

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1.	NAAM	VAN	HET	GENEESMIDDEL
	LERIVON	10	mg,	tabletten
	LERIVON	30	mg,	tabletten
	LERIVON	60	mg,	tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet bevat 10, 30 of 60 mg mianserinehydrochloride.

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tabletten

De tabletten van LERIVON 10 mg zijn wit, rond en gecoat. Op de ene kant van de tabletten staat de naam « Organon * » en op de andere kant de tabletcode “CT 4”.

De tabletten van LERIVON 30 mg zijn wit, ovaal, deelbaar en gecoat. Op de ene kant van de tabletten staat de naam « Organon » en op de andere kant de tabletcode “CT 7”.

De tabletten van LERIVON 60 mg zijn wit, ovaal ovaal, deelbaar en gecoat. Op de ene kant van de tabletten staat de naam « Organon » en op de andere kant de tabletcode “CT 9”.

De breukstreep is alleen om het breken te vereenvoudigen zodat het inslikken makkelijker gaat en niet om de tablet in gelijke doses te verdelen.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Depressies van verschillende oorsprong, waarbij een medicamenteuze behandeling aangewezen is.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Volwassenen

De dosis moet aan elke patiënt afzonderlijk worden aangepast. De begindosering bedraagt gewoonlijk 30 mg per dag. De dosis kan elke 2 tot 3 dagen geleidelijk verhoogd worden tot het gewenste therapeutische effect is bereikt.

De actieve dosis bedraagt meestal 60 tot 90 mg per dag.

Ouderen

De dosis moet aan elke patiënt afzonderlijk worden aangepast. De begindosering bedraagt gewoonlijk 30 mg per dag. De dosis kan elke 2 tot 3 dagen geleidelijk verhoogd worden. De onderhoudsdosis waarbij een bevredigend therapeutisch effect wordt verkregen, kan lager zijn dan de dosis die volwassenen gewoonlijk nodig hebben.

Pediatrische patiënten

LERIVON mag niet worden gebruikt bij kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar (zie rubriek 4.4).

- De dagdosis kan over de dag verdeeld worden of als een eenmalige dosis (maximaal 60 mg) worden toegediend bij het naar bed gaan.

Zoals bij elke medicamenteuze behandeling van depressie is het aangeraden om de toediening van LERIVON 10, LERIVON 30 of LERIVON 60 verscheidene maanden voort te zetten.

Net zoals bij andere antidepressiva wordt het antidepressieve effect meestal waargenomen na 2 tot 4 weken behandeling. Als het effect onvoldoende is, kan de dosis verhoogd worden. Als na één maand nog geen verbetering wordt vastgesteld, moet de behandeling stopgezet worden.

Wijze van toediening

De tabletten worden zonder te kauwen doorgeslikt. Zoals voor elk geneesmiddel moet de dosering aan elke patiënt afzonderlijk worden aangepast.

4.3 Contra-indicaties

- overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen
- manie
- ernstige leverziekten
- gelijktijdig gebruik van mianserine en monoamineoxidaseremmers (MAO) (zie rubriek 4.5)

