la meilleure solution, dans votre intérêt et dans celui de votre enfant.~~

Si vous devenez enceinte ou prévoyez de le devenir alors que vous prenez Remeron, demandez à votre médecin si vous pouvez continuer votre traitement par Remeron.

Demandez à votre médecin si vous pouvez allaiter pendant que vous prenez Remeron.

b. AVANT DE PRENDRE REMERON

Soyez vigilants si vous prenez Remeron en association avec:

- **des antidépresseurs tels que des ISRS, la venlafaxine et le L-tryptophane ou les triptanes** (utilisés comme traitement anti-migraineux), **le tramadol** (un antalgique), **le linézolid** (un antibiotique), **le lithium** (utilisé dans le traitement de certains états psychiatriques) **et les préparations contenant du millepertuis (*Hypericum perforatum*)** (un antidépresseur à base de plantes). Dans de très rares cas, il arrive que Remeron, seul ou en association avec ces médicaments, provoque que l'on appelle un syndrome sérotoninergique. Certains des symptômes de ce syndrome sont les suivants : fièvre inexplicable, accès de transpiration, accélération du rythme cardiaque, diarrhées, contractions musculaires (incontrôlables), frissons, accentuation des

réflexes, agitation, troubles de l'humeur et inconscience. Si vous ressentez plusieurs de ces symptômes, consultez immédiatement votre médecin.

Le CHMP a considéré que le texte proposé aux points **a** et **b** était acceptable. Il a été recommandé d'inclure dans la notice une mise en garde concernant l'utilisation pendant la grossesse et le risque possible d'effets de sevrage chez le nouveau-né.

MOTIFS DE LA MODIFICATION DU (DES) RÉSUMÉ(S) DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT, DE L'ÉTIQUETAGE ET DE LA NOTICE

Considérant que

- la saisine était destinée à l'harmonisation des résumés des caractéristiques du produit, de l'étiquetage, de la notice et du module 3.

- les résumés des caractéristiques du produit, l'étiquetage, la notice et le module 3 proposés par les titulaires de l'autorisation de mise sur le marché ont été évalués en se fondant sur la documentation fournie et sur la discussion scientifique tenue au sein du comité,

le CHMP a recommandé la modification des autorisations de mise sur le marché pour lesquelles le résumé des caractéristiques du produit, l'étiquetage et la notice sont présentés à l'annexe III pour Remeron et les dénominations associées (voir Annexe I).

ANNEXE III

**RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT,
ETIQUETAGE ET NOTICE**

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Remeron et noms associés (voir Annexe 1) 15 mg, comprimés orodispersibles
Remeron et noms associés (voir Annexe 1) 30 mg, comprimés orodispersibles
Remeron et noms associés (voir Annexe 1) 45 mg, comprimés orodispersibles

[Voir annexe I – A compléter au niveau national]

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé orodispersible de Remeron 15 mg contient 15 mg de mirtazapine.
Chaque comprimé orodispersible de Remeron 30 mg contient 30 mg de mirtazapine.
Chaque comprimé orodispersible de Remeron 45 mg contient 45 mg de mirtazapine.

Excipients :

Chaque comprimé orodispersible de Remeron 15 mg contient 4,65 mg d'aspartam et 28 mg de saccharose.

Chaque comprimé orodispersible de Remeron 30 mg contient 9,30 mg d'aspartam et 56 mg de saccharose.

Chaque comprimé orodispersible de Remeron 45 mg contient 13,95 mg d'aspartam et 84 mg de saccharose.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé orodispersible.

Comprimé orodispersible à 15 mg :

Rond, blanc, à angles biseautés avec le code « TZ/1 » d'un côté.

Comprimé orodispersible à 30 mg :

Rond, blanc, à angles biseautés avec le code « TZ/2 » d'un côté.

Comprimé orodispersible à 45 mg :

Rond, blanc, à angles biseautés avec le code « TZ/4 » d'un côté.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Traitement des épisodes dépressifs majeurs.

4.2 Posologie et mode d'administration

Adultes

La dose efficace journalière 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.

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 sans danger.

Enfants et adolescents de moins de 18 ans

Remeron est déconseillé chez l'enfant et l'adolescent de moins de 18 ans (voir rubrique 4.4).

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 Remeron 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 Remeron 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).

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

Les comprimés doivent être pris par voie orale. Le comprimé se désagrègera rapidement et pourra être avalé sans eau.

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).

4.3 Contre-indications

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

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 Remeron 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 antécédants 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 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 Remeron devra être donné au patient.

Aplasie médullaire

Des cas d'aplasie médullaire, en général granulocytopénie ou agranulocytose, ont été rapportés au cours d'un traitement par Remeron. De rares cas d'agranulocytose réversible ont été rapportés au cours d'études cliniques avec Remeron. Depuis la commercialisation de Remeron, 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, Remeron 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 Remeron 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 Remeron 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. D'après l'expérience depuis commercialisation, la survenue d'un syndrome sérotoninergique est très rare chez les patients traités par Remeron 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 Remeron, 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 produit.

4.5 Interaction 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 dépresseurs 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 coadministration 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.

4.6 Grossesse et allaitement

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). Remeron ne sera prescrit qu'avec prudence chez la femme enceinte. Si Remeron 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.

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 Remeron 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 Remeron pour la mère.

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

Remeron a une influence mineure ou modérée sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Remeron 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 Remeron.

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés, survenant chez plus de 5 % des patients traités par Remeron 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 Remeron. 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 Remeron 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 Remeron

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
<i>Investigations</i>	Prise de poids¹				
<i>Affections hématologiques et du système lymphatique</i>					- Aplasie médullaire (granulocytopénie, agranulocytose, anémie arégénérative, thrombocytopénie) - Eosinophilie
<i>Affections du système nerveux</i>	- Somnolence^{1, 4} - Sédation^{1, 4} - Céphalée²	- Léthargie¹ - Sensations vertigineuses - Tremblements	- Paresthésies² - Syndrome des jambes sans repos - Syncope	Myoclonies	- Convulsions (crises) - Syndrome sérotoninergique - Paresthésies orales
<i>Affections gastro-intestinales</i>	Sécheresse de la bouche	- Nausées³ - Diarrhée² - Vomissements²	Hypoesthésie orale		Œdème de la sphère buccale
<i>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</i>		Exanthème²			
<i>Affections musculo-squelettiques et systémiques</i>		- Arthralgies - Myalgies - Rachialgies¹			
<i>Troubles du métabolisme et de la nutrition</i>	Augmentation de l'appétit¹				Hyponatrémie
<i>Affections vasculaires</i>		Hypotension orthostatique	Hypotension²		
<i>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</i>		- Œdème périphérique¹ - Fatigue			
<i>Affections hépatobiliaires</i>				Elévation des transaminases	

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
<i>Affections psychiatriques</i>		▪ Rêves anormaux ▪ Confusion ▪ Anxiété^{2, 5} ▪ Insomnie^{3, 5}	▪ Cauchemars² ▪ Accès maniaques ▪ Agitation² ▪ Hallucinations ▪ Agitation psychomotrice (dont akathisie, hyperkinésie)		▪ Idées suicidaires⁶ ▪ Comportement suicidaire⁶
<i>Affections endocriniennes</i>					▪ Sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique

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

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

³ 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 Remeron.

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

⁵ 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.

⁶ 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 Remeron comparativement au placebo).

4.9 Surdosage

L'expérience actuelle sur le surdosage avec Remeron seul indique que les symptômes sont en général modérés. Une dépression du système nerveux central, avec désorientation et sédation prolongée, a été rapportée, ainsi qu'une tachycardie et une hyper ou hypotension modérée. 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.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : autres antidépresseurs, code ATC : N06AX11

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. Les deux énantiomères de la mirtazapine semblent intervenir 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.

L'activité antagoniste de la mirtazapine sur les récepteurs H₁ de l'histamine est associée à ses propriétés sédatives. La mirtazapine n'a pratiquement aucune activité anticholinergique et, aux doses thérapeutiques, n'a pratiquement pas d'effet sur le système cardiovasculaire.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Après administration orale de Remeron, la mirtazapine, substance active, est rapidement et bien absorbée (biodisponibilité ≈ 50 %), le pic de concentration plasmatique étant atteint en une heure environ. La liaison de la mirtazapine aux protéines plasmatiques est d'environ 85 %. 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 quoi le produit ne s'accumule plus. La mirtazapine présente une pharmacocinétique linéaire dans la fourchette des doses recommandées. La prise de nourriture n'a pas d'influence sur la pharmacocinétique de la mirtazapine.

La mirtazapine est largement métabolisée et éliminée dans les urines et les fèces en quelques jours. 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. 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, carcinogénèse ou génotoxicité, 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 associées à un traitement à long terme par de fortes doses d'inducteurs des enzymes hépatiques.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

sphères de sucre
hypromellose
povidone K30
stéarate de magnésium
copolymère E d'aminoalkyl méthacrylate
aspartam (E951)
acide citrique anhydre
crospovidone (type A)
mannitol (E421)
cellulose microcristalline

arôme naturel et artificiel d'orange (No. SN027512)
bicarbonate de sodium

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

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

Plaquette thermoformée rigide prédécoupée avec sécurité enfant s'ouvrant par désoperculage composée d'un complexe feuille d'aluminium / film de plastiques et operculée avec un complexe aluminium à base de papier dont la face interne est traitée pour le thermo-scellage.

Le film de plastiques contient du PVC (chlorure de polyvinyl), du polyamide et du polyester.

Les plaquettes thermoformées contiennent 6 comprimés orodispersibles chacune. Les présentations suivantes sont disponibles pour chaque dosage: 6 (1x6), 18 (3x6), 30 (5x6), 48 (8x6), 96 (16x6) et 180 (10x18 (3x6)) comprimés orodispersibles.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Pas d'exigences particulières.

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

[Voir Annexe I – A compléter au niveau national]

{Nom et adresse}

<{tél}>

<{fax}>

<{e-mail}>

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

[A compléter au niveau national]

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

[A compléter au niveau national]

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[A compléter au niveau national]

ETIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR

Etui, 15 mg

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Remeron et noms associés (voir Annexe 1) 15 mg, comprimés orodispersibles
[Voir annexe 1 – A compléter au niveau national]

Mirtazapine

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé orodispersible contient 15 mg de mirtazapine

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Sphères de sucre (contenant du saccharose) et aspartam (E951)

Voir la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Comprimé orodispersible

6 comprimés orodispersibles
18 comprimés orodispersibles
30 comprimés orodispersibles
48 comprimés orodispersibles
96 comprimés orodispersibles

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

Voie orale.



