

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Lerivon, 10 mg, tabletki powlekane.

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna tabletki powlekana zawiera 10 mg mianseryny chlorowodoru (*Mianserini hydrochloridum*). Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana.

Tabletki powlekane 10 mg są okrągłe, wypukłe, oznaczone napisem „Organon” z jednej strony i kodem „CT/4” z drugiej strony.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Objawy depresyjne o różnym podłożu, w których wskazane jest leczenie farmakologiczne.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Tabletki należy przyjmować doustnie bez rozgryzania, popijając płynem.

Dorośli: Dawkowanie należy dostosować indywidualnie dla każdego pacjenta. Zaleca się rozpocząć leczenie od dawki 30 mg na dobę. Dawkę można stopniowo zwiększać co kilka dni, aż do osiągnięcia właściwej reakcji klinicznej pacjenta. Zróżnicowane dawkowanie w zależności od stopnia depresji wynosi od 60 do 90 mg.

Pacjenci w podeszłym wieku: Dawkowanie należy dostosować indywidualnie dla każdego pacjenta. Początkowo dawka powinna wynosić 30 mg na dobę. Dawkę można zwiększać co kilka dni. Zazwyczaj dawka mniejsza niż dla dorosłych jest wystarczająca do uzyskania zadowalającej reakcji klinicznej pacjenta.

Dzieci i młodzież: Lerivon nie powinien być stosowany w leczeniu dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat (patrz punkt 4.4).

- Dawkę dobową należy podawać w dawkach podzielonych albo jednorazowo na noc (ze względu na korzystny wpływ na sen).
- Leczenie odpowiednią dawką powoduje zazwyczaj pozytywną reakcję kliniczną w ciągu 2–4 tygodni. W przypadku niezadowalającej reakcji, dawkę można zwiększyć. Jeżeli w ciągu następnych 2–4 tygodni leczenia nie ma reakcji, leczenie należy przerwać.
- Po uzyskaniu poprawy klinicznej celowe jest kontynuowanie leczenia jeszcze przez 4–6 miesięcy.
- Nagłe odstawienie produktu Lerivon bardzo rzadko powoduje objawy odstawienne.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na mianserynę lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Mania.
- Ciężka niewydolność wątroby.
- Równoczesne stosowanie mianseryny z inhibitorami monoaminoooksydazy (IMAO) (patrz punkt 4.5).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

- **Dzieci i młodzież w wieku poniżej 18 lat**

Produkt Lerivon nie powinien być stosowany w leczeniu dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. W toku prób klinicznych zachowania samobójcze (próby samobójstwa oraz myśli samobójcze) oraz wrogość (szczególnie agresję, zachowania buntownicze i przejawy gniewu) obserwowano częściej u dzieci i młodzieży leczonych lekami przeciwdepresyjnymi niż u grupy, której podawano placebo. Jeśli, w oparciu o istniejącą potrzebę kliniczną podjęta jednak zostanie decyzja o leczeniu, pacjent powinien być uważnie obserwowany pod kątem wystąpienia zachowań samobójczych. Ponadto, brak jest długoterminowych danych w aspekcie bezpieczeństwa stosowania u dzieci i młodzieży dotyczących wzrostu, dojrzewania oraz rozwoju poznawczego i rozwoju zachowań.
- **Samobójstwo, myśli samobójcze lub pogorszenie stanu klinicznego**

Depresja związana jest ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia myśli samobójczych, samookaleczenia oraz samobójstwa. Ryzyko to utrzymuje się do czasu uzyskania pełnej remisji. Ponieważ poprawa może nie nastąpić w ciągu kilku pierwszych tygodni leczenia lub dłużej, pacjentów należy poddać ścisłej obserwacji do czasu wystąpienia poprawy. Z doświadczeń klinicznych wynika, że ryzyko samobójstwa może zwiększyć się we wczesnym etapie powrotu do zdrowia.