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

- Net zoals bij andere antidepressiva kan het gebruik van LERIVON 10, LERIVON 30 en LERIVON 60 hypomanie veroorzaken bij daarvoor gevoelige patiënten met bipolaire depressie. In dit geval moet de behandeling worden stopgezet.
- Het optreden van geelzucht of convulsies maakt stoppen van de behandeling noodzakelijk. Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met een positieve (familiale) anamnese van convulsies omdat dit de kans op het optreden van convulsies verhoogt.
- Er werden enkele gevallen van beenmergdepressie gerapporteerd. Dit manifesteert zich gewoonlijk als een granulocytopenie of agranulocytose, verschijnt meestal na 4 tot 6 weken behandeling en verdwijnt over het algemeen nadat de behandeling is gestaakt. Wanneer een patiënt symptomen heeft die op een infectie wijzen (bijvoorbeeld koorts, keelpijn of stomatitis), moet een bloedanalyse worden verricht. Deze bijwerking komt voor bij patiënten van alle leeftijden, maar toch meestal bij oudere patiënten.
- Bij diabetici en patiënten met hart-, nier-, of leverziekten moeten de normale voorzorgsmaatregelen strikt nageleefd worden en gelijktijdig toegediende geneesmiddelen zorgvuldig worden gedoseerd.
- Verlenging van het QT-interval en ventriculaire aritmieën (inclusief torsades de pointes [TdP]) werden gemeld tijdens het postmarketinggebruik van LERIVON (zie rubriek 4.8). Voorzichtigheid is geboden bij het gebruik van LERIVON bij patiënten met risicofactoren voor een verlengd QT-interval/TdP, zoals een aangeboren lang-QT-syndroom, patiënten ouder dan 65 jaar, vrouwelijke patiënten, patiënten met een structurele cardiomyopathie/linkerventrikeldisfunctie (LV-disfunctie), nier- of leverpathologie, die geneesmiddelen gebruiken die het metabolisme van LERIVON remmen, of die tegelijkertijd andere geneesmiddelen gebruiken die het QT-interval verlengen (zie rubriek 4.5). Hypokaliëmie en hypomagnesiëmie moeten vóór de behandeling worden gecorrigeerd. Er dient overwogen te worden om de behandeling met LERIVON te stoppen of de dosering te verlagen als het QT-interval > 500 ms is of als het interval verhoogt met > 60 ms.
- Zelfmoord/zelfmoordgedachten of klinische verergering
Depressie is geassocieerd met een verhoogd risico op zelfmoordgedachten, zelfbeschadiging en zelfmoord (zelfmoordgerelateerd gedrag). Het risico blijft aanhouden tot significante remissie optreedt. Omdat het mogelijk is dat tijdens de eerste weken of langer geen verbetering optreedt, moeten patiënten van nabij gevolgd worden totdat verbetering optreedt. Uit de algemene klinische ervaring blijkt dat de kans op zelfmoord kan toenemen in de vroege herstelfase.
Patiënten met antecedenten van suïcidaal gedrag of met een significante zelfmoordideatie voor de aanvang van de behandeling lopen een hoger risico op zelfmoordgedachten en zelfmoordpogingen,

en moeten daarom nauwlettend gevolgd worden tijdens de behandeling. Een meta-analyse van placebogecontroleerde, klinische studies met antidepressiva bij patiënten met psychiatrische aandoeningen toonde een verhoogd risico op suïcidaal gedrag, vergeleken met placebo, bij patiënten jonger dan 25 jaar.

Tijdens de behandeling moeten deze patiënten, en vooral die met een hoog risico, nauwlettend worden gevolgd, in het bijzonder in de vroege fase en na dosisverhogingen. Patiënten (en de verzorgers van deze patiënten) moeten gewaarschuwd worden voor de noodzaak van het opvolgen van klinische verergering, suïcidaal gedrag, suïcidale gedachten en ongewone gedragsveranderingen, en moeten onmiddellijk medisch advies zoeken indien deze symptomen zich voordoen. Vanwege het risico op zelfmoord, in het bijzonder bij aanvang van de behandeling, mag maar een beperkt aantal tabletten LERIVON aan de patiënt gegeven worden.

Hoewel dit geneesmiddel weinig anticholinergisch effect heeft, is voorzichtigheid geboden bij een glaucoom, antecedenten van prostaathypertrofie en acute urineretentie.

In geval van behandeling bij ouderen is het eveneens belangrijk, vanwege hun verhoogde gevoeligheid voor de nadelige bijwerkingen van antidepressiva (bijv. orthostatische hypotensie), om ze onder strikte controle te houden en de dosering te bewaken.

