

Communiqué de presse

Lundi 8 mars 2010

ALMUS® lance la Mirtazapine 15 mg

La marque de génériques d'Alliance Healthcare France étoffe son offre de médicaments en proposant la Mirtazapine Almus® 15 mg. La gamme comporte désormais 117 présentations développées à partir de 56 molécules.

Mirtazapine Almus® 15 mg :

- DCI : Mirtazapine Almus® 15 mg
- Présentation : 30 comprimés orodispersibles
- CIP : 34009 390 234 1 0
- Prix Fabricant HT (PF HT) : 5, 91 €
- Prix Public TTC (PP TTC) : 9, 64 €
- Remboursement Sécurité Sociale : 65%
- Princeps : Norset®
- Domaine thérapeutique : neurologie et psychiatrie
- Liste I



Alliance Healthcare France est une entreprise leader de la répartition pharmaceutique et de la distribution de produits de santé. Elle propose une approche complète et personnalisée de solutions et services à l'attention de ses différents partenaires, pharmaciens d'officine comme industrie pharmaceutique. Elle a réalisé un chiffre d'affaires proche de 5 milliards d'euros au cours de l'exercice avril 2008 - mars 2009.

Alliance Healthcare France fait partie de la Division Répartition Pharmaceutique (Alliance Healthcare) du groupe Alliance Boots, qui développe ses activités dans plus de 20 pays. La Division Alliance Healthcare fait bénéficier de ses services plus de 140 000 pharmacies, hôpitaux et centres de soins grâce à son réseau international de 370 dépôts. www.alliance-healthcare.fr

Almus® est la marque de génériques d'Alliance Healthcare. Lancée en 2006 sur le marché français, la marque figure parmi les acteurs reconnus du marché. Elle se caractérise par un packaging innovant, grâce à l'utilisation de couleurs denses et contrastées, qui permet de différencier les molécules et leurs différents dosages sécurisant ainsi le patient et facilitant l'observance. La marque Almus® est présente au Royaume-Uni, en Italie, en Espagne et au Portugal : www.almus.com

Contact presse :

Laure d'Astorg-Hénault

Attachée de Presse – Alliance Healthcare France

Tél : 01 40 80 18 51 – 06 11 21 32 64

Email : laure.dastorg@alliance-healthcare.fr

**Mentions légales :
Mirtazapine ALMUS® 15 mg,
comprimé orodispersible**

I COMPOSITION :

Mirtazapine 15 mg pour un comprimé orodispersible. Excipients qsp un comprimé pelliculé. Excipient à effet notoire : aspartam (E951).

II INDICATIONS THERAPEUTIQUES : Traitement des épisodes dépressifs majeurs.

III 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 :

MIRTAZAPINE ALMUS est déconseillé chez l'enfant et l'adolescent de moins de 18 ans.

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 MIRTAZAPINE ALMUS est prescrit à cette catégorie de patients.

Insuffisance hépatique :

La clairance de la mirtazapine peut être diminuée chez les patients atteints d'insuffisance hépatique. Ceci doit être pris en compte lorsque

MIRTAZAPINE ALMUS 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.

La demi-vie d'élimination de la mirtazapine étant de 20 à 40 heures, MIRTAZAPINE ALMUS peut être administré en une prise quotidienne unique. Il doit être pris de préférence en une prise unique le soir au coucher.

MIRTAZAPINE ALMUS peut également être administré en deux prises (une le matin et une au coucher, la dose la plus importante devant être prise au coucher). Le comprimé doit être pris par voie orale. 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.

IV 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). En raison de la présence d'aspartam, ce médicament est contre-indiqué en cas de phénylcétonurie.

V MISES EN GARDE SPECIALES ET PRECAUTIONS D'EMPLOI :

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

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

Suicide/idées suicidaires ou aggravation clinique :

La dépression est associée à un risque accru d'idées suicidaires, d'auto-agression et de suicide (comportement de type suicidaire). Ce risque persiste jusqu'à l'obtention d'une rémission significative. L'amélioration clinique pouvant ne pas survenir avant plusieurs semaines de traitement, les patients devront être surveillés étroitement jusqu'à obtention de cette amélioration. L'expérience clinique montre que le risque suicidaire peut augmenter en tout début de rétablissement. Les patients ayant des antécédents de comportement de type suicidaire ou ceux exprimant des idées suicidaires significatives avant de débuter le traitement présentent un risque plus élevé d'idées suicidaires ou de comportement de risque suicidaire, et doivent faire l'objet d'une surveillance étroite pendant le traitement. Une méta-analyse d'essais cliniques contrôlés versus placebo sur l'utilisation d'antidépresseurs chez l'adulte présentant des troubles psychiatriques, a montré une augmentation du risque de comportement de type suicidaire chez les patients de moins de 25 ans traités par antidépresseurs par rapport à ceux recevant un placebo. Une surveillance étroite des patients, et en particulier de ceux à haut risque, devra accompagner le traitement médicamenteux, particulièrement le début du traitement et lors des changements de dose. Les patients et leur entourage devront être avertis de la nécessité de surveiller la survenue d'une aggravation clinique, l'apparition d'idées de comportements suicidaires et tout changement anormal du comportement et de prendre immédiatement un avis médical si ces symptômes survenaient. Au vu du risque suicidaire, notamment en début de traitement, seulement un nombre limité de comprimés orodispersibles de MIRTAZAPINE ALMUS devra être donné au patient.