Détachez selon les
pointillés



Soulevez avec précautions la feuille de
protection...



...en commençant par le coin
indiqué par la flèche



Placez le comprimé sur la langue

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE 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

8. DATE DE PEREMPTION

EXP

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

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

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

[Voir annexe 1 – A compléter au niveau national]

{Nom et Adresse}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

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

[A compléter au niveau national]

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

[A compléter au niveau national]

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Remeron 15

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR

Etiquette sur le lot fardelé, 15 mg

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Remeron et noms associés (voir Annexe 1) 15 mg, comprimés orodispersibles
[Voir annexe 1 – A compléter au niveau national]

Mirtazapine

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé orodispersible contient 15 mg de mirtazapine

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Sphères de sucre (contenant du saccharose) et aspartam (E951)

Voir la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Comprimé orodispersible

180 comprimés orodispersibles

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

Voie orale.



Détachez selon les
pointillés



Soulevez avec précautions la feuille de
protection...



...en commençant par le coin
indiqué par la flèche



Placez le comprimé sur la langue

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE 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

8. DATE DE PEREMPTION

EXP

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

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

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE
--

[Voir annexe 1 – A compléter au niveau national]

{Nom et Adresse}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

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

[A compléter au niveau national]

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE
--

[A compléter au niveau national]

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Remeron 15

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

Plaquette thermoformée, 15 mg

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Remeron et noms associés (voir Annexe 1) 15 mg, comprimés orodispersibles
[Voir annexe 1 – A compléter au niveau national]

Mirtazapine

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

[Voir annexe I - A compléter au niveau national]

3. DATE DE PEREMPTION

EXP

4. NUMERO DU LOT

Lot

5. AUTRES

DÉTACHEZ

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR

Etui, 30 mg

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Remeron et noms associés (voir Annexe 1) 30 mg, comprimés orodispersibles
[Voir annexe 1 – A compléter au niveau national]

Mirtazapine

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé orodispersible contient 30 mg de mirtazapine

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Sphères de sucre (contenant du saccharose) et aspartam (E951)

Voir la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Comprimé orodispersible

6 comprimés orodispersibles
18 comprimés orodispersibles
30 comprimés orodispersibles
48 comprimés orodispersibles
96 comprimés orodispersibles

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

Voie orale.



Détachez selon les
pointillés



Soulevez avec précautions la feuille de
protection...



...en commençant par le coin
indiqué par la flèche



Placez le comprimé sur la langue

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE 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

8. DATE DE PEREMPTION

EXP

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

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

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

[Voir annexe 1 – A compléter au niveau national]

{Nom et Adresse}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

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

[A compléter au niveau national]

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

[A compléter au niveau national]

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Remeron 30

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR

Étiquette sur le lot fardelé, 30 mg

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Remeron et noms associés (voir Annexe 1) 30 mg, comprimés orodispersibles
[Voir annexe 1 – A compléter au niveau national]

Mirtazapine

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé orodispersible contient 30 mg de mirtazapine

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Sphères de sucre (contenant du saccharose) et aspartam (E951)

Voir la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Comprimé orodispersible

180 comprimés orodispersibles

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

Voie orale.



Détachez selon les
pointillés



Soulevez avec précautions la feuille de
protection...



...en commençant par le coin
indiqué par la flèche



Placez le comprimé sur la langue

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE 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

8. DATE DE PEREMPTION

EXP

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

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

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

[Voir annexe 1 – A compléter au niveau national]

{Nom et Adresse}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

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

[A compléter au niveau national]

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

[A compléter au niveau national]

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Remeron 30

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

Plaquette thermoformée, 30 mg

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Remeron et noms associés (voir Annexe 1) 30 mg, comprimés orodispersibles
[Voir annexe 1 – A compléter au niveau national]

Mirtazapine

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

[Voir annexe I - A compléter au niveau national]

3. DATE DE PEREMPTION

EXP

4. NUMERO DU LOT

Lot

5. AUTRES

DÉTACHEZ

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR

Etui, 45 mg

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Remeron et noms associés (voir Annexe 1) 45 mg, comprimés orodispersibles
[Voir annexe 1 – A compléter au niveau national]

Mirtazapine

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé orodispersible contient 45 mg de mirtazapine

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Sphères de sucre (contenant du saccharose) et aspartam (E951)

Voir la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Comprimé orodispersible

6 comprimés orodispersibles
18 comprimés orodispersibles
30 comprimés orodispersibles
48 comprimés orodispersibles
96 comprimés orodispersibles

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

Voie orale.



Détachez selon les
pointillés



Soulevez avec précautions la feuille de
protection...



...en commençant par le coin
indiqué par la flèche



Placez le comprimé sur la langue

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE 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

8. DATE DE PEREMPTION

EXP

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

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

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

[Voir annexe 1 – A compléter au niveau national]

{Nom et Adresse}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

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

[A compléter au niveau national]

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

[A compléter au niveau national]

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Remeron 45

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR

Étiquette sur le lot fardelé , 45 mg

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Remeron et noms associés (voir Annexe 1) 45 mg, comprimés orodispersibles
[Voir annexe 1 – A compléter au niveau national]

Mirtazapine

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé orodispersible contient 45 mg de mirtazapine

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Sphères de sucre (contenant du saccharose) et aspartam (E951)

Voir la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Comprimé orodispersible

180 comprimés orodispersibles

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

Voie orale.



Détachez selon les pointillés



Soulevez avec précautions la feuille de protection...



...en commençant par le coin indiqué par la flèche



Placez le comprimé sur la langue

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE 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

8. DATE DE PEREMPTION

EXP

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

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

[Voir annexe 1 – A compléter au niveau national]

{Nom et Adresse}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

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

[A compléter au niveau national]

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

[A compléter au niveau national]

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Remeron 45

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

Plaquette thermoformée, 45 mg

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Remeron et noms associés (voir Annexe 1) 45 mg, comprimés orodispersibles
[Voir annexe 1 – A compléter au niveau national]

Mirtazapine

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

[Voir annexe I - A compléter au niveau national]

3. DATE DE PEREMPTION

EXP

4. NUMERO DU LOT

Lot

5. AUTRES

DÉTACHEZ

NOTICE

NOTICE: INFORMATION DE L'UTILISATEUR

Remeron et noms associés (voir Annexe I) 15 mg, comprimés orodispersibles
Remeron et noms associés (voir Annexe I) 30 mg, comprimés orodispersibles
Remeron et noms associés (voir Annexe I) 45 mg, comprimés orodispersibles

[Voir Annexe I – A compléter au niveau national]

Mirtazapine

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 d'autres questions, si vous avez un doute, demandez plus d'informations à votre médecin ou 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 votre pharmacien.

Dans cette notice:

1. Qu'est-ce que Remeron et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Remeron
3. Comment prendre Remeron
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Remeron
6. Informations supplémentaires

1. QU'EST-CE QUE REMERON ET DANS QUEL CAS EST-IL UTILISE

Remeron fait partie d'un groupe de médicaments appelés **antidépresseurs**.
Remeron est utilisé pour traiter la maladie dépressive.

2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS A € AVANT DE PRENDRE REMERON

Ne prenez jamais Remeron

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

Faites attention avec Remeron

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

Remeron ne doit habituellement pas être utilisé chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans. 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 Remeron 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 Remeron 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 Remeron 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 Remeron n'a pas encore été établie dans cette tranche d'âge.

Idées suicidaires et aggravation de votre dépression

Si vous souffrez de dépression, vous pouvez parfois avoir des idées d'auto-agression (agression envers vous-même) ou de suicide. 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 suicidaires ou d'auto-agression, 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 Remeron

- Si vous avez actuellement ou si vous avez déjà présenté l'une des affections suivantes :
 - Si vous ne l'avez pas déjà fait, parlez à votre médecin de ces affections avant de prendre Remeron.
 - **convulsions** (épilepsie). Si vous développez des crises convulsives ou que leur fréquence augmente, arrêtez de prendre Remeron et contactez immédiatement votre médecin ;
 - **affections hépatiques**, y compris une jaunisse. Si une jaunisse apparaît, arrêtez de prendre Remeron 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 ou surexcité, arrêtez de prendre Remeron 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 développez des signes d'infection, tels qu'une fièvre élevée inexpliquée, des maux de gorge ou des ulcérations de la bouche :
 - Arrêtez de prendre Remeron 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.

Prise d'autres médicaments

Informez votre médecin ou votre pharmacien si vous prenez (ou envisagez de prendre) l'un des médicaments figurant sur la liste suivante.

Informez également votre médecin ou votre pharmacien si vous prenez ou avez récemment pris tout autre médicament, y compris des médicaments obtenus sans ordonnance.

Ne prenez pas Remeron en association avec :

- **des inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO)**. Ne prenez pas non plus Remeron pendant les deux semaines qui suivent l'arrêt d'un traitement par des IMAO. Si vous arrêtez de prendre

Remeron, 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 Remeron 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, Remeron 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 inexpliquée, 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 Remeron dans votre sang. Si vous prenez ce médicament, informez-en votre médecin. Il sera peut-être nécessaire de diminuer la dose de Remeron, 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, Remeron peut accentuer les étourdissements causés 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).
Utilisés en association avec Remeron, ces médicaments peuvent augmenter la quantité de Remeron dans votre sang. Si vous prenez ces médicaments, informez-en votre médecin. Il sera peut-être nécessaire de diminuer la dose de Remeron, 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.
Utilisé en association avec Remeron, ces médicaments peuvent diminuer la quantité de Remeron dans votre sang. Si vous prenez ces médicaments, informez-en votre médecin. Il sera peut-être nécessaire d'augmenter la dose de Remeron, ou, à l'arrêt de ces médicaments, de la diminuer de nouveau.
- **des médicaments pour empêcher le sang de coaguler**, tels que la warfarine.
Remeron 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.

Aliments et boissons

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

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

Vous pouvez prendre Remeron accompagné ou non de nourriture.

Grossesse et allaitement

Demandez conseil à votre médecin ou pharmacien avant de prendre tout médicament.

