

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Lerivon 10 mg potahované tablety

Lerivon 30 mg potahované tablety

Lerivon 60 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tableta obsahuje mianserini hydrochloridum 10, 30 nebo 60 mg.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahované tablety

Lerivon 10 mg: bílé až téměř bílé, kulaté, bikonvexní, potahované tablety, na jedné straně s označením „CT“ nad číslicí 4, na druhé straně s označením „ORGANON“.

Lerivon 30 mg: bílé až téměř bílé, oválné, bikonvexní, potahované tablety, na jedné straně s označením „CT“ nad číslicí 7, po obou stranách půlicí rýhy, na druhé straně s označením „ORGANON“.

Lerivon 60 mg: bílé až téměř bílé, oválné, bikonvexní, potahované tablety, na jedné straně s označením „CT“, nad číslicí 9, po obou stranách půlicí rýhy, na druhé straně s označením „ORGANON“.

Tabletu o obsahu 30 nebo 60 mg lze rozdělit na stejné dávky.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Depresivní poruchy, kdy je indikována medikamentózní léčba.

4.2 Dávkování a způsob podání

Tablety k perorálnímu podání se polykají celé bez žvýkání a zapijí se malým množstvím tekutiny.

Dospělí: Dávkování je třeba stanovit individuálně. Doporučená počáteční dávka je 30 mg denně. Dávku je možno postupně vždy po několika dnech zvyšovat tak, aby bylo dosaženo optimální klinické odpovědi. Účinná denní dávka se obvykle pohybuje mezi 60 a 90 mg.

Starší pacienti: Dávkování je třeba stanovit individuálně. Doporučená počáteční dávka je 30 mg denně. Dávku je možno postupně vždy po několika dnech zvyšovat. Pro dosažení uspokojivé klinické odpovědi může postačovat nižší dávka než u dospělých.

Děti: Lerivon se nepodává u dětí a dospívajících do 18 let (viz bod 4.4).

- Denní dávku je možno rozdělit na dílčí dávky nebo nejlépe podat ji celou před spaním (z hlediska příznivého ovlivnění spánku).

- Při podávání adekvátních dávek se má pozitivní odpověď dostavit během 2 – 4 týdnů. Není-li odpověď dostatečná, je možno dávku zvýšit. Nedostaví-li se žádná odpověď ani během dalších 2 – 4 týdnů, měla by být léčba ukončena.
- Po dosažení klinického zlepšení se doporučuje pokračovat v antidepresivní léčbě ještě po dobu 4 – 6 měsíců.
- Po náhlém ukončení léčby přípravkem Lerivon se abstinенční příznaky vyskytují velice zřídka.

4.3 Kontraindikace

- Mánie.
- Závažné jaterní onemocnění.
- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- Současné podávání mianserinu s inhibitory monoaminoxidázy (MAO) (viz bod 4.5).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

• Použití u dětí a dospívajících do 18 let

Lerivon by neměl být použit k terapii dětí a dospívajících do 18 let. Sebevražedné chování (pokus o sebevraždu a sebevražedné myšlenky) a hostilita (převážně agresivita, protichůdné chování a hněv) byly v klinických studiích mnohem častěji pozorovány u dětí a dospívajících léčených antidepresivy v porovnání s těmi, kteří byli léčeni placebem. Nicméně jestliže je rozhodnutí o léčbě založeno na klinické potřebě, měl by být pacient pečlivě sledován pro výskyt sebevražedných symptomů. Navíc nejsou k dispozici dostačující údaje o dlouhodobé bezpečnosti použití u dětí a dospívajících týkající se růstu, dospívání a rozvoje kognitivních a behaviorálních funkcí.

• Sebevražda/sebevražedné myšlenky nebo klinické zhoršení

Deprese je spojena se zvýšeným rizikem sebevražedných myšlenek, sebepoškozování a sebevraždy (příhody spojené se sebevraždou). Riziko přetrvává až do doby, dokud nedojde k významné remisi. Jelikož se zlepšení nemusí projevit během několika prvních týdnů léčby, měli by být pacienti pečlivě sledováni až do té doby, dokud k tomuto zlepšení nedojde. Všeobecnou klinickou zkušeností je, že se riziko sebevraždy může v časných stádiích uzdravování zvýšit.

