

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

LERIVON 10 mg, comprimés
LERIVON 30 mg, comprimés
LERIVON 60 mg, comprimés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé contient 10, 30 ou 60 mg de chlorhydrate de miansérine

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimés

Les comprimés de LERIVON 10 mg sont blancs, ronds et enrobés. D'un côté des comprimés à 10 mg figure le nom "Organon*" et de l'autre côté, le code du comprimé "CT 4".

Les comprimés de LERIVON 30 mg sont blancs, ovales, sécables et enrobés. D'un côté du comprimé de 30 mg figure le nom "Organon" et de l'autre côté, le code du comprimé "CT 7 ».

Les comprimés de LERIVON 60 mg sont blancs, ovales, sécables et enrobés. D'un côté du comprimé de 60 mg figure le nom "Organon" et de l'autre côté, le code du comprimé "CT 9".

La barre de cassure n'est là que pour faciliter la prise du comprimé, elle ne le divise pas en doses égales.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Dépressions d'origines diverses, pour lesquelles un traitement médicamenteux est indiqué.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

- Adultes:

La dose doit être adaptée à chaque patient individuellement. La dose initiale est généralement de 30 mg par jour. La dose peut être augmentée progressivement tous les 2 à 3 jours pour obtenir l'effet thérapeutique désiré.

La dose active se situe généralement entre 60 et 90 mg par jour.

- Personnes âgées:

La dose doit être adaptée à chaque patient individuellement. La dose initiale maximale est de 30 mg par jour. La dose peut être augmentée progressivement tous les 2 à 3 jours. La dose d'entretien à laquelle apparaît un effet thérapeutique satisfaisant peut être inférieure à la dose habituellement nécessaire chez les adultes.

- Population pédiatrique

LERIVON ne doit pas être utilisé chez les enfants et adolescents de moins de 18 ans (voir rubrique

4.4).

- La dose journalière peut être répartie sur la journée ou être donnée en une dose unique (maximum 60 mg) au moment du coucher.

Comme dans tout traitement médicamenteux de la dépression, il est recommandé de poursuivre le traitement de LERIVON 10, LERIVON 30 ou LERIVON 60 pendant plusieurs mois.

Tout comme dans le cas des autres antidépresseurs, l'effet antidépresseur ne s'observe généralement qu'après 2 à 4 semaines de traitement. Si l'effet est insuffisant la dose peut être augmentée. Si après un mois de traitement aucune amélioration n'est intervenue, il faut arrêter le traitement.

Mode d'administration

Les comprimés doivent être avalés sans être mâchés. Comme pour tous les médicaments, la posologie doit être adaptée à chaque patient individuellement

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Manie
- Maladies graves du foie
- Utilisation concomitante de Miansérine et d'inhibiteurs de monoamine oxydase (IMAO) (voir rubrique 4.5)

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

- Tout comme les autres antidépresseurs, la prise de LERIVON 10, de LERIVON 30 et de LERIVON 60 peut entraîner une hypomanie chez les patients prédisposés présentant une dépression bipolaire. Dans ce cas il faut arrêter le traitement.
- L'apparition d'une jaunisse ou de convulsions rend nécessaire également l'arrêt du traitement. La prudence est de rigueur chez les patients ayant une anamnèse (familiale) positive de convulsions car celle-ci augmente le risque d'apparition de convulsions.
- Quelques cas de dépression de la moelle osseuse ont été rapportés. Celle-ci se manifeste généralement sous la forme d'une granulocytopenie ou d'une agranulocytose apparaissant le plus souvent après 4 à 6 semaines de traitement et généralement réversible après arrêt du traitement. Lorsqu'un patient présente des symptômes suggérant une infection (p.e. de la fièvre, des maux de gorge ou une stomatite), il faut faire une analyse du sang. Cet effet secondaire s'observe chez des patients de tous âges, mais est toutefois plus fréquent chez les personnes âgées.
- Chez les diabétiques et les patients souffrant de maladies cardiaques, rénales ou hépatiques, les précautions normales doivent être suivies scrupuleusement et les médicaments pris en même temps doivent être soigneusement dosés.
- Un allongement de l'intervalle QT et des arythmies ventriculaires (y compris des torsades de pointes [TdP]) ont été rapportés au cours de l'utilisation post-commercialisation du LERIVON (voir rubrique 4.8). LERIVON doit être utilisé avec précaution chez les patients présentant des facteurs de risque d'allongement de l'intervalle QT/TdP, y compris un syndrome du QT long congénital, âgés > 65 ans, de sexe féminin, atteints d'une cardiopathie structurelle/dysfonction ventriculaire gauche (VG), d'une pathologie rénale ou hépatique, utilisant des médicaments qui inhibent le métabolisme du LERIVON, ou prenant en même temps d'autres médicaments qui allongent l'intervalle QTc (voir rubrique 4.5). Toute hypokaliémie et hypomagnésémie doivent être corrigées avant le traitement. Il faudra envisager d'arrêter le traitement par LERIVON ou de réduire la posologie si l'intervalle QTc est > 500 ms ou s'il augmente de > 60 ms.
- Suicide/Idées suicidaires d'aggravation clinique
La dépression est associée à un risque plus élevé d'idées suicidaires, à une dégradation de soi-même, et de suicide (comportements suicidaires). Le risque persiste jusqu'au moment où survient une rémission significative. Etant donné qu'il est possible que pendant les premières semaines ou