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

Si vous prenez Remeron et que vous tombez enceinte ou prévoyez de l'être, demandez à votre médecin si vous pouvez continuer à prendre Remeron. Si vous prenez Remeron jusqu'à ou peu avant la naissance, votre nouveau-né devra être surveillé à la recherche de possibles effets indésirables.

Demandez à votre médecin si vous pouvez allaiter pendant votre traitement par Remeron.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Remeron peut affecter votre concentration ou votre vigilance. Assurez-vous que vos capacités ne sont pas altérées avant de conduire ou d'utiliser une machine.

Informations importantes concernant certains composants de Remeron

Les comprimés orodispersibles de Remeron contiennent des sphères de sucre contenant du saccharose. Si votre médecin vous a dit que vous aviez une intolérance à certains sucres, contactez-le avant de prendre ce médicament.

Les comprimés orodispersibles de Remeron contiennent de l'aspartam, une source de phénylalanine. Ce produit peut être dangereux pour les patients atteints de phénylcétonurie.

3. COMMENT PRENDRE REMERON

Respectez toujours la posologie indiquée par votre médecin ou votre pharmacien. En cas de doute, consultez votre médecin ou votre pharmacien.

Quelle quantité prendre

La dose de départ habituelle 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 pathologie rénale ou hépatique, votre médecin pourra être amené à adapter la dose.

Quand prendre Remeron

→ Prenez Remeron chaque jour à la même heure.

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

La dose la plus élevée doit être prise au coucher.

Prenez le comprimé orodispersible comme suit:

Prenez les comprimés par voie orale.

1. N'écrasez pas le comprimé orodispersible

Afin d'éviter d'écraser le comprimé orodispersible, ne le poussez pas à travers l'alvéole (Figure A).

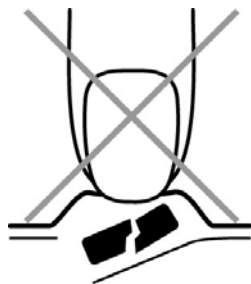


Fig. A.

2. Détachez une alvéole

Chaque plaquette thermoformée contient 6 alvéoles de comprimés, séparées par des perforations. Détachez une alvéole en suivant les pointillés. (Figure 1).

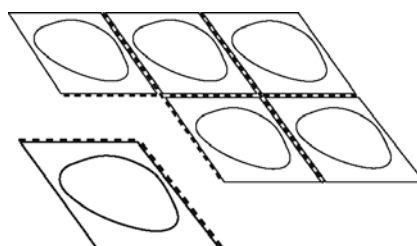


Fig. 1.

3. **Soulevez la feuille de protection**

Soulevez la feuille de protection avec précaution, en commençant par le coin indiqué par la flèche (Figures 2 et 3).

Fig. 2.

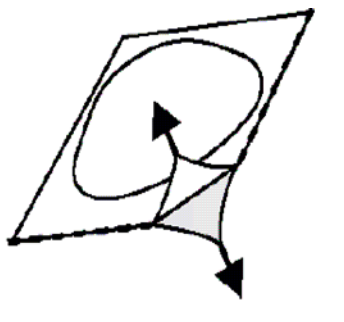
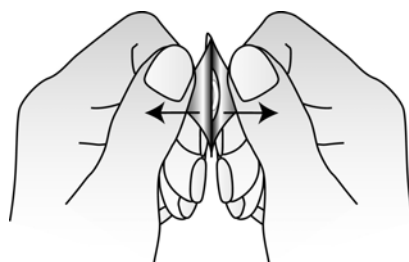


Fig. 3.



4. **Sortez le comprimé orodispersible**

Sortez le comprimé orodispersible avec des mains sèches et placez-le sur la langue. (Figure 4).

Fig. 4.



Il se désagrègera rapidement et pourra être avalé sans eau.

Quand pouvez-vous espérer commencer à vous sentir mieux

Habituellement, Remeron 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 Remeron:

→ 2 à 4 semaines après avoir commencé à prendre Remeron, 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 Remeron pendant 4 à 6 mois après la disparition de vos symptômes dépressifs.

Si vous avez pris plus de Remeron que vous n'auriez dû

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

Les effets les plus probables d'un surdosage de Remeron (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**.

Si vous oubliez de prendre Remeron

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

- Si vous avez oublié de prendre votre dose de Remeron, ne prenez pas la dose oubliée. Sautez-la simplement. 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.

Si vous arrêtez de prendre Remeron

→ N'arrêtez de prendre Remeron 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 Remeron, même si votre dépression s'est améliorée. Si vous arrêtez de prendre Remeron brutalement vous pourriez vous sentir mal, somnolent, 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

Comme tous les médicaments, Remeron peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Certains effets indésirables peuvent survenir plus fréquemment que d'autres. Les effets indésirables potentiels de Remeron sont listés ci-dessous et peuvent être classés en:

- | | |
|-------------------------|--|
| • Très fréquent: | touchant plus d'une personne sur 10 |
| • Fréquent: | touchant de 1 à 10 personnes sur 100 |
| • Peu fréquent: | touchant de 1 à 10 personnes sur 1 000,00 |
| • Rare: | touchant de 1 à 10 personnes sur 10 000,00 |
| • Très rare: | touchant moins d'une personne sur 10 000,00 |
| • Indéterminé: | ne peut pas être estimé au vu des données disponibles. |

Très fréquent:

- augmentation de l'appétit et prise de poids
- somnolence ou endormissement
- maux de tête
- sécheresse buccale

Fréquent:

- léthargie
- étourdissements
- 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:

- sentiment d'exaltation ou de surexcitation (manie)
→ Arrêtez de prendre Remeron et informez-en immédiatement votre médecin
- sensations anormales au niveau de la peau: par exemple brûlures, picotements, chatouillements ou fourmillements (paresthésies)
- impatiences dans les jambes
- évanouissement (syncope)
- sensation d'engourdissement dans la bouche (hypoesthésie)
- tension artérielle basse
- cauchemars
- agitation
- hallucinations
- besoin urgent de bouger

Rare:

- coloration jaune des yeux ou de la peau pouvant suggérer une altération de la fonction hépatique (jaunisse)
→ Arrêtez de prendre Remeron et informez-en immédiatement votre médecin
- secousses ou contractions musculaires (myoclonie)

Indéterminé:

- signes d'infection, tels que forte fièvre subite inexpiquée, maux de gorge et ulcérations de la bouche (agranulocytose)
→ Arrêtez de prendre Remeron et contactez immédiatement votre médecin pour un examen sanguin.
Dans de rares cas, Remeron peut provoquer une altération de la production des cellules sanguines (aplasie médullaire). Certaines personnes peuvent devenir moins résistantes aux infections dans la mesure où Remeron peut causer une insuffisance temporaire en globules blancs (granulocytopénie). Dans de rares cas, Remeron 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)
→ Arrêtez de prendre Remeron et informez-en immédiatement votre médecin
- combinaison de symptômes tels que fièvre inexpiquée, sueurs, augmentation de la fréquence cardiaque, diarrhée, contractions musculaires (incontrôlables), frissons, augmentation des réflexes, agitation, sautes d'humeur et perte de connaissance. Dans de très rares cas, ces symptômes peuvent être les signes d'un syndrome sérotoninergique.
→ Arrêtez de prendre Remeron et informez-en immédiatement votre médecin.

- penser à se faire du mal ou à se tuer
→ Contactez votre médecin ou allez tout de suite à l'hôpital.
- sensations anormales dans la bouche (paresthésies orales)
- gonflement dans la bouche (œdème buccal)
- hyponatrémie
- sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique

Si l'un de ces effets indésirables devient grave, ou si vous présentez des effets indésirables non mentionnés dans cette notice, veuillez en informer votre médecin ou votre pharmacien.

5. COMMENT CONSERVER REMERON

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

Ne pas utiliser Remeron après la date de péremption mentionnée sur la boîte et sur la plaquette thermoformée. La date d'expiration fait référence au dernier jour du mois.

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

Les médicaments ne doivent pas être jetés au tout à l'égout ou avec les ordures ménagères.

Demandez à votre pharmacien ce qu'il faut faire des médicaments inutilisés. Ces mesures permettront de protéger l'environnement.

6. INFORMATIONS SUPPLEMENTAIRES

Que contient Remeron

- La substance active est la mirtazapine.
Les comprimés orodispersibles de Remeron 15 mg contiennent 15 mg de mirtazapine chacun.
Les comprimés orodispersibles de Remeron 30 mg contiennent 30 mg de mirtazapine chacun.
Les comprimés orodispersibles de Remeron 45 mg contiennent 45 mg de mirtazapine chacun.
- Les autres composants sont: les sphères de sucre, l'hypromellose, la povidone K30, le stéarate de magnésium, le copolymère E d' aminoalkyl méthacrylate, l'aspartam (E951), l'acide citrique anhydre, la crospovidone (type A), le mannitol (E421), la cellulose microcristalline, l'arôme naturel et artificiel d'orange (No. SN027512) et le bicarbonate de sodium.

Qu'est ce que Remeron et contenu de l'emballage extérieur

Remeron sont des comprimés orodispersibles.

Les comprimés orodispersibles à 15 mg de Remeron sont ronds, blancs, à angles biseautés avec le code « TZ/1 » d'un côté.

Les comprimés orodispersibles à 30 mg de Remeron sont ronds, blancs, à angles biseautés avec le code « TZ/2 » d'un côté.

Les comprimés orodispersibles à 45 mg de Remeron sont ronds, blancs, à angles biseautés avec le code « TZ/4 » d'un côté.

Les comprimés orodispersibles sont conditionnés en plaquettes thermoformées prédécoupées avec sécurité enfant.

Pour les comprimés orodispersibles de Remeron à 15, 30 et 45 mg, les présentations suivantes sont disponibles: 6, 18, 30, 48, 90, 96 et 180 comprimés orodispersibles (toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées).

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché et fabricant

[Voir Annexe I – A compléter au niveau national]

{Nom et adresse}

< {Tél} >

< {Fax} >

< {Adresse électronique} >

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

[Sans objet en référence à l'article 30]

La dernière date à laquelle cette notice a été approuvée est.