Pediatrische patiënten

Het gebruik van LERIVON is afgeraden bij kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar. In klinische studies werden suïcidaal (zelfmoordpogingen en zelfmoordgedachten) en vijandig gedrag (voornamelijk agressie, oppositioneel gedrag en woede) vaker waargenomen bij kinderen en adolescenten die behandeld werden met antidepressiva dan bij diegenen die behandeld werden met placebo. Als, op grond van een klinische noodzaak, beslist wordt om toch te behandelen, moet de patiënt nauwlettend gevolgd worden op het verschijnen van suïcidale symptomen. Bovendien ontbreken bij kinderen en adolescenten veiligheidsgegevens op lange termijn over groei, maturatie en cognitieve en gedragsontwikkeling

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

- LERIVON 10, LERIVON 30 en LERIVON 60 kunnen de centrale werking van alcohol en barbituraten versterken. Patiënten moeten daarom het advies krijgen om tijdens de behandeling geen alcoholhoudende dranken en barbituraten te gebruiken.
- LERIVON 10, LERIVON 30 en LERIVON 60 mogen niet gelijktijdig met MAO-remmers worden toegediend (zoals moclobemide, tranylcypromine en linezolid), noch in de twee weken na beëindiging van een behandeling met deze middelen. Omgekeerd moet 2 weken gewacht worden voordat patiënten na een behandeling met LERIVON 10, LERIVON 30 en LERIVON 60 behandeld kunnen worden met MAO-remmers.
- Er is geen interactie van LERIVON met bethanidine, clonidine, methyldopa, guanethidine of propranolol (alleen of in combinatie met hydrazine). Toch is het raadzaam om de bloeddruk van patiënten die gelijktijdig met bloeddrukverlagende middelen worden behandeld, regelmatig te controleren.
- Een gelijktijdige behandeling met anti-epileptica die CYP3A4 induceren (zoals fenytoïne en carbamazepine), kan een daling van de plasmaconcentratie van mianserine teweegbrengen. Bij aanvang of stopzetting van een gelijktijdige behandeling met deze geneesmiddelen kan een aangepaste dosis worden overwogen.
- Het risico van verlenging van het QT-interval en/of ventriculaire ritmestoornissen (bijv. torsades de pointes) is verhoogd bij gelijktijdig gebruik van andere geneesmiddelen die het QTc-interval verlengen (bijv. sommige antipsychotica en antibiotica). De informatie op de bijsluiter van deze andere geneesmiddelen betreffende hun effect op de verlenging van het QT-interval dient te worden geverifieerd.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Zoals alle geneesmiddelen moeten ook LERIVON 10, LERIVON 30 en LERIVON 60 uiterst voorzichtig worden toegediend tijdens de eerste drie maanden van de zwangerschap.

Het gebruik van LERIVON 10, LERIVON 30 en LERIVON 60 tijdens de zwangerschap moet zorgvuldig worden afgewogen tegen de mogelijke risico's voor de foetus of het pasgeboren kind.

Borstvoeding

Hoewel het actieve bestanddeel in verwaarloosbare hoeveelheden in de moedermelk wordt uitgescheiden, moeten de voordelen van het gebruik van LERIVON 10, LERIVON 30 en LERIVON 60 tijdens lactatieperiode zorgvuldig worden afgewogen tegen de mogelijke risico's voor de foetus of het pasgeboren kind.

Vruchtbaarheid

Dierproeven hebben geen enkel nadelig effect op de foetus aangetoond.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

In de eerste dagen van de behandeling kunnen LERIVON 10, LERIVON 30 en LERIVON 60 een nadelig effect hebben op de psychomotoriek. Het gelijktijdig gebruik van alcohol of andere centraal dempende middelen kan dit effect nog versterken. Over het algemeen raadt men patiënten behandeld met antidepressiva af om handelingen te verrichten die een risico inhouden, zoals voertuigen besturen of machines bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Depressieve patiënten vertonen een aantal symptomen die samenhangen met de status van de ziekte (droge mond, constipatie, accommodatiestoornissen). Het is daarom soms moeilijk te bepalen welke symptomen een gevolg zijn van de ziekte zelf en welke van de behandeling met LERIVON.