Pacjenci z zachowaniami samobójczymi w wywiadzie lub pacjenci przejawiający przed rozpoczęciem leczenia znacznego stopnia skłonności samobójcze, należą do grupy zwiększonego ryzyka wystąpienia myśli samobójczych lub prób samobójczych i należy ich poddać ścisłej obserwacji w trakcie leczenia. Metaanaliza kontrolowanych placebo badań klinicznych nad lekami przeciwdepresyjnymi, stosowanymi u dorosłych pacjentów z zaburzeniami psychicznymi, wykazała zwiększone (w porównaniu z placebo) ryzyko zachowań samobójczych u pacjentów w wieku poniżej 25 lat, stosujących leki przeciwdepresyjne. W trakcie leczenia, zwłaszcza na początku terapii i w przypadku zmiany dawki, należy ściśle obserwować pacjentów, szczególnie z grupy podwyższonego ryzyka. Pacjentów (oraz ich opiekunów) należy uprzedzić o konieczności zwrócenia uwagi na każdy objaw klinicznego nasilenia choroby, wystąpienie zachowań lub myśli samobójczych oraz nietypowych zmian w zachowaniu, a w razie ich wystąpienia, o konieczności niezwłocznego zwrócenia się do lekarza.

Ze względu na możliwość samobójstwa, szczególnie na początku leczenia, pacjent powinien otrzymać tylko ograniczoną liczbę tabletek produktu Lerivon.
- Podczas leczenia produktem Lerivon obserwowano przypadki zahamowania czynności szpiku, występujące zwykle w postaci granulocytopenii lub agranulocytozy. Objawy występują najczęściej po 4–6 tygodniach leczenia i zwykle ustępują po odstawieniu leku. Objawy obserwowano we wszystkich grupach wiekowych pacjentów, jednak zwykle częściej spotykane są u pacjentów w podeszłym wieku. U pacjentów obserwowano takie objawy jak: gorączka, ból gardła, zapalenie jamy ustnej bądź inne objawy zakażenia; w razie wystąpienia takich objawów należy zaprzestać leczenia i wykonać badanie krwi.
- Lerivon, podobnie jak inne leki przeciwdepresyjne, może wywoływać hipomanię u pacjentów z dwubiegunową chorobą afektywną. W takich przypadkach należy przerwać stosowanie produktu Lerivon.
- W czasie leczenia pacjentów z cukrzycą lub niewydolnością serca, wątroby albo nerek należy przestrzegać ogólnie przyjętych środków ostrożności, a dawki leków stosowanych jednocześnie należy stale kontrolować.
- W okresie po wprowadzeniu do obrotu produktu leczniczego Lerivon zgłaszano przypadki wydłużenia odstępu QT i komorowych zaburzeń rytmu serca (w tym częstoskurczu komorowego typu „torsade de pointes”) (patrz punkt 4.8). Należy zachować ostrożność stosując produkt leczniczy Lerivon u pacjentów z czynnikami ryzyka sprzyjającymi wydłużeniu odstępu QT i (lub) częstoskurczowi komorowemu typu „torsade de pointes”, takimi jak wrodzony zespół wydłużonego QT, wiek powyżej 65 lat, płeć żeńska, organiczna choroba serca i (lub) zaburzenia czynności lewej komory serca, choroba nerek lub wątroby,

stosowanie leków hamujących metabolizm produktu leczniczego Lerivon oraz jednoczesne stosowanie innych produktów leczniczych powodujących wydłużenie odstępu QTc (patrz punkt 4.5). Przed leczeniem należy skorygować hipokaliemię i hipomagnezemię. Należy rozważyć przerwanie stosowania produktu leczniczego Lerivon lub zmniejszenie jego dawki, jeśli odstęp QTc wynosi powyżej 500 milisekund lub ulegnie wydłużeniu o więcej niż 60 milisekund.

- Pacjenci, u których występuje jaskra z wąskim kątem przesączania lub z objawami wskazującymi na przerost gruczołu krokowego powinni być częściej kontrolowani, chociaż nie należy się spodziewać, aby Lerivon wywierał działanie przeciwocholinergiczne.
- Leczenie należy przerwać w przypadku wystąpienia żółtaczki.
- Leczenie należy przerwać, jeżeli wystąpią drgawki.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