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Remeron et noms associés (voir Annexe 1) 15 mg, comprimé pelliculé
Remeron et noms associés (voir Annexe 1) 30 mg, comprimé pelliculé
Remeron et noms associés (voir Annexe 1) 45 mg, comprimé pelliculé

[Voir annexe I – A compléter au niveau national]

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé pelliculé de Remeron 15 mg contient 15 mg de mirtazapine.
Chaque comprimé pelliculé de Remeron 30 mg contient 30 mg de mirtazapine.
Chaque comprimé pelliculé de Remeron 45 mg contient 45 mg de mirtazapine.

Excipients:

Chaque comprimé pelliculé de Remeron 15 mg contient 109 mg de lactose (monohydraté).
Chaque comprimé pelliculé de Remeron 30 mg contient 217 mg de lactose (monohydraté).
Chaque comprimé pelliculé de Remeron 45 mg contient 325 mg de lactose (monohydraté).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

Comprimé pelliculé à 15 mg:

Oval, 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 moitiés égales.

Comprimé pelliculé à 30 mg:

Oval, biconvexe, rouge-marron, rainuré avec la mention « Organon » d'un côté et un code de l'autre (TZ/5).

Le comprimé peut être divisé en deux moitiés égales.

Comprimé pelliculé à 45 mg :

Oval, biconvexe, blanc, avec la mention « Organon » d'un côté et un code de l'autre (TZ/7).

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Traitement des épisodes dépressifs majeurs.

4.2 Posologie et mode d'administration

Adultes

La dose efficace journalière 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.

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 sans danger.

Enfants et adolescents de moins de 18 ans

Remeron est déconseillé chez l'enfant et l'adolescent de moins de 18 ans (voir rubrique 4.4).

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 Remeron 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 Remeron 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).

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

Les comprimés doivent être pris par voie orale, avec du liquide, et être avalés sans être mâchés.

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).

4.3 Contre-indications

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

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 Remeron 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 antécédants 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 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 Remeron devra être donné au patient.

Aplasie médullaire

Des cas d'aplasie médullaire, en général granulocytopénie ou agranulocytose, ont été rapportés au cours d'un traitement par Remeron. De rares cas d'agranulocytose réversible ont été rapportés au cours d'études cliniques avec Remeron. Depuis la commercialisation de Remeron, 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, Remeron 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 Remeron 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 Remeron 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. D’après l’expérience depuis commercialisation, la survenue d’un syndrome sérotoninergique est très rare chez les patients traités par Remeron 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 Remeron, 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 produit

4.5 Interaction 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 déprimeurs 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 coadministration 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.

4.6 Grossesse et allaitement

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). Remeron ne sera prescrit qu'avec prudence chez la femme enceinte. Si Remeron 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.

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 Remeron 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 Remeron pour la mère.

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

Remeron a une influence mineure ou modérée sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Remeron 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 Remeron.

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés, survenant chez plus de 5 % des patients traités par Remeron 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 Remeron. 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 Remeron 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 Remeron

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
<i>Investigations</i>	▪ Prise de poids ¹				
<i>Affections hématologiques et du système lymphatique</i>					▪ Aplasie médullaire (granulocytopénie, agranulocytose, anémie arégénérative, thrombocytopénie) ▪ Eosinophilie
<i>Affections du système nerveux</i>	▪ Somnolence ^{1, 4} ▪ Sédation ^{1, 4} ▪ Céphalée ²	▪ Léthargie ¹ ▪ Sensations vertigineuses ▪ Tremblements	▪ Paresthésies ² ▪ Syndrome des jambes sans repos ▪ Syncope	▪ Myoclonies	▪ Convulsions (crises) ▪ Syndrome sérotoninergique ▪ Paresthésies orales
<i>Affections gastro-intestinales</i>	▪ Sécheresse de la bouche	▪ Nausées ³ ▪ Diarrhée ² ▪ Vomissements ²	▪ Hypoesthésie orale		▪ Œdème de la sphère buccale
<i>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</i>		▪ Exanthème ²			
<i>Affections musculo-squelettiques et systémiques</i>		▪ Arthralgies ▪ Myalgies ▪ Rachialgies ¹			
<i>Troubles du métabolisme et de la nutrition</i>	▪ Augmentation de l'appétit ¹				▪ Hyponatrémie
<i>Affections vasculaires</i>		▪ Hypotension orthostatique	▪ Hypotension ²		
<i>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</i>		▪ Œdème périphérique ¹ ▪ Fatigue			
<i>Affections hépatobiliaires</i>				▪ Elévation des transaminases	

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
Affections psychiatriques		▪ Rêves anormaux ▪ Confusion ▪ Anxiété^{2, 5} ▪ Insomnie^{3, 5}	▪ Cauchemars² ▪ Accès maniaques ▪ Agitation² ▪ Hallucinations ▪ Agitation psychomotrice (dont akathisie, hyperkinésie)		▪ Idées suicidaires⁶ ▪ Comportement suicidaire⁶
Affections endocriniennes					▪ Sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique

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

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

³ 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 Remeron.

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

⁵ 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.

⁶ 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 Remeron comparativement au placebo).

4.9 Surdosage

L'expérience actuelle sur le surdosage avec Remeron seul indique que les symptômes sont en général modérés. Une dépression du système nerveux central, avec désorientation et sédation prolongée, a été rapportée, ainsi qu'une tachycardie et une hyper ou hypotension modérée. 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.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : autres antidépresseurs, code ATC : N06AX11

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. Les deux énantiomères de la mirtazapine semblent intervenir 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.

L'activité antagoniste de la mirtazapine sur les récepteurs H₁ de l'histamine est associée à ses propriétés sédatives. La mirtazapine n'a pratiquement aucune activité anticholinergique et, aux doses thérapeutiques, n'a pratiquement pas d'effet sur le système cardiovasculaire.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Après administration orale de Remeron, la mirtazapine, substance active, est rapidement et bien absorbée (biodisponibilité ≈ 50 %), le pic de concentration plasmatique étant atteint en une heure environ. La liaison de la mirtazapine aux protéines plasmatiques est d'environ 85 %. 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 quoi le produit ne s'accumule plus. La mirtazapine présente une pharmacocinétique linéaire dans la fourchette des doses recommandées. La prise de nourriture n'a pas d'influence sur la pharmacocinétique de la mirtazapine.

La mirtazapine est largement métabolisée et éliminée dans les urines et les fèces en quelques jours. 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. 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, carcinogénèse ou génotoxicité, 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 associées 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
Hydroxypropyl cellulose
Stéarate de magnésium
Silice colloïdale anhydre
Lactose monohydraté

Pelliculage :

Hypromellose
Macrogol 8000
Dioxyde de titane (E171)

Oxyde de fer jaune (E172)	(comprimés pelliculés à 15 et 30°mg uniquement)
Oxyde de fer rouge (E172)	(comprimés pelliculés à 30°mg uniquement)

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 Remeron 15, 30 et 45 mg 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 7 et 10 comprimés pelliculés sont disponibles.

Les comprimés pelliculés de Remeron 15, 30 et 45 mg sont également disponibles en flacons de PE(HD) avec un opercule inviolable en PE(BD).

Les flacons contiennent 250 comprimés pelliculés.

Les présentations suivantes sont disponibles pour les comprimés pelliculés à 15 mg en plaquettes thermoformées: 30 (3x10), 60(6x10), 90 (9x10) et 100 (10x10) comprimés pelliculés ; 14 (2x7), 28 (4x7), 56 (8x7) et 70 (10x7) comprimés pelliculés.

Les présentations suivantes sont disponibles pour les comprimés pelliculés à 30 mg en plaquettes thermoformées: 10 (1x10), 20 (2x10), 30 (3x10), 50 (5x10), 60(6x10), 90 (9x10), 100 (10x10), 200 (20x10) et 500 (50x10) comprimés pelliculés ; 14 (2x7), 28 (4x7), 56 (8x7) et 70 (10x7) comprimés pelliculés.

Les présentations suivantes sont disponibles pour les comprimés pelliculés à 45 mg en plaquettes thermoformées: 10 (1x10), 20 (2x10), 30 (3x10), 50 (5x10), 100 (10x10), 200 (20x10) et 500 (50x10) comprimés pelliculés ; 14 (2x7), 28 (4x7), 56 (8x7) et 70 (10x7) comprimés pelliculés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Pas d'exigences particulières.

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

[Voir Annexe I – A compléter au niveau national]

{Nom et adresse}

<{tél}>

<{fax}>

<{e-mail}>

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

[A compléter au niveau national]

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

[A compléter au niveau national]

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[A compléter au niveau national]

ETIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR

Etui, 15 mg

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Remeron et noms associés (voir Annexe 1) 15 mg, comprimés pelliculés
[Voir annexe 1 – A compléter au niveau national]

Mirtazapine

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

1 comprimé pelliculé contient 15 mg de mirtazapine

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Lactose monohydraté

Voir la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Comprimé pelliculé

30 comprimés pelliculés
60 comprimés pelliculés
90 comprimés pelliculés
100 comprimés pelliculés

14 comprimés pelliculés
28 comprimés pelliculés
56 comprimés pelliculés
70 comprimés pelliculés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie orale.

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE 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

8. DATE DE PEREMPTION

EXP

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

[Voir annexe 1 – A compléter au niveau national]

{Nom et Adresse}

{tel}

{fax}

{e-mail}

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

[A compléter au niveau national]

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

[A compléter au niveau national]

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Remeron 15

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR

Flacon, 15 mg

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Remeron et noms associés (voir Annexe 1) 15 mg, comprimés pelliculés
[Voir annexe 1 – A compléter au niveau national]

Mirtazapine

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

1 comprimé pelliculé contient 15 mg de mirtazapine

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Lactose monohydraté

Voir la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Comprimé pelliculé

250 comprimés pelliculés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

Voie orale.