Systeem-/orgaanklassen	Frequenties van bijwerkingen
	Niet bekend
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Bloeddyscrasieën (neutropenie, agranulocytose) (zie ook rubriek 4.4. "Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik")
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Gewichtstoename
Psychische stoornissen	Suïcidale gedachten en gedragingen* Hypomanie
Zenuwstelselaandoeningen	Slaperigheid, vooral de eerste dagen van de behandeling (NB het verlagen van de dosis leidt meestal niet tot minder sedatie maar vermindert wel de antidepressieve werking) Convulsies Rusteloze benen Neuroleptisch maligne syndroom (NMS)
Hartaandoeningen	Bradycardie na de eerste dosis Verlenging van het QT-interval (elektrocardiogram) Torsades de pointes
Bloedvataandoeningen	Hypotensie (orthostatisch)
Maagdarmstelselaandoeningen	Nausea
Lever- en galaandoeningen	Leverfunctiestoornissen, mogelijk icterus
Huid- en onderhuidaandoeningen	Exantheem
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Arthralgie

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Oedeem
--	--------

* Gevallen van zelfmoordideatie en zelfmoordgedrag werden gerapporteerd tijdens de behandeling met mianserine of kort na de onderbreking ervan (zie rubriek 4.4).

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem: **voor België:** Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten - Afdeling Vigilantie, Postbus 97, 1000 BRUSSEL Madou. Website: www.eenbijwerkingmelden.be, e-mail: adr@fagg.be.

4.9 Overdosering

De verschijnselen die optreden bij acute overdosering met LERIVON 10, LERIVON 30 en LERIVON 60 blijven gewoonlijk beperkt tot langdurige sedatie. Hartaritmieën, convulsies, ernstige bloeddrukverlaging en respiratoire suppressie kunnen voorkomen. Verlenging van het QT-interval en torsades de pointes op het electrocardiogram (ECG) werden eveneens gemeld. ECG-monitoring dient te worden uitgevoerd. Er bestaat geen specifiek antidotum. De behandeling bestaat uit een maagspoeling en langdurige symptomatische behandeling van de vitale functies.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

—
Farmacotherapeutische categorie: antidepressiva, ATC-code: N06A X03.

LERIVON 10, LERIVON 30 en LERIVON 60 zijn antidepressiva.

Het werkzame bestanddeel van deze preparaten behoort tot de groep van piperazine-azepines. Deze groep is chemisch niet verwant aan de tricyclische antidepressiva. In de structuurformule ontbreekt de basische zijketen waaraan de anticholinerge werking van de tricyclische antidepressiva wordt toegeschreven.

Bij dieren verschilt het farmacologisch werkingsprofiel van mianserine met dat van de tricyclische antidepressiva. Mianserine combineert de blokkering van presynaptische alfa₂-adrenoceptoren met antihistaminische eigenschappen, maar heeft geen centrale anticholinerge activiteit en beïnvloedt nauwelijks de centrale serotonerge mechanismen. Het meest opvallende effect van mianserine, dat waarschijnlijk ook de antidepressieve werking van de stof verklaart, is de verhoging van de omzetting van noradrenaline in de hersenen die waarschijnlijk het gevolg is van een blokkering van presynaptische alfa₂-adrenoceptoren. Een remming van de heropname van noradrenaline in de adrenerge neuronen, zoals waargenomen met tricyclische antidepressiva, kon met mianserine in vivo niet door neurochemisch onderzoek worden aangetoond.

LERIVON 10, LERIVON 30 en LERIVON 60 hebben een sedatief effect, dat waarschijnlijk het gevolg is van antagonisme van de histamine(H₁)-receptoren.