Résumé des Caractéristiques du Produit

plus, aucune amélioration ne survienne, les patients devraient être suivis de près jusqu'au moment où survient une amélioration. Il ressort de la clinique courante, que le risque de suicide peut s'accroître durant le stade précoce de la guérison. Pour les patients avec des antécédents de comportements suicidaires ou ceux avec d'idées suicidaires présentes d'une façon significative avant le début du traitement, courent un plus haut risque de pensées suicidaires et de tentatives de suicides, et devraient pour cette raison être suivis avec soin durant le traitement. Une méta-analyse d'études cliniques, placebo contrôlée d'antidépresseurs chez des patients avec des affections psychiatriques a montré un risque plus élevé de comportements suicidaires comparé au placebo, chez les patients de moins de 25 ans.

La surveillance étroite des patients et plus particulièrement de ceux avec un risque accru doit avoir lieu durant le traitement, principalement durant la phase précoce et à la suite d'une augmentation de la dose. Les patients (et ceux qui prennent soin de ces patients) doivent être averti de la nécessité du suivi de l'aggravation clinique, du comportement et des pensées suicidaire(s) et des changements inhabituels du comportement et doivent immédiatement chercher un avis médical si ces symptômes se présentent. Par rapport au risque de suicide, en particulier au début du traitement seulement un nombre limité de comprimés de LERIVON doit être donné au patient.

Bien que ce médicament ait peu d'effets anticholinergiques, la prudence est conseillée en cas de glaucome, en cas d'antécédents d'hypertrophie de la prostate et en cas de rétention urinaire aiguë. En cas de traitement de personnes âgées, il est également important, en raison de leur sensibilité accrue aux effets secondaires indésirables des antidépresseurs (p.e. l'hypotension orthostatique), de les garder sous contrôle strict et de surveiller la posologie.

Population pédiatrique

L'utilisation de LERIVON est déconseillée chez les enfants et adolescents de moins de 18 ans. Des comportements de type suicidaire (tentatives de suicides 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 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 des 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.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction

- LERIVON 10, LERIVON 30 et LERIVON 60 peuvent renforcer l'action centrale de l'alcool et des barbituriques et il faut donc recommander aux patients de ne pas boire de boissons alcoolisées et de ne pas prendre de barbituriques pendant le traitement.
- LERIVON 10, LERIVON 30 et LERIVON 60 ne doivent pas être administrés simultanément à des IMAO (tels moclobemide, tranylcypromine et linezolide) ni au cours des deux premières semaines qui suivent l'arrêt d'un traitement aux IMAO. Et inversement, il faut attendre un délai 2 semaines pour traiter avec IMAO des patients qui ont été traités par le LERIVON 10, LERIVON 30 et LERIVON 60.
- Il n'y a pas d'interaction du LERIVON avec bethanidine, clonidine, méthyldopa, guanéthidine ou propranolol (seul, ou en combinaison avec hydrazine). Cependant, il est conseillé de contrôler régulièrement la tension artérielle des patients traités simultanément avec des hypotenseurs.
- Le traitement concomitant avec les médicaments antiépileptiques qui induisent CYP3A4 (tel phénytoïne, et carbamazépine), peut résulter en une réduction du taux plasmatique de miansérine. Une dose d'ajustement peut être envisagée lorsqu'un traitement concomitant avec ces médicaments est initié ou interrompu.
- Le risque d'allongement de l'intervalle QT et/ou d'arythmies ventriculaires (par ex. torsades de pointes) est accru en cas d'utilisation concomitante d'autres médicaments qui allongent l'intervalle QTc (par ex. certains antipsychotiques et antibiotiques). En ce qui concerne leurs effets sur l'allongement de l'intervalle QTc, veuillez vérifier les informations sur la notice de ces

Résumé des Caractéristiques du Produit

autres médicaments.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Comme pour tous les médicaments, l'administration de LERIVON 10, de LERIVON 30 et de LERIVON 60 doit être prescrite avec une prudence extrême au cours des 3 premiers mois de grossesse.