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE 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**8. DATE DE PEREMPTION**

EXP

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

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE
--

[Voir annexe 1 – A compléter au niveau national]

{Nom et Adresse}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

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

[A compléter au niveau national]

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE
--

[A compléter au niveau national]

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Remeron 15

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

Plaquette thermoformée, 15 mg

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Remeron et noms associés (voir Annexe 1) 15 mg, comprimés pelliculés
[Voir annexe 1 – A compléter au niveau national]

Mirtazapine

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

[Voir annexe I A compléter au niveau national]

3. DATE DE PEREMPTION

EXP

4. NUMERO DU LOT

Lot

5. AUTRES

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR

Etui, 30 mg

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Remeron et noms associés (voir Annexe 1) 30 mg, comprimés pelliculés
[Voir annexe 1 – A compléter au niveau national]

Mirtazapine

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

1 comprimé pelliculé contient 30 mg de mirtazapine

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Lactose monohydraté

Voir la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Comprimé pelliculé

10 comprimés pelliculés
20 comprimés pelliculés
30 comprimés pelliculés
50 comprimés pelliculés
60 comprimés pelliculés
90 comprimés pelliculés
100 comprimés pelliculés
200 comprimés pelliculés
500 comprimés pelliculés

14 comprimés pelliculés
28 comprimés pelliculés
56 comprimés pelliculés
70 comprimés pelliculés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation
Voie orale

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE 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

8. DATE DE PEREMPTION

EXP

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

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

[Voir annexe 1 – A compléter au niveau national]

{Nom et Adresse}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

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

[A compléter au niveau national]

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

[A compléter au niveau national]

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Remeron 30

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR

Flacon, 30 mg

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Remeron et noms associés (voir Annexe 1) 30 mg, comprimés pelliculés
[Voir annexe 1 – A compléter au niveau national]

Mirtazapine

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

1 comprimé pelliculé contient 30 mg de mirtazapine

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Lactose monohydraté

Voir la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Comprimé pelliculé

250 comprimés pelliculés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation

Voie orale

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE 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**8. DATE DE PEREMPTION**

EXP

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

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE
--

[Voir annexe 1 – A compléter au niveau national]

{Nom et Adresse}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

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

[A compléter au niveau national]

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE
--

[A compléter au niveau national]

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Remeron 30

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

Plaquette thermoformée, 30 mg

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Remeron et noms associés (voir Annexe 1) 30 mg, comprimés pelliculés
[Voir annexe 1 – A compléter au niveau national]

Mirtazapine

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

[Voir annexe I A compléter au niveau national]

3. DATE DE PEREMPTION

EXP

4. NUMERO DU LOT

Lot

5. AUTRES

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR

Etui, 45 mg

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Remeron et noms associés (voir Annexe 1) 45 mg, comprimés pelliculés
[Voir annexe 1 – A compléter au niveau national]

Mirtazapine

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

1 comprimé pelliculé contient 45 mg de mirtazapine

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Lactose monohydraté

Voir la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Comprimé pelliculé

10 comprimés pelliculés
20 comprimés pelliculés
30 comprimés pelliculés
50 comprimés pelliculés
100 comprimés pelliculés
200 comprimés pelliculés
500 comprimés pelliculés

14 comprimés pelliculés
28 comprimés pelliculés
56 comprimés pelliculés
70 comprimés pelliculés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie orale.

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE 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

8. DATE DE PEREMPTION

EXP

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

[Voir annexe 1 – A compléter au niveau national]

{Nom et Adresse}
<{tel}>
<{fax}>
<{e-mail}>

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

[A compléter au niveau national]

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

[A compléter au niveau national]

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Remeron 45

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR

Flacon, 45 mg

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Remeron et noms associés (voir Annexe 1) 45 mg, comprimés pelliculés
[Voir annexe 1 – A compléter au niveau national]

Mirtazapine

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

1 comprimé pelliculé contient 45 mg de mirtazapine

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Lactose monohydraté

Voir la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Comprimé pelliculé

250 comprimés pelliculés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

Voie orale.

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE 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**8. DATE DE PEREMPTION**

EXP

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

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE
--

[Voir annexe 1 – A compléter au niveau national]

{Nom et Adresse}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

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

[A compléter au niveau national]

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE
--

[A compléter au niveau national]

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Remeron 45

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

Plaquette thermoformée, 45 mg

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Remeron et noms associés (voir Annexe 1) 45 mg, comprimés pelliculés
[Voir annexe 1 – A compléter au niveau national]

Mirtazapine

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

[Voir annexe I A compléter au niveau national]

3. DATE DE PEREMPTION

EXP

4. NUMERO DU LOT

Lot

5. AUTRES

NOTICE

NOTICE: INFORMATION DE L'UTILISATEUR

Remeron et noms associés (voir Annexe I) 15 mg, comprimés pelliculés
Remeron et noms associés (voir Annexe I) 30 mg, comprimés pelliculés
Remeron et noms associés (voir Annexe I) 45 mg, comprimés pelliculés

[Voir Annexe I – A compléter au niveau national]

Mirtazapine

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 d'autres questions, si vous avez un doute, demandez plus d'informations à votre médecin ou 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 votre pharmacien.

Dans cette notice:

1. Qu'est-ce que Remeron et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Remeron
3. Comment prendre Remeron
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Remeron
6. Informations supplémentaires

1. QU'EST-CE QUE REMERON ET DANS QUEL CAS EST-IL UTILISE

Remeron fait partie d'un groupe de médicaments appelés **antidépresseurs**.
Remeron est utilisé pour traiter la maladie dépressive.

2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS A CONNAITRE AVANT DE PRENDRE REMERON

Ne prenez jamais Remeron

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

Faites attention avec Remeron

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

Remeron ne doit habituellement pas être utilisé chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans. 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 Remeron 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 Remeron 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 Remeron 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 Remeron n'a pas encore été établie dans cette tranche d'âge.

Idées suicidaires et aggravation de votre dépression

Si vous souffrez de dépression, vous pouvez parfois avoir des idées d'auto-agression (agression envers vous-même) ou de suicide. 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 suicidaires ou d'auto-agression, 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 Remeron

- Si vous avez actuellement ou si vous avez déjà présenté l'une des affections suivantes:
 - Si vous ne l'avez pas déjà fait, parlez à votre médecin de ces affections avant de prendre Remeron.
 - **convulsions** (épilepsie). Si vous développez des crises convulsives ou que leur fréquence augmente, arrêtez de prendre Remeron et contactez immédiatement votre médecin ;
 - **affections hépatiques**, y compris une jaunisse. Si une jaunisse apparaît, arrêtez de prendre Remeron 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 Remeron 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 développez des signes d'infection, tels qu'une fièvre élevée inexpliquée, des maux de gorge ou des ulcérations de la bouche:
 - Arrêtez de prendre Remeron 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.

Prise d'autres médicaments

Informez votre médecin ou votre pharmacien si vous prenez (ou envisagez de prendre) l'un des médicaments figurant sur la liste suivante.

Informez également votre médecin ou votre pharmacien si vous prenez ou avez récemment pris tout autre médicament, y compris des médicaments obtenus sans ordonnance.

Ne prenez pas Remeron en association avec:

- **des inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO).** Ne prenez pas non plus Remeron pendant les deux semaines qui suivent l'arrêt d'un traitement par des IMAO. Si vous arrêtez de prendre Remeron, 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 Remeron 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, Remeron seul ou en association avec ces médicaments peut induire ce que l'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 Remeron dans votre sang. Si vous prenez ce médicament, informez-en votre médecin. Il sera peut-être nécessaire de diminuer la dose de Remeron, 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, Remeron peut accentuer les étourdissements causés 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). Utilisés en association avec Remeron, ces médicaments peuvent augmenter la quantité de Remeron dans votre sang. Si vous prenez ces médicaments, informez-en votre médecin. Il sera peut-être nécessaire de diminuer la dose de Remeron, 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.
 Utilisé en association avec Remeron, ces médicaments peuvent diminuer la quantité de Remeron dans votre sang. Si vous prenez ces médicaments, informez-en votre médecin. Il sera peut-être nécessaire d'augmenter la dose de Remeron, ou, à l'arrêt de ces médicaments, de la diminuer de nouveau.
- **des médicaments pour empêcher le sang de coaguler**, tels que la warfarine.
 Remeron 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.

Aliments et boissons

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

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

Vous pouvez prendre Remeron accompagné ou non de nourriture.

Grossesse et allaitement

Demandez conseil à votre médecin ou pharmacien avant de prendre tout médicament.

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

Si vous prenez Remeron et que vous tombez enceinte ou prévoyez de l'être, demandez à votre médecin si vous pouvez continuer à prendre Remeron. Si vous prenez Remeron jusqu'à ou peu avant la naissance, votre nouveau-né devra être surveillé à la recherche de possibles effets indésirables. Demandez à votre médecin si vous pouvez allaiter pendant votre traitement par Remeron.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Remeron peut affecter votre concentration ou votre vigilance. Assurez-vous que vos capacités ne sont pas altérées avant de conduire ou d'utiliser une machine.

Informations importantes concernant certains composants de Remeron

Les comprimés de Remeron 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 REMERON

Respectez toujours la posologie indiquée par votre médecin ou votre pharmacien. En cas de doute, consultez votre médecin ou votre pharmacien.

Quelle quantité prendre

La dose de départ habituelle 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 pathologie rénale ou hépatique, votre médecin pourra être amené à adapter la dose.

Quand prendre Remeron

→ Prenez Remeron chaque jour à la même heure.

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

La dose la plus élevée doit être prise au coucher. Prenez les comprimés par voie orale.

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

Quand pouvez-vous espérer commencer à vous sentir mieux

Habituellement, Remeron 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 Remeron :

→ 2 à 4 semaines après avoir commencé à prendre Remeron, 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 Remeron pendant 4 à 6 mois après la disparition de vos symptômes dépressifs.

Si vous avez pris plus de Remeron que vous n'auriez dû

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

Les effets les plus probables d'un surdosage de Remeron (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.**

Si vous oubliez de prendre Remeron

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

- Si vous avez oublié de prendre votre dose de Remeron, ne prenez pas la dose oubliée. Sautez-la simplement. 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.

Si vous arrêtez de prendre Remeron

→ N'arrêtez de prendre Remeron 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 Remeron, même si votre dépression s'est améliorée. Si vous arrêtez de prendre Remeron brutalement vous pourriez vous sentir mal, somnolent, agité 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

Comme tous les médicaments, Remeron peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Certains effets indésirables peuvent survenir plus fréquemment que d'autres. Les effets indésirables potentiels de Remeron sont listés ci-dessous et peuvent être classés en :

- **Très fréquent :** touchant plus d'une personne sur 10
- **Fréquent :** touchant de 1 à 10 personnes sur 100
- **Peu fréquent :** touchant de 1 à 10 personnes sur 1 000,00
- **Rare :** touchant de 1 à 10 personnes sur 10 000,00
- **Très rare :** touchant moins d'une personne sur 10 000,00
- **Indéterminé :** ne peut pas être estimé au vu des données disponibles.