U pacientů, kteří mají v anamnéze příhody související se sebevraždou, nebo kteří vykazují významný stupeň sebevražedné představivosti před zahájením léčby, je známo vyšší riziko sebevražedných myšlenek nebo pokusů o sebevraždu a musí být během léčby pečlivě sledováni. Metaanalýza placebem kontrolovaných klinických studií s antidepresivy u dospělých pacientů s psychiatrickými poruchami prokázala vyšší riziko sebevražedného chování u pacientů mladších 25 let léčených antidepresivy ve srovnání s placebem. Pacienti, a zvláště ti, kteří mají zvýšené riziko, by měli být během léčby antidepresivy pečlivě sledováni, a to především na začátku léčby a po změně dávkování. Pacienti (a jejich ošetřovatelé) by měli být upozorněni na to, že je nutné sledovat jakékoliv zhoršení jejich stavu, vznik sebevražedného chování nebo myšlenek a neobvyklých změn chování a na to, že pokud se tyto příznaky objeví, musí okamžitě vyhledat lékařskou pomoc. S ohledem na možnost sebevraždy, zvláště v počátcích léčby, by mělo být pacientovi svěřeno pouze omezené množství tablet přípravku Lerivon.

- V průběhu léčby přípravkem Lerivon byl zaznamenán výskyt útlumu kostní dřeně, zpravidla se projevující jako granulocytopenie nebo agranulocytóza. Tyto reakce se objevovaly nejčastěji po 4 – 6 týdnech léčby a byly zpravidla reverzibilní po ukončení léčby. Byly pozorovány ve všech věkových skupinách, ale zdálo se, že se častěji vyskytují u pacientů v pokročilém věku. Vyskytne-li se u pacienta horečka, bolesti v krku, stomatitida nebo jiné známky infekce, je třeba léčbu ukončit a provést vyšetření kompletního krevního obrazu.
- Stejně jako ostatní antidepresiva může Lerivon u citlivých pacientů s bipolární afektivní poruchou navodit hypománii. V takovém případě je třeba léčbu přípravkem Lerivon ukončit.
- Při léčbě pacientů s diabetem nebo srdečním onemocněním, jaterní nebo renální insuficiencí, je třeba zachovat běžná opatření a dohlížet na dávkování všech současně podávaných léků.
- Po uvedení přípravku na trh bylo hlášeno prodloužení intervalu QT a ventrikulární arytmie

(včetně torsades de pointes) (viz bod 4.8). Lerivon je třeba užívat s opatrností u pacientů s rizikovými faktory pro prodloužení intervalu QT /TdP včetně syndromu vrozeného prodloužení QT intervalu, starších 65 let, ženského pohlaví, se strukturálním onemocněním srdce/dysfunkcí levé komory, renálním nebo jaterním onemocněním, užívajících přípravky inhibující metabolismus přípravku Lerivon, a užívajících současně přípravky prodlužující interval QT (viz bod 4.5). Před zahájením léčby je třeba upravit hypokalemii a hypomagnezémii. Jestliže je interval QT > 500 ms nebo se zvyšuje o > 60 ms, je třeba vzít v úvahu ukončení užívání nebo snížení dávek přípravku Lerivon.

- Sledovat je třeba i pacienty s glaukomem s úzkým úhlem nebo se známkami hypertrofie prostaty, a to i přesto, že při léčbě přípravkem Lerivon se nepředpokládá výskyt anticholinergních nežádoucích účinků.
- Léčba má být ukončena při výskytu žloutenky.
- Léčba má být ukončena při výskytu křečí.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