La prise du LERIVON 10, du LERIVON 30 et du LERIVON 60 au cours de la grossesse doit être soigneusement évalué par rapport aux risques éventuels pour le fœtus ou pour le nouveau-né.

Allaitement

Bien que le principe actif ne soit excrété qu'en quantité négligeable dans le lait maternel, les bénéfices résultant de la prise du LERIVON 10, du LERIVON 30 et du LERIVON 60 pendant l'allaitement doivent être soigneusement évalués par rapport aux risques éventuels pour le fœtus ou pour le nouveau-né.

Fertilité

Les expériences réalisées sur des animaux n'ont démontré aucun effet délétère sur le fœtus.

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

Pendant les premiers jours du traitement, LERIVON 10, LERIVON 30 et LERIVON 60 peuvent exercer un effet défavorable sur la psychomotricité. Cet effet peut encore être renforcé par la prise simultanée d'alcool ou d'autres médicaments déprimeurs du système nerveux central. En général, les patients sous traitement aux antidépresseurs ne doivent pas effectuer des activités comportant des risques comme la conduite de véhicules ou l'utilisation de machines.

4.8 Effets indésirables

Les patients dépressifs manifestent un nombre de symptômes qui sont associés à l'état de la maladie (bouche sèche, constipation, troubles de l'accommodation). C'est pourquoi, il est parfois difficile de déterminer quels symptômes découlent de la maladie elle-même ou sont une conséquence du traitement avec LERIVON

Système/organe classes	Fréquence non connue
Affections hématologiques et du système lymphatique	Dyscrasies sanguines (neutropénie, agranulocytose) (voir aussi rubrique 4.4. «Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi»)
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Augmentation du poids corporel
Affections psychiatriques	Idées suicidaires et comportements suicidaires* Hypomanie
Affections du système nerveux	Somnolence, notamment pendant les premiers jours du traitement (N.B. la diminution de la dose ne conduit en général pas à une sédation moindre mais peut compromettre l'efficacité du traitement antidépresseur). Convulsions Jambes sans repos Syndrome neuroleptique malin (SNM)
Affections cardiaques	Bradycardie après la première dose Allongement de l'intervalle QT (électrocardiogramme) Torsades de pointes
Affections vasculaires	Hypotension (orthostatique)

Lerivon

NAT/H/xxxx/IAIN/xxx/G – MA Transfer from MSD Belgium to Organon Belgium

Résumé des Caractéristiques du Produit

Affections gastro-intestinales	Nausées
Affections hépato-biliaires	Troubles de la fonction hépatique, éventuellement ictère
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Exanthème
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Arthralgie
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Oedème

* Des cas d'idées suicidaires et de comportements suicidaires ont été rapportés durant le traitement avec Miansérine ou peu de temps après l'interruption du traitement (cfr. rubrique 4.4)

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration :

En Belgique:

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé

Division Vigilance - EUROSTATION II

Place Victor Horta, 40/ 40 - B-1060 Bruxelles

Site internet: www.afmps.be

e-mail: adversedrugreactions@fagg-afmps.be

Au Luxembourg:

Direction de la Santé – Division de la Pharmacie et des Médicaments

Villa Louvigny – Allée Marconi - L-2120 Luxembourg

Site internet: <http://www.ms.public.lu/fr/activites/pharmacie-medicament/index.html>

4.9 Surdosage

En cas de surdosage aigu au LERIVON 10, LEVIRON 30 et LEVIRON 60, les symptômes sont généralement limités à un effet sédatif prolongé. Des arythmies cardiaques, des convulsions ou des chutes de tension graves ainsi qu'une suppression respiratoire peuvent apparaître. Un allongement de l'intervalle QT et des torsades de pointes sur l'électrocardiogramme (ECG) ont également été rapportés. Il est nécessaire d'effectuer une surveillance de l'ECG. Il n'existe pas d'antidote spécifique. Le traitement consiste en un lavage d'estomac, un traitement symptomatique soutenu des fonctions vitales.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

—
Classe pharmacothérapeutique : antidépresseur, code ATC : N06A X03.

LERIVON 10, LERIVON 30 et LERIVON 60 sont des antidépresseurs.