Très fréquent :

- augmentation de l'appétit et prise de poids
- somnolence ou endormissement
- maux de tête
- sécheresse buccale

Fréquent :

- léthargie
- étourdissements
- 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 :

- sentiment d'exaltation ou de surexcitation (manie)
→ Arrêtez de prendre Remeron et informez-en immédiatement votre médecin
- sensations anormales au niveau de la peau : par exemple brûlures, picotements, chatouillements ou fourmillements (paresthésies)
- impatiences dans les jambes
- évanouissement (syncope)
- sensation d'engourdissement dans la bouche (hypoesthésie)
- tension artérielle basse
- cauchemars
- agitation
- hallucinations
- besoin urgent de bouger

Rare :

- coloration jaune des yeux ou de la peau pouvant suggérer une altération de la fonction hépatique (jaunisse)
→ Arrêtez de prendre Remeron et informez-en immédiatement votre médecin
- secousses ou contractions musculaires (myoclonie)

Indéterminé :

- signes d'infection, tels que forte fièvre subite inexpiquée, maux de gorge et ulcérations de la bouche (agranulocytose)
→ Arrêtez de prendre Remeron et contactez immédiatement votre médecin pour un examen sanguin.
Dans de rares cas, Remeron peut provoquer une altération de la production des cellules sanguines (aplasie médullaire). Certaines personnes peuvent devenir moins résistantes aux infections dans la mesure où Remeron peut causer une insuffisance temporaire en globules blancs (granulocytopénie). Dans de rares cas, Remeron 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)
→ Arrêtez de prendre Remeron et informez-en immédiatement votre médecin
- combinaison de symptômes tels que fièvre inexpiquée, sueurs, augmentation de la fréquence cardiaque, diarrhée, contractions musculaires (incontrôlables), frissons, augmentation des réflexes, agitation, sautes d'humeur et perte de connaissance. Dans de très rares cas, ces symptômes peuvent être les signes d'un syndrome sérotoninergique.
→ Arrêtez de prendre Remeron et informez-en immédiatement votre médecin.
- penser à se faire du mal ou à se tuer
→ Contactez votre médecin ou allez tout de suite à l'hôpital.
- sensations anormales dans la bouche (paresthésies orales)
- gonflement dans la bouche (œdème buccal)
- hyponatrémie
- sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique

Si l'un de ces effets indésirables devient grave, ou si vous présentez des effets indésirables non mentionnés dans cette notice, veuillez en informer votre médecin ou votre pharmacien.

5. COMMENT CONSERVER REMERON

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

Ne pas utiliser Remeron après la date de péremption mentionnée sur la boîte et sur la plaquette thermoformée ou le flacon. La date d'expiration fait référence au dernier jour du mois.

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

Les médicaments ne doivent pas être jetés au tout à l'égout ou avec les ordures ménagères.

Demandez à votre pharmacien ce qu'il faut faire des médicaments inutilisés. Ces mesures permettront de protéger l'environnement.

6. INFORMATIONS SUPPLEMENTAIRES

Que contient Remeron

- La substance active est la mirtazapine.
Les comprimés pelliculés de Remeron 15 mg contiennent 15 mg de mirtazapine chacun.
Les comprimés pelliculés de Remeron 30 mg contiennent 30 mg de mirtazapine chacun.
Les comprimés pelliculés de Remeron 45 mg contiennent 45 mg de mirtazapine chacun.
- Les autres composants sont :
Comprimé nu : amidon de maïs, hydroxypropyl cellulose, stéarate de magnésium, silice colloïdale anhydre, lactose monohydraté
Pelliculage : hypromellose, macrogol 8000, dioxyde de titane (E171)
Le pelliculage de Remeron 15 mg comprimé pelliculé contient également de l'oxyde de fer jaune (E172)
Le pelliculage de Remeron 30 mg comprimé pelliculé contient également de l'oxyde de fer jaune (E172) et de l'oxyde de fer rouge (E172)

Qu'est ce que Remeron et contenu de l'emballage extérieur

Remeron sont des comprimés pelliculés.

Les comprimés pelliculés de Remeron à 15 mg sont ovales, biconvexes, jaunes, rainurés 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 Remeron à 30 mg sont ovales, biconvexes, rouge-marron, rainurés avec la mention « Organon » d'un côté et « TZ/5 » de l'autre.

Le comprimé peut être divisé en deux moitiés égales.

Les comprimés pelliculés de Remeron à 45 mg sont ovales, biconvexes, blancs, avec la mention « Organon » d'un côté et « TZ/7 » de l'autre.

Les comprimés pelliculés de Remeron à 15, 30 et 45 mg sont conditionnés en plaquettes thermoformées ou en flacons.

Pour les comprimés pelliculés de Remeron à 15 mg en plaquettes thermoformées, les présentations suivantes sont disponibles : 30, 60, 90 et 100 comprimés ; 14, 28, 56 et 70 comprimés ; pour les comprimés pelliculés de Remeron à 15 mg en flacons, une présentation de 250 comprimés est disponible (toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées).

Pour les comprimés pelliculés de Remeron à 30 mg en plaquettes thermoformées, les présentations suivantes sont disponibles: 10, 20, 30, 50, 60, 90, 100, 200 et 500 comprimés ; 14, 28, 56 et 70

comprimés ; pour les comprimés pelliculés de Remeron à 30 mg en flacons, une présentation de 250 comprimés est disponible (toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées).

Pour les comprimés pelliculés de Remeron à 45 mg en plaquettes thermoformées, les présentations suivantes sont disponibles: 10, 20, 30, 50, 100, 200 et 500 comprimés ; 14, 28, 56 et 70 comprimés ; pour les comprimés pelliculés de Remeron à 45 mg en flacons, une présentation de 250 comprimés est disponible (toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées).

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché et fabricant

[Voir Annexe I – A compléter au niveau national]

{Nom et adresse}

< {Tél} >

< {Fax} >

< {Adresse électronique} >

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

[Sans objet en référence à l'article 30]

La dernière date à laquelle cette notice a été approuvée est.

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Remeron et noms associés (voir Annexe 1) 15 mg/ml, solution buvable

[Voir annexe I – A compléter au niveau national]

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

1 ml de Remeron solution buvable contient 15 mg de mirtazapine.

Excipients:

1 ml de Remeron solution buvable contient 700 mg de maltitol liquide.

Remeron solution buvable contient 0,3 % v/v d'éthanol.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution buvable.

Solution aqueuse limpide, incolore à jaune paille à odeur citron-orange caractéristique.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Traitement des épisodes dépressifs majeurs.

4.2 Posologie et mode d'administration

Adultes

La dose efficace journalière 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.

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 sans danger.

Enfants et adolescents de moins de 18 ans

Remeron est déconseillé chez l'enfant et l'adolescent de moins de 18 ans (voir rubrique 4.4).

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 Remeron 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 Remeron 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).

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

La solution doit être prise par voie orale, dans un verre contenant un peu d'eau.

Préparation du flacon

Retrait du bouchon à vis du flacon

Le bouchon doit être poussé vers le bas et tourné en même temps dans le sens contraire des aiguilles d'une montre. La bague d'inviolabilité fixée au bouchon se brisera en premier ; en appuyant et en tournant d'avantage, le bouchon se dévissera. Cette manipulation est schématiquement décrite sur le dessus du bouchon à vis.

Mise en place de la pompe doseuse sur le flacon

Une fois sortie de son emballage plastique, la pompe doit être fixée sur le flacon en introduisant avec précaution le tube plastique dans le flacon ouvert. La pompe doit être pressée sur le dessus du flacon et vissée jusqu'à ce qu'elle se verrouille fermement sur le flacon. Après le clic, il faut serrer une dernière fois pour s'assurer que la pompe est vissée en toute sécurité.

Utilisation de la pompe doseuse pour délivrer la solution buvable

Le bec verseur a deux positions et peut être tourné délicatement - dans le sens contraire des aiguilles d'une montre (position déverrouillée) et dans le sens des aiguilles d'une montre (position verrouillée). En position verrouillée, le bec verseur ne peut pas être actionné vers le bas et aucune solution buvable ne peut être délivrée. La position déverrouillée est la position normale pour délivrer la solution buvable. Le bec verseur doit être tourné doucement dans le sens contraire des aiguilles d'une montre jusqu'au maximum (environ d'un quart de tour) ; la pompe est alors prête à l'emploi.

Dosage de la solution buvable

Préparation de la pompe pour le dosage

Lorsque la pompe est actionnée pour la première fois, elle ne délivrera pas la bonne quantité de solution buvable. C'est pourquoi la pompe doit être préparée (amorcée) en pressant complètement le bec verseur 3 fois vers le bas ; la solution buvable qui sort du bec verseur doit être jetée. Par la suite, chaque pression délivrera la dose adéquate (1 ml contenant 15 mg de substance active, la mirtazapine).

Utilisation de la pompe pour un dosage normal

Le flacon doit être posé sur une surface plane, comme une table. Le bec verseur doit être pressé d'un geste ferme, régulier et continu (pas trop lentement) vers le bas jusqu'au maximum en tenant un verre contenant un peu d'eau sous l'embout du bec verseur. Le bec verseur peut alors être relâché et la pompe est prête à délivrer la dose suivante.

Les patients présentant une dépression doivent être traités pendant une période suffisante d'au moins 6 mois pour s'assurer qu'ils sont asymptomatiques.

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

4.3 Contre-indications

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

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 Remeron 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 antécédants 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 comportement 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 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/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 Remeron devra être donné au patient.

Aplasie médullaire

Des cas d'aplasie médullaire, en général granulocytopénie ou agranulocytose, ont été rapportés au cours d'un traitement par Remeron. De rares cas d'agranulocytose réversible ont été rapportés au cours d'études cliniques avec Remeron. Depuis la commercialisation de Remeron, 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, Remeron 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 Remeron 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 Remeron 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 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. D'après l'expérience depuis commercialisation, la survenue d'un syndrome sérotoninergique est très rare chez les patients traités par Remeron 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 Remeron, les effets indésirables n'ont pas été rapportés plus fréquemment chez les sujets âgés que dans les autres groupes d'âge.