- Lerivon může zesilovat tlumivé účinky alkoholu na centrální nervovou soustavu. Pacienti mají být poučeni, aby se po dobu léčby vyhnuli konzumaci alkoholu.
- Mianserin se nemá podávat současně s inhibitory MAO (jako je moklobemid, tranlycypromin a linezolid) nebo dva týdny po ukončení léčby inhibitory MAO. Na druhou stranu musí uplynout dva týdny než pacient léčený mianserinem může být léčen inhibitory MAO (viz bod 4.3).
- Lerivon nevykazuje interakce s bethanidinem, klonidinem, methyldopou, guanethidinem nebo propranololem (ať je podáván samostatně nebo v kombinaci s hydralazinem). Přesto se doporučuje sledování krevního tlaku u pacientů, kteří jsou současně léčeni antihypertenzivy.
- Současná léčba s antiepileptiky, která indukují CYP3A4 (jako je fenytoin a karbamazepin) mohou způsobit snížení plazmatických hladin mianserinu. Pokud je současná léčba těmito léky zahájena nebo přerušena, měla by se zvážet úprava dávkování.
- Stejně jako jiná antidepresiva může Lerivon ovlivňovat metabolismus kumarinových derivátů, např. warfarinu, což vyžaduje pravidelné sledování.
- Riziko prodloužení intervalu QT a/nebo ventrikulárních arytmií (např. torsade de pointes) se zvyšuje se současným užíváním jiných léčivých přípravků, které prodlužují interval QT (např. některá antipsychotika a antibiotika). Zkontrolujte, prosím, souhrn údajů o přípravku jiných užívaných přípravků kvůli informacím o nežádoucích účincích na interval QT.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Přestože experimenty na zvířatech a omezené množství údajů u člověka naznačují, že mianserin neohrožuje plod ani novorozence a že je vylučován do mateřského mléka pouze ve velmi malém množství, je třeba zvážet přínos použití přípravku Lerivon během těhotenství a kojení oproti případným rizikům pro plod a novorozence.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

V průběhu několika prvních dnů léčby může Lerivon nežádoucím způsobem ovlivnit psychomotorický výkon. Obecně platí, že depresivní pacienti léčení antidepresivy nemají provádět činnosti spojené s potenciálním rizikem, jako je řízení motorových vozidel nebo obsluha strojů.

4.8 Nežádoucí účinky

U depresivních pacientů se vyskytuje celá řada příznaků spojených se samotným onemocněním (sucho v ústech, zácpa, poruchy akomodace). Proto je někdy těžké určit příznaky související s onemocněním a ty, které souvisí s léčbou přípravkem Lerivon.

Třídy orgánového systému	Odhad četnosti nežádoucích účinků
	Není známo

Poruchy krve a lymfatického systému	Krevní dyskrázie, obvykle se projevující jako granulocytopenie nebo agranulocytóza (viz také bod 4.4)
Poruchy metabolismu a výživy	Zvýšení tělesné hmotnosti
Psychiatrické poruchy	Hypománie
Poruchy nervového systému	Sedace (která se objeví na počátku léčby a při pokračování léčby se snižuje; pozn. snížení dávek většinou nevede ke snížení sedace, ale může ohrozit antidepresivní účinek) Křeče Hyperkineze Neuroleptický maligní syndrom (NMS)
Srdeční poruchy	Bradykardie (po počáteční dávce) Prodloužení intervalu QT na elektrokardiogramu Ventrikulární arytmie vč. Torsade de pointes
Cévní poruchy	Hypotenze
Poruchy jater a žlučových cest	Zvýšení jaterních enzymů Žloutenka Hepatitida Abnormální funkce jater
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Exantém
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Artralgie
Celkové poruchy	Edém

Během užívání přípravku Lerivon nebo záhy po přerušení léčby byly hlášeny případy sebevražedných myšlenek či sebevražedného chování (viz bod 4.4).