- Lerivon może wzmacniać hamujące działanie alkoholu na ośrodkowy układ nerwowy, pacjentów należy ostrzec, że w czasie leczenia powinni unikać spożywania alkoholu.
- Mianseryna nie powinna być podawana równocześnie z inhibitorami MAO (takimi jak: moklobemid, tranilcypromina i linezolid) ani w ciągu dwóch tygodni od zaprzestania ich podawania. W odwrotnej sytuacji powinno również upłynąć około dwóch tygodni zanim pacjenci przyjmujący mianserynę rozpoczną terapię inhibitorami MAO (patrz punkt 4.3).
- Lerivon nie wykazuje interakcji z betanidyną, klonidyną, metyldopą, guanetydyną ani propranololem (także w skojarzeniu z hydralazyną). Niemniej zaleca się sprawdzanie ciśnienia krwi pacjentom leczonym jednocześnie lekami przeciwnadciśnieniowymi.
- Jednoczesne leczenie przy użyciu leków przeciwpadaczkowych będących induktorami CYP3A4 (jak fenytoina lub karbamazepina) może spowodować obniżenie stężenia mianseryny w osoczu. Należy rozważyć modyfikację dawki, jeśli jednoczesne leczenie tymi lekami jest rozpoczęte lub przerwane.
- Podobnie jak inne leki przeciwdepresyjne, produkt Lerivon może wpływać na metabolizm pochodnych kumaryny, np. warfaryny. Konieczna jest szczególna ostrożność podczas jednoczesnego stosowania tych leków.
- Ryzyko wydłużenia odstępu QT i (lub) wystąpienia komorowych zaburzeń rytmu serca (np. częstoskurczu komorowego typu „torsade de pointes”) jest zwiększone w przypadku jednoczesnego stosowania innych produktów leczniczych, które wydłużają odstęp QTc (np. niektórych leków przeciwpsychotycznych i antybiotyków). Należy zapoznać się z informacją o produkcie dotyczącą innych przyjmowanych leków, aby dowiedzieć się, jaki wywierają wpływ na odstęp QTc.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Badania na zwierzętach i ograniczone dane o bezpieczeństwie stosowania u ludzi wskazują, że mianseryna nie ma szkodliwego działania na płód lub noworodka. Mianseryna wydzielana jest z mlekiem matki tylko w bardzo małych ilościach. Należy rozważyć korzyści wynikające ze stosowania produktu Lerivon w czasie ciąży i karmienia piersią w stosunku do możliwego niebezpiecznego wpływu na płód lub noworodka.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Przez pierwszych kilka dni leczenia Lerivon może zaburzać reakcje psychomotoryczne. Chorzy z depresją leczeni lekami przeciwdepresyjnymi powinni unikać prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

U pacjentów z depresją występują objawy związane z samą chorobą (suchość w jamie ustnej, zaparcia, zaburzenia akomodacji). Dlatego niekiedy trudno określić, które objawy są następstwem choroby, a które występują w wyniku leczenia produktem Lerivon.

Częstość występowania określono w następujący sposób: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10000$), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

| | |
|---|---|
| Klasyfikacja układów i narządów | Częstość nieznana |
| Zaburzenia krwi i układu chłonnego | Nieprawidłowy skład krwi zwykle objawiający się jako granulocytopenia czy agranulocytoza (patrz też punkt 4.4) |
| Zaburzenia metabolizmu i odżywiania | Zwiększenie masy ciała |
| Zaburzenia psychiczne | Hipomania |
| Zaburzenia układu nerwowego | Uspokojenie (występujące na początku leczenia zmniejszające się wraz z kontynuacją terapii). (Uwaga: zmniejszenie dawki na ogół nie prowadzi do mniejszego uspokojenia, ale może zagrozić skuteczności leku przeciwdepresyjnego) Drgawki Hiperkineza (zespół niespokojnych nóg) Złośliwy zespół neuroleptyczny |
| Zaburzenia serca | Bradykardia po podaniu dawki początkowej Wydłużenie odstępu QT w zapisie elektrokardiograficznym Częstoskurcz komorowy typu „torsade de pointes” |
| Zaburzenia naczyniowe | Niedociśnienie |
| Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych | Zwiększenie stężenia enzymów wątrobowych Żółtaczka Zapalenie wątroby Nieprawidłowa czynność wątroby |
| Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej | Wysypka |
| Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej | Bóle stawów |
| Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania | Obrzęk |

Zgłaszano przypadki myśli i zachowań samobójczych podczas leczenia mianseryną, a także w krótkim czasie po odstawieniu leku (patrz punkt 4.4).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych:

Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel.: + 48 22 49-21-301, fax: + 48 22 49-21-309, e-mail: ndl@urpl.gov.pl.