Maltitol liquide

En raison de la présence de maltitol, ce médicament est contre-indiqué en cas d'intolérance héréditaire rare au fructose.

Ethanol

Ce médicament contient une petite quantité d'éthanol : moins de 100 mg par dose journalière.

Passage de la forme comprimé à la solution buvable

Il existe de légères différences pharmacocinétiques entre la solution buvable et les comprimés ; bien que ces différences n'aient probablement aucune pertinence clinique, des précautions doivent être prises lors du passage de la forme comprimé à la solution buvable.

4.5 Interaction 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 déprimeurs 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 coadministration 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.

4.6 Grossesse et allaitement

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). Remeron ne sera prescrit qu'avec prudence chez la femme enceinte. Si Remeron 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.

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 Remeron 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 Remeron pour la mère.

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

Remeron a une influence mineure ou modérée sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Remeron 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 Remeron.

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés, survenant chez plus de 5 % des patients traités par Remeron 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 Remeron. 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 Remeron 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 Remeron

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
Investigations	▪ Prise de poids ¹				
Affections hématologiques et du système lymphatique					▪ Aplasie médullaire (granulocytopénie, agranulocytose, anémie arégénérative, thrombocytopénie) ▪ Eosinophilie
Affections du système nerveux	▪ Somnolence ^{1, 4} ▪ Sédation ^{1, 4} ▪ Céphalée ²	▪ Léthargie ¹ ▪ Sensations vertigineuses ▪ Tremblements	▪ Paresthésies ² ▪ Syndrome des jambes sans repos ▪ Syncope	▪ Myoclonies	▪ Convulsions (crises) ▪ Syndrome sérotoninergique ▪ Paresthésies orales
Affections gastro-intestinales	▪ Sécheresse de la bouche	▪ Nausées ³ ▪ Diarrhée ² ▪ Vomissements ²	▪ Hypoesthésie orale		▪ Œdème de la sphère buccale
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		▪ Exanthème ²			
Affections musculo-squelettiques et systémiques		▪ Arthralgies ▪ Myalgies ▪ Rachialgies ¹			
Troubles du métabolisme et de la nutrition	▪ Augmentation de l'appétit ¹				▪ Hyponatrémie
Affections vasculaires		▪ Hypotension orthostatique	▪ Hypotension ²		
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		▪ Œdème périphérique ¹ ▪ Fatigue			
Affections hépatobiliaires				▪ Elévation des transaminases	
Affections psychiatriques		▪ Rêves anormaux ▪ Confusion ▪ Anxiété ^{2, 5} ▪ Insomnie ^{3, 5}	▪ Cauchemars ² ▪ Accès maniaques ▪ Agitation ² ▪ Hallucinations ▪ Agitation psychomotrice (dont akathisie, hyperkinésie)		▪ Idées suicidaires ⁶ ▪ Comportement suicidaire ⁶
Affections endocriniennes					▪ Sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique

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

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

³ 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 Remeron.

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

⁵ 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.

⁶ 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 Remeron comparativement au placebo).

4.9 Surdosage

L'expérience actuelle sur le surdosage avec Remeron seul indique que les symptômes sont en général modérés. Une dépression du système nerveux central, avec désorientation et sédation prolongée, a été rapportée, ainsi qu'une tachycardie et une hyper ou hypotension modérée. 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.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique: autres antidépresseurs, code ATC: N06AX11

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. Les deux énantiomères de la mirtazapine semblent intervenir 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.

L'activité antagoniste de la mirtazapine sur les récepteurs H₁ de l'histamine est associée à ses propriétés sédatives. La mirtazapine n'a pratiquement aucune activité anticholinergique et, aux doses thérapeutiques, n'a pratiquement pas d'effet sur le système cardiovasculaire.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Après administration orale de Remeron, la mirtazapine, substance active, est rapidement et bien absorbée (biodisponibilité $\approx$ 50 %), le pic de concentration plasmatique étant atteint en une heure environ. La liaison de la mirtazapine aux protéines plasmatiques est d'environ 85 %. 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 quoi le produit ne s'accumule plus. La mirtazapine présente une pharmacocinétique linéaire dans la fourchette des doses recommandées. La prise de nourriture n'a pas d'influence sur la pharmacocinétique de la mirtazapine.

La mirtazapine est largement métabolisée et éliminée dans les urines et les fèces en quelques jours. 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. 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, cancérogénèse ou génotoxicité 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 associées à un traitement à long terme par de fortes doses d'inducteurs des enzymes hépatiques.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

L-méthionine

Benzoate de sodium (E211)

Saccharine sodique (E954)

Acide citrique monohydraté (E330)

Glycérol (E422)

Maltitol liquide (E965)

Arôme orange mandarine No. PHL-132597 (contient de l'éthanol)

Eau purifiée

6.2 Incompatibilités

La solution buvable ne doit être mélangée à aucun liquide, à l'exception de l'eau.

6.3 Durée de conservation

2 ans

Durée de conservation après *première* ouverture du flacon: 6 semaines

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

La boîte contient un flacon de verre brun (type III) de 66 ml de Remeron solution buvable et une pompe doseuse.

Le flacon de Remeron solution buvable fourni est fermé par un bouchon à vis scellé en polypropylène avec une sécurité enfant. La pompe doseuse fournie est emballée dans un sachet en polyéthylène scellé.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Pas d'exigences particulières.

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

[Voir Annexe I – A compléter au niveau national]

{Nom et adresse}

<{tél}>

<{fax}>

<{e-mail}>

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

[A compléter au niveau national]

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

[A compléter au niveau national]

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[A compléter au niveau national]

ETIQUETAGE

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

Etui et étiquette, 15 mg/ml

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Remeron et noms associés (voir Annexe 1) 15 mg/ml, solution buvable
[Voir annexe 1 – A compléter au niveau national]

Mirtazapine

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

1 ml de solution buvable contient 15 mg de mirtazapine

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Maltitol liquide.

Voir la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution buvable
1 flacon contenant 66 ml

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie orale.

**6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE
CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE 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

8. DATE DE PEREMPTION

EXP

Ne pas utiliser le flacon plus de 6 semaine après ouverture.

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C

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

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE
--

[Voir annexe 1 – A compléter au niveau national]

{Nom et Adresse}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

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

[A compléter au niveau national]

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE
--

[A compléter au niveau national]

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Remeron

NOTICE

NOTICE: INFORMATION DE L'UTILISATEUR

Remeron et noms associés (voir Annexe I) 15 mg/ml, solution buvable

[Voir Annexe I – A compléter au niveau national]

Mirtazapine

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 d'autres questions, si vous avez un doute, demandez plus d'informations à votre médecin ou 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 votre pharmacien.

Dans cette notice:

1. Qu'est-ce que Remeron et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Remeron
3. Comment prendre Remeron
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Remeron
6. Informations supplémentaires

1. QU'EST-CE QUE REMERON ET DANS QUEL CAS EST-IL UTILISE

Remeron fait partie d'un groupe de médicaments appelés **antidépresseurs**.
Remeron est utilisé pour traiter la maladie dépressive.

2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS A CONNAITRE AVANT DE PRENDRE REMERON

Ne prenez jamais Remeron

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

Faites attention avec Remeron

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

Remeron ne doit habituellement pas être utilisé chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans. 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 Remeron 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 Remeron 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 Remeron 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 Remeron n'a pas encore été établie dans cette tranche d'âge.

Idées suicidaires et aggravation de votre dépression

Si vous souffrez de dépression, vous pouvez parfois avoir des idées d'auto-agression (agression envers vous-même) ou de suicide. 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 suicidaires ou d'auto-agression, 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 Remeron

- Si vous avez actuellement ou si vous avez déjà présenté l'une des affections suivantes:
 - Si vous ne l'avez pas déjà fait, parlez à votre médecin de ces affections avant de prendre Remeron.
 - **convulsions** (épilepsie). Si vous développez des crises convulsives ou que leur fréquence augmente, arrêtez de prendre Remeron et contactez immédiatement votre médecin ;
 - **affections hépatiques**, y compris une jaunisse. Si une jaunisse apparaît, arrêtez de prendre Remeron 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 Remeron 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 développez des signes d'infection, tels qu'une fièvre élevée inexpliquée, des maux de gorge ou des ulcérations de la bouche:
 - Arrêtez de prendre Remeron 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.

Prise d'autres médicaments

Informez votre médecin ou votre pharmacien si vous prenez (ou envisagez de prendre) l'un des médicaments figurant sur la liste suivante.

Informez également votre médecin ou votre pharmacien si vous prenez ou avez récemment pris tout autre médicament, y compris des médicaments obtenus sans ordonnance.

Ne prenez pas Remeron en association avec:

- **des inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO)**. Ne prenez pas non plus Remeron pendant les deux semaines qui suivent l'arrêt d'un traitement par des IMAO. Si vous arrêtez de prendre Remeron, 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 Remeron 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, Remeron 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 inexpliquée, 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 Remeron dans votre sang. Si vous prenez ce médicament, informez-en votre médecin. Il sera peut-être nécessaire de diminuer la dose de Remeron, 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, Remeron peut accentuer les étourdissements causés 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).
Utilisés en association avec Remeron, ces médicaments peuvent augmenter la quantité de Remeron dans votre sang. Si vous prenez ces médicaments, informez-en votre médecin. Il sera peut-être nécessaire de diminuer la dose de Remeron, 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.
Utilisé en association avec Remeron, ces médicaments peuvent diminuer la quantité de Remeron dans votre sang. Si vous prenez ces médicaments, informez-en votre médecin. Il sera peut-être nécessaire d'augmenter la dose de Remeron, ou, à l'arrêt de ces médicaments, de la diminuer de nouveau.
- **des médicaments pour empêcher le sang de coaguler**, tels que la warfarine.
Remeron 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.

Aliments et boissons

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

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

Vous pouvez prendre Remeron accompagné ou non de nourriture.

Grossesse et allaitement

Demandez conseil à votre médecin ou pharmacien avant de prendre tout médicament.

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

Si vous prenez Remeron et que vous tombez enceinte ou prévoyez de l'être, demandez à votre médecin si vous pouvez continuer à prendre Remeron. Si vous prenez Remeron jusqu'à ou peu avant la naissance, votre nouveau-né devra être surveillé à la recherche de possibles effets indésirables.