In therapeutisch werkzame doses hebben deze preparaten geen anticholinerg effect noch een uitgesproken effect op het cardiovasculaire systeem. Bij overdosering zijn LERIVON 10, LERIVON 30 en LERIVON 60 minder cardiotoxisch dan de tricyclische antidepressiva.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Mianserine wordt na orale toediening snel geresorbeerd uit het maag-darmkanaal.

Distributie

De plasmapijk wordt binnen 3 uur na het innemen bereikt. De biologische beschikbaarheid is ongeveer 20%. Deze lage waarde is het gevolg van een onvolledige resorptie en 'first-pass' metabolisme in de lever. Mianserine wordt in vitro voor 96% gebonden aan humaan plasma-eiwit.

Biotransformatie

Op grond van farmacologische gegevens mag worden aangenomen dat desmethyl-mianserine en 8-hydroxy-mianserine actieve metabolieten zijn, maar klinisch bewijs hiervoor ontbreekt.

Eliminatie

De eliminatie van mianserine verloopt bifasisch met een terminale halfwaardetijd van ongeveer 30 uur. De eliminatie wordt nagenoeg geheel veroorzaakt door biotransformatie in de lever en niet door renale uitscheiding. 64-77% van het toegediende mianserine wordt vrijwel volledig als metabolieten via de urine uitgescheiden, ruim de helft daarvan al binnen 24 uur en hoofdzakelijk in geconjugeerde vorm.

Er zijn slechts beperkte gegevens over de uitscheiding van mianserine en/of de metabolieten in de moedermelk.

De plasmaspiegel van mianserine na overdosering (> 600 mg) is volledig in overeenstemming met de normale farmacokinetiek. De eliminatie van mianserine uit het lichaam wordt niet versneld door hemodialyse of hemoperfusie.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Geen bijzonderheden.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

De tabletten LERIVON 10, 30, 60 mg bevatten:

Kern: aardappelzetmeel, colloïdaal siliciumdioxide, magnesiumstearaat, methylcellulose, calciumwaterstoffosfaat, dihydraat.

Deklaag: hypromellose, macrogol 8000, titaandioxide (E171)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

5 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht en vocht.

Bewaren tussen + 2 °C en + 30 °C.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

De tabletten LERIVON 10 mg:

De verpakking bevat 30 en 90 tabletten, verpakt in blisterverpakkingen van opake witte PVC-film en aluminiumfolie met een heat-seal deklaag op de kant in contact met de tabletten.

De tabletten LERIVON 30 mg :

De verpakking bevat 30 en 50 tabletten, verpakt in blisterverpakkingen van opake witte PVC-film en aluminiumfolie met een heat-seal deklaag op de kant in contact met de tabletten.

De tabletten LERIVON 60 mg :

De verpakking bevat 10 en 30 tabletten, verpakt in blisterverpakkingen van opake witte PVC-film en aluminiumfolie met een heat-seal deklaag op de kant in contact met de tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Organon Belgium
Handelsstraat 31/Rue du Commerce 31
B-1000 Brussel/Bruxelles/Brüssel
Tel/Tél: 0080066550123 (+32 2 2418100)
dpoc.benelux@organon.com

8. NUMMERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Lerivon 10 mg tabletten: BE107283
Lerivon 30 mg tabletten: BE119086
Lerivon 60 mg tabletten: BE150701

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING / VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning:
Tabletten Lerivon 10 mg: 02 maart 1977
Tabletten Lerivon 30 mg: 27 januari 1982
Tabletten Lerivon 60 mg: 11 april 1990

Datum van laatste verlenging:
Tabletten Lerivon 10 mg: 01/10/2007
Tabletten Lerivon 30 mg: 01/10/2007
Tabletten Lerivon 60 mg: 01/10/2007

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Datum van goedkeuring : 04/2022