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Objawy ostrego przedawkowania ograniczają się do dłużej utrzymującego się uspokojenia. Arytmia serca, drgawki, ostre niedociśnienie i niewydolność oddechu występują rzadko. Zgłaszano również występowanie wydłużenia odstępu QT w zapisie elektrokardiograficznym oraz częstoskurczu komorowego typu „torsade de pointes”. Należy monitorować zapis EKG.

Nie ma swoistego antidotum. Leczenie polega głównie na płukaniu żołądka w połączeniu z odpowiednim leczeniem objawowym i podtrzymującym czynności życiowe.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwdepresyjne, kod ATC: N 06 AX 03

Mianseryna, substancja czynna produktu Lerivon, należy do grupy piperazynoazepin, które chemicznie nie są podobne do trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych. W jej strukturze brak podstawowego łańcucha bocznego, który uważa się za odpowiedzialny za działanie antycholinergiczne trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych. Mianseryna zwiększa ośrodkowe przewodnictwo nerwowe blokując receptory alfa₂ adrenergiczne i hamuje zwrotny wychwyt noradrenaliny. Dodatkowo stwierdzono interakcję z receptorami serotoninowymi w ośrodkowym układzie nerwowym. Badania farmakologiczno-elektroencefalograficzne u ludzi potwierdziły działanie przeciwdepresyjne mianseryny. Skuteczność przeciwdepresyjną mianseryny potwierdzono w badaniach kontrolowanych placebo i wykazano, że jest ona porównywalna z innymi obecnie stosowanymi lekami przeciwdepresyjnymi. Co więcej, wykazuje ona właściwości anksjolityczne, poprawia sen poprzez jego pogłębienie i wydłużenie, co ma szczególne znaczenie w leczeniu chorych z lękiem lub zaburzeniami snu występującymi w zaburzeniach depresyjnych. Uważa się, że właściwości uspokajające mianseryny związane są z blokowaniem receptorów histaminowych H₁ i adrenergicznych alfa₁.

Mianseryna jest lekiem dobrze tolerowanym również przez osoby w podeszłym wieku i pacjentów z chorobami sercowo-naczyniowymi. W dawkach leczniczych mianseryna nie wykazuje działania przeciwcholinergicznego i praktycznie nie ma wpływu na układ sercowo-naczyniowy. W przypadku przedawkowania wykazuje słabsze działanie kardiotoksyczne niż trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne. Mianseryna nie antagonizuje działania sympatykomimetyków ani leków przeciwnadciśnieniowych, które blokują receptory adrenergiczne (np. betanidyna) czy alfa₂ receptory (np. klonidyna, metyldopa).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Po podaniu doustnym mianseryna – substancja czynna produktu Lerivon – jest szybko i dobrze wchłaniana. Maksymalne stężenie w osoczu osiąga w ciągu 3 godzin. Biodostępność wynosi około 20%. Mianseryna z białkami osocza wiąże się w około 95%. Okres półtrwania w fazie eliminacji (21–61 godzin) jest wystarczający, aby produkt podawać w jednorazowej dawce dobowej. Stężenia produktu w osoczu w stanie stacjonarnym osiągane są w ciągu 6 dni stosowania. Mianseryna jest metabolizowana i wydalana z moczem i kałem w ciągu 7–9 dni. Główne szlaki metaboliczne to demetylacja i utlenianie, a następnie sprzęganie.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Brak innych danych niż wymienione w pozostałych punktach Charakterystyki Produktu Leczniczego.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń: skrobia ziemniaczana, krzemionka koloidalna bezwodna, magnezu stearynian, metyloceluloza, wapnia wodorofosforan dwuwodny.

Otoczka: Opadry OY-S-28914 White: hypromeloza, makrogol 8000, tytanu dwutlenek (E 171).

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

5 lat

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C, chronić od światła i wilgoci.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry z folii Aluminium/PVC w tekturowym pudełku – 30 sztuk (1 blister po 30 sztuk).

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Bez specjalnych wymagań.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Organon Polska Sp. z o.o.
ul. Marszałkowska 126/134
00-008 Warszawa

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

R/1577

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 27 stycznia 1987 r.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 30 stycznia 2014 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

27.07.2021