Demandez à votre médecin si vous pouvez allaiter pendant votre traitement par Remeron.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Remeron peut affecter votre concentration ou votre vigilance. Assurez-vous que vos capacités ne sont pas altérées avant de conduire ou d'utiliser une machine.

Informations importantes concernant certains composants de Remeron

Remeron solution buvable contient du maltitol liquide. Si votre médecin vous a informé que vous aviez une intolérance à certains sucres, contactez-le avant de prendre ce médicament.

Remeron solution buvable contient un peu d'éthanol (alcool), moins de 100 mg par dose journalière.

3. COMMENT PRENDRE REMERON

Respectez toujours la posologie indiquée par votre médecin ou votre pharmacien. En cas de doute, consultez votre médecin ou votre pharmacien.

Quelle quantité prendre

La dose de départ habituelle 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 pathologie rénale ou hépatique, votre médecin pourra être amené à adapter la dose.

Quand prendre Remeron

→ Prenez Remeron chaque jour à la même heure.

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

La dose la plus élevée doit être prise au coucher.

Prenez la solution buvable de la façon suivante

Prenez la solution buvable par voie orale. Buvez la dose prescrite de Remeron dans un verre ou une tasse mélangée à un peu d'eau. Remeron solution buvable est fourni avec une pompe doseuse qui vous permet de mesurer votre dose.

Préparation de la pompe doseuse de Remeron pour utilisation

Avant de prendre Remeron, vous devez adapter la pompe sur le flacon.

1. Retirez le bouchon à vis du flacon

Poussez le bouchon vers le bas et tournez-le dans le sens contraire des aiguilles d'une montre pour rompre la bague d'invulnérabilité. Continuez à appuyer et à tourner pour dévisser le bouchon. Cette manipulation est schématiquement décrite sur le dessus du bouchon à vis.

2. Adaptez la pompe doseuse sur le flacon

Sortez la pompe de son emballage. Adaptez-la sur le flacon en insérant le tube plastique dans le col du flacon. Pressez la pompe sur le dessus du flacon et tournez-la dans le sens des aiguilles d'une montre jusqu'à ce qu'elle se verrouille fermement sur le flacon. Serrez la pompe encore un peu plus pour vous assurer qu'elle est bien en place.

3. Tournez le bec verseur en position déverrouillée

Le bec verseur a deux positions – verrouillée et déverrouillée. En position verrouillée, aucun liquide ne peut sortir. Pour déverrouiller le bec verseur, tournez-le au maximum dans le sens contraire des aiguilles d'une montre (environ d'un quart de tour).

4. Amorcez la pompe doseuse avant de prendre Remeron

La toute première fois que vous actionnerez la pompe, elle ne délivrera pas la bonne quantité de solution de Remeron. Vous devrez l'amorcer avant de prendre votre première dose.

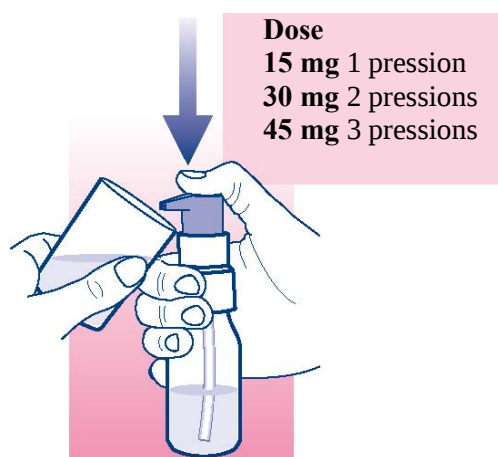
- Placez le flacon sur une surface plane.
- Tenez un verre ou une tasse sous l'embout du bec verseur (*voir l'illustration*).
- Pressez trois fois sur le bec verseur jusqu'au maximum.
- Jetez le liquide qui en sort.

La pompe est maintenant prête à l'emploi.

Prise de votre dose de Remeron

La pompe sert à mesurer votre dose.

1. Placez le flacon sur une surface plane ;
2. Versez un peu d'eau dans un verre ou une tasse et tenez-le (la) sous le bec verseur ;
3. Chaque fois que vous pressez le bec verseur, la pompe délivre 15 mg de Remeron. Pressez le bec verseur jusqu'au maximum d'un mouvement ferme et régulier – pas trop lent ;
4. Vous aurez peut-être besoin de presser le bec verseur plus d'une fois pour obtenir la dose que votre médecin vous a prescrite (*voir l'illustration*).
5. Buvez le mélange d'un trait.



Quand pouvez-vous espérer commencer à vous sentir mieux

Habituellement, Remeron 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 Remeron:

→ 2 à 4 semaines après avoir commencé à prendre Remeron, 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 Remeron pendant 4 à 6 mois après la disparition de vos symptômes dépressifs.

Si vous avez pris plus de Remeron que vous n'auriez dû

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

Les effets les plus probables d'un surdosage de Remeron (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**.

Si vous oubliez de prendre Remeron

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

- Si vous avez oublié de prendre votre dose de Remeron, ne prenez pas la dose oubliée. Sautez-la simplement. 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. Sauter les deux doses et poursuivez votre traitement le lendemain en prenant les doses du matin et du soir habituelles.

Si vous arrêtez de prendre Remeron

→ N'arrêtez de prendre Remeron 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 Remeron, même si votre dépression s'est améliorée. Si vous arrêtez de prendre Remeron brutalement vous pourriez vous sentir mal, somnolent, 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

Comme tous les médicaments, Remeron peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Certains effets indésirables peuvent survenir plus fréquemment que d'autres. Les effets indésirables potentiels de Remeron sont listés ci-dessous et peuvent être classés en:

- **Très fréquent:** touchant plus d'une personne sur 10
- **Fréquent:** touchant de 1 à 10 personnes sur 100
- **Peu fréquent:** touchant de 1 à 10 personnes sur 1 000,00
- **Rare:** touchant de 1 à 10 personnes sur 10 000,00
- **Très rare:** touchant moins d'une personne sur 10 000,00
- **Indéterminé:** ne peut pas être estimé au vu des données disponibles.

Très fréquent:

- augmentation de l'appétit et prise de poids
- somnolence ou endormissement
- maux de tête
- sécheresse buccale

Fréquent:

- léthargie
- étourdissements
- 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:

- sentiment d'exaltation ou de surexcitation (manie)
→ Arrêtez de prendre Remeron et informez-en immédiatement votre médecin
- sensations anormales au niveau de la peau: par exemple brûlures, picotements, chatouillements ou fourmillements (paresthésies)
- impatiences dans les jambes
- évanouissement (syncope)
- sensation d'engourdissement dans la bouche (hypoesthésie)
- tension artérielle basse
- cauchemars
- agitation
- hallucinations
- besoin urgent de bouger

Rare:

- coloration jaune des yeux ou de la peau pouvant suggérer une altération de la fonction hépatique (jaunisse)
→ Arrêtez de prendre Remeron et informez-en immédiatement votre médecin
- secousses ou contractions musculaires (myoclonie)

Indéterminé:

- signes d'infection, tels que forte fièvre subite inexplicée, maux de gorge et ulcérations de la bouche (agranulocytose)
→ Arrêtez de prendre Remeron et contactez immédiatement votre médecin pour un examen sanguin.
Dans de rares cas, Remeron peut provoquer une altération de la production des cellules sanguines (aplasie médullaire). Certaines personnes peuvent devenir moins résistantes aux infections dans la mesure où Remeron peut causer une insuffisance temporaire en globules blancs (granulocytopénie). Dans de rares cas, Remeron 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)
→ Arrêtez de prendre Remeron et informez-en immédiatement votre médecin
- combinaison de symptômes tels que fièvre inexplicée, sueurs, augmentation de la fréquence cardiaque, diarrhée, contractions musculaires (incontrôlables), frissons, augmentation des réflexes, agitation, sautes d'humeur et perte de connaissance. Dans de très rares cas, ces symptômes peuvent être les signes d'un syndrome sérotoninergique.
→ Arrêtez de prendre Remeron et informez-en immédiatement votre médecin.
- penser à se faire du mal ou à se tuer
→ Contactez votre médecin ou allez tout de suite à l'hôpital.
- sensations anormales dans la bouche (paresthésies orales)
- gonflement dans la bouche (œdème buccal)
- hyponatrémie
- sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique

Si l'un de ces effets indésirables devient grave, ou si vous présentez des effets indésirables non mentionnés dans cette notice, veuillez en informer votre médecin ou votre pharmacien.

5. COMMENT CONSERVER REMERON

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

Ne pas utiliser Remeron après la date de péremption mentionnée sur la boîte et sur le flacon. La date d'expiration fait référence au dernier jour du mois.

A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.

N'utilisez pas le flacon plus de 6 semaines après l'ouverture.

Notez la date d'ouverture du flacon.

Les médicaments ne doivent pas être jetés au tout à l'égout ou avec les ordures ménagères.

Demandez à votre pharmacien ce qu'il faut faire des médicaments inutilisés. Ces mesures permettront de protéger l'environnement.

6. INFORMATIONS SUPPLEMENTAIRES

Que contient Remeron

- La substance active est la mirtazapine.
Remeron 15 mg/ml, solution buvable contient 15 mg de mirtazapine par ml de solution.
- Les autres composants sont la L-méthionine, le benzoate de sodium (E211), la saccharine sodique (E954), l'acide citrique monohydraté (E330), le glycérol (E422), le maltitol liquide (E965), l'arôme orange mandarine N°: PHL-132597 (contient de l'éthanol) et l'eau purifiée.

Qu'est ce que Remeron et contenu de l'emballage extérieur

Remeron solution buvable est une solution limpide, incolore à jaune pâle avec une odeur citron-orange.

La boîte contient un flacon en verre brun de 66 ml de Remeron solution buvable et une pompe doseuse.

Le flacon contenant la solution buvable est fermé par un bouchon à vis avec une sécurité enfant et une bague d'invulnérabilité qui se rompt quand le bouchon est dévissé. La pompe est emballée dans un sachet plastique scellé.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché et fabricant

[Voir Annexe I – A compléter au niveau national]

{Nom et adresse}

< {Tél} >

< {Fax} >

< {Adresse électronique} >

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

[Sans objet en référence à l'article 30]

La dernière date à laquelle cette notice a été approuvée est