Aplasia médullaire :

Des cas d'aplasie médullaire, en général granulocytopénie ou agranulocytose, ont été rapportés au cours d'un traitement par la mirtazapine. De rares cas d'agranulocytose réversibles ont été rapportés au cours d'études cliniques avec la mirtazapine. Depuis la commercialisation de la mirtazapine, 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, MIRTAZAPINE ALMUS 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 \leq 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 la mirtazapine 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. 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 MIRTAZAPINE ALMUS 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. Les symptômes du syndrome sérotoninergique peuvent être de 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 la commercialisation, la survenue d'un syndrome sérotoninergique est très rare chez les patients traités par mirtazapine seule.

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 la mirtazapine, les effets indésirables n'ont pas été rapportés plus fréquemment chez les sujets âgés que dans les autres groupes d'âge.

VI INTERACTIONS AVEC D'AUTRES MEDICAMENTS 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. 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 millepertuis – *Hypericum perforatum*) peut entraîner l'apparition d'effets liés à la sérotonine (syndrome sérotoninergique : voir rubrique 4.4). La prudence est recommandée et une surveillance clinique plus étroite est nécessaire quand ces substances sont associées à la mirtazapine. La mirtazapine peut augmenter les propriétés sédatives des benzodiazépines et des autres sédatifs (notamment la plupart des antipsychotiques, les antihistaminiques H1 et les opiacés). La prudence s'impose lorsque ces médicaments sont prescrits conjointement à la mirtazapine. La mirtazapine peut augmenter les effets dépressifs du SNC de l'alcool. Il faut donc conseiller aux patients d'éviter la prise de boissons alcoolisées pendant le traitement par mirtazapine. La mirtazapine administrée à raison de 30 mg par jour a entraîné une augmentation faible mais statistiquement significative du rapport international normalisé (INR) chez les patients traités par la warfarine. Etant donné qu'avec des doses plus élevées de mirtazapine un effet plus prononcé ne peut pas être exclu, il est recommandé de surveiller l'INR en cas de traitement concomitant par la warfarine et la mirtazapine.

Interactions pharmacocinétiques :

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

VII 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. MIRTAZAPINE ALMUS ne sera prescrit qu'avec prudence chez la femme enceinte. Si MIRTAZAPINE ALMUS 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 MIRTAZAPINE ALMUS 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 MIRTAZAPINE ALMUS pour la mère.

VIII EFFETS SUR L'APTITUDE A CONDUIRE DES VEHICULES ET A UTILISER DES MACHINES :

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

IX EFFETS INDESIRABLES :

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 MIRTAZAPINE ALMUS. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés, survenant chez plus de 5 % des patients traités par la mirtazapine au cours d'études randomisées versus placebo 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 la mirtazapine. 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 ci-dessous présente l'incidence par catégorie des effets indésirables survenus dans les essais cliniques avec une fréquence statistiquement significativement plus élevée sous mirtazapine 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 répertoriés ci-dessous est définie selon la convention suivante : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$) ; très rare ($< 1/10\ 000$). 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 ».

Investigations : Très fréquent : prise de poids.

Affections hématologiques et du système lymphatique : Fréquence indéterminée : aplasie médullaire (granulocytopenie, agranulocytose, anémie arégénérative, thrombocytopenie), éosinophilie.

Affections du système nerveux : Très fréquent : somnolence, sédation, céphalée. Fréquent : léthargie, sensations vertigineuses, tremblements. Peu fréquent : paresthésies, syndrome des jambes sans repos, syncope. Rare : myoclonies. Fréquence indéterminée : convulsions (crises), syndrome sérotoninergique, paresthésies locales.

Affections gastro-intestinales : Très fréquent : sécheresse de la bouche. Fréquent : nausées, diarrhée, vomissements. Peu fréquent : hypoesthésie orale. Fréquence indéterminée : œdème de la sphère buccale.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané : Fréquent : exanthème.

Affections musculo-squelettiques et systémiques : Fréquent : arthralgies, myalgies, rachialgies.

Troubles du métabolisme et de la nutrition : Très fréquent : augmentation de l'appétit. Fréquence indéterminée : hyponatrémie.

Affections vasculaires : Fréquent : hypotension orthostatique. Peu fréquent : hypotension.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration : Fréquent : œdème périphérique, fatigue.

Affection hépatobiliaires : Rare : élévation des transaminases.

Affections psychiatriques : Fréquent : rêves anormaux, confusion, anxiété, insomnies. Peu fréquent : cauchemars, accès maniaques, agitation, hallucinations, agitation psychomotrice (dont akathisie, hyperkinésie). Fréquence indéterminée : idées suicidaires, comportement suicidaire.

Affections endocriniennes : Fréquence indéterminée : sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique. 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 mirtazapine comparativement au placebo).

X SURDOSAGE : L'expérience actuelle sur le surdosage avec la mirtazapine seule 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.

XI PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES : Classe pharmacothérapeutique : autres antidépresseurs, code ATC : N06AX11.

XII PRESENTATION :

Mirtazapine ALMUS 15 mg : AMM (2008) 34009 390 234 1 0 :
30 comprimés orodispersibles sous plaquettes thermoformées (Papier/Polyester/Aluminium /Polyamide/ Aluminium/PVC). Prix : 9,64 € - Remb. Séc Soc. 65 % - Collect. Liste I.

ALMUS France - 211 avenue des Grésillons – 92230 GENNEVILLIERS. Pour une information complète, se reporter au RCP des produits. Date de révision : Octobre 2009.