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

Příznaky akutního předávkování jsou většinou omezeny na dlouhodobou sedaci. Zřídka se vyskytují srdeční arytmie, křeče, těžká hypotenze a respirační útlum. Také bylo hlášeno prodloužení intervalu QT na elektrokardiogramu a torsade de pointes. Mělo by být sledováno EKG. Neexistuje specifické antidotum. Léčba spočívá v laváži žaludku, příslušné symptomatické léčbě a podpůrné léčbě k zachování životních funkcí.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antidepresiva, jiná antidepresiva, ATC kód: N06AX03

Mianserin, léčivá látka přípravku Lerivon, patří mezi sloučeniny piperazino-azepinové skupiny,

které nejsou chemicky příbuzné tricyklickým antidepresivům (TCA). Ve struktuře mianserinu chybí hlavní postranní řetězec, který je považován za nositele anticholinergní aktivity TCA. Lerivon zvyšuje centrální noradrenergí neurotransmisi bloádou alfa₂-autoreceptorů a inhibicí zpětného vychytávání noradrenalinu. Kromě toho byly zjištěny interakce s receptory serotoninu v centrální nervové soustavě. Farmako-EEG studie u člověka potvrdily antidepresivní profil přípravku Lerivon. Antidepresivní účinek přípravku Lerivon byl prokázán v placebem kontrolovaných studiích: prokázalo se, že je podobný účinku jiných dnes používaných antidepresiv. Lerivon navíc vykazuje anxiolytické vlastnosti a pozitivně ovlivňuje spánek; tyto vlastnosti jsou důležité při léčbě pacientů s úzkostí nebo poruchami spánku spojenými s depresivním onemocněním. Sedativní vlastnosti přípravku Lerivon jsou vysvětlovány jeho antagonistickým působením na histaminové H₁- a alfa₁-receptory.

Lerivon je pacienti dobře snášen, a to i pacienti v pokročilém věku a pacienti s kardiovaskulárním onemocněním. V terapeuticky účinných dávkách nemá Lerivon prakticky žádné anticholinergní účinky a kardiovaskulární soustavu takřka neovlivňuje. Ve srovnání s TCA vykazuje při předávkování méně kardiotoxických účinků. Lerivon není antagonistou sympatomimetik a antihypertenziv působících na adrenergí receptory (např. bethanidin) nebo alfa₂-receptory (např. klonidin, methyldopa).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Po perorálním podání přípravku Lerivon je léčivá látka (mianserin) rychle a dobře absorbována a maximální plazmatické hladiny dosahuje za 3 hodiny. Biologická dostupnost je asi 20 %. Vazba mianserinu na plazmatické bílkoviny je asi 95 %. Eliminační poločas (21 – 61 hodin) je dostatečně dlouhý, aby umožnil podávání léku jedenkrát za den. Stálé plazmatické hladiny je dosaženo za 6 dnů. Mianserin podléhá extenzivnímu metabolismu a během 7 – 9 dnů je vyloučen v moči a ve stolici. Hlavními cestami biotransformace je demethylace a oxidace a následná konjugace.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Studie na zvířatech neukazují na teratogenní účinek.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Tablety přípravku Lerivon 10, 30 a 60 mg obsahují:

Jádro: bramborový škrob, koloidní bezvodý oxid křemičitý, magnesium-stearát, methylcelulóza, dihydrát hydrogenfosforečnanu vápenatého.

Potahová vrstva: hypromelóza, makrogol 8000, oxid titaničitý (E 171).

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

5 let

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 30 °C. Uchovávejte blistr v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem a vlhkostí.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Balení 10 mg:

Průhledný nebo neprůhledný PVC/Al blistr, krabička.

Velikost balení: 30 tablet

Balení 30 mg:

Neprůhledný jednodávkový PVC/Al blistr nebo neprůhledný PVC/Al blistr, krabička.

Velikost balení: 20 tablet

Balení 60 mg:

Neprůhledný PVC/Al blistr, krabička.

Velikost balení: 30 tablet

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Veškerý nepoužitý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Merck Sharp & Dohme B.V., Waarderweg 39, 2031, BN Haarlem, Nizozemsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

10 mg: 30/150/80-A/C

30 mg: 30/150/80-B/C

60 mg: 30/150/80-C/C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 29. 5. 1980

Datum posledního prodloužení registrace: 1. 8. 2012

10. DATUM REVIZE TEXTU

31. 1. 2020