Le principe actif de ces préparations appartient au groupe des pipérazino-azépines. Chimiquement, ce groupe n'est pas apparenté aux antidépresseurs tricycliques. Sa formule de structure ne contient pas la chaîne latérale basique à laquelle est attribuée l'activité anticholinergique des antidépresseurs tricycliques.

Chez l'animal, le profil d'action pharmacologique de la miansérine est différent de celui des antidépresseurs tricycliques. La miansérine combine le blocage des récepteurs α_2 -adrénergiques présynaptiques à des propriétés antihistaminiques, mais n'exerce pas d'activité centrale anticholinergique et influence à peine les mécanismes sérotoninergiques centraux. L'effet le plus frappant de la miansérine, qui explique probablement aussi l'action antidépressive de la substance, est

Lerivon

NAT/H/xxxx/IAIN/xxx/G – MA Transfer from MSD Belgium to Organon Belgium

Résumé des Caractéristiques du Produit

l'augmentation de la conversion de la noradrénaline dans le cerveau résultant probablement du blocage des récepteurs α_2 -adrénergiques présynaptiques. L'examen neurochimique n'a pas permis de démontrer pour la miansérine, in vivo, une inhibition de la recapture de noradrénaline dans les neurones adrénergiques, observée dans les antidépresseurs tricycliques.

LERIVON 10, LERIVON 30 et LERIVON 60 exercent un effet sédatif, probablement dû à l'antagonisme des récepteurs histaminiques H₁.

Aux doses thérapeutiques ces préparations n'exercent pas d'effets anticholinergiques ni d'effets marqués sur le système cardiovasculaire. En cas de surdosage, LERIVON 10, LERIVON 30 et LERIVON 60 sont moins cardiotoxiques que les antidépresseurs tricycliques.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Après administration orale, la miansérine est rapidement résorbée du système gastro-intestinal.

Distribution

Le pic plasmatique est atteint dans les 3 heures qui suivent son absorption. La biodisponibilité est d'environ 20 %. Cette faible valeur est due à une résorption incomplète et au métabolisme de premier passage hépatique. In vitro, la miansérine se lie à 96 % aux protéines plasmatiques humaines.

Biotransformation

On suppose, sur base des données pharmacologiques, que la desméthyl-miansérine et la 8-hydroxy-miansérine sont des métabolites actifs mais ceci n'a pas été prouvé en clinique.

Élimination

L'élimination de la miansérine est biphasique avec un temps de demi-vie en phase terminale de 30 heures environ. L'élimination est pratiquement entièrement due à une biotransformation hépatique et non à une excrétion rénale. 64-77 % de la miansérine administrée sont excrétés pratiquement entièrement sous forme de métabolites urinaires, dont au moins la moitié endéans les 24 heures et principalement sous forme conjuguée.

On ne dispose pas de données relatives à l'excrétion de la miansérine et/ou des métabolites dans le lait maternel.

Le taux plasmatique de miansérine après surdosage (>600 mg) est en concordance totale avec la pharmacocinétique normale. L'hémodialyse ou l'hémoperfusion n'accélèrent pas l'élimination de la miansérine.

5.3 Données de sécurité préclinique

Pas de particularités

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Les comprimés de LERIVON 10, 30, 60 mg contiennent :

Noyau: amidon de pomme de terre, dioxyde de silice colloïdal, stéarate de magnésium, méthylcellulose, hydrogénophosphate de calcium, dihydraté.

Couche de finition: hypromellose, macrogol 8000, dioxyde de titane (E171)

6.2 Incompatibilités

Sans objet

Résumé des Caractéristiques du Produit

6.3 Durée de conservation

5 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.
A conserver à une température entre + 2°C et + 30°C

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Les comprimés de LERIVON 10 mg :

L'emballage contient 30 et 90 comprimés emballés dans des blisters par un film blanc opaque de PVC et d'une feuille d'aluminium avec une couche de finition thermorésistante situé du côté du contact avec les comprimés.

Les comprimés de LERIVON 30 mg :

L'emballage contient 30 et 50 comprimés emballés dans des blisters par un film blanc opaque de PVC et d'une feuille d'aluminium avec une couche de finition thermorésistante situé du côté du contact avec les comprimés.

Les comprimés de LERIVON 60 mg :

L'emballage contient 10 et 30 comprimés emballés dans des blisters par un film blanc opaque de PVC et d'une feuille d'aluminium avec une couche de finition thermorésistante situé du côté du contact avec les comprimés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

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

Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché

Organon Belgium

Handelsstraat 31 /Rue du Commerce 31

B-1000 Brussel/Bruxelles/Brüssel

Tel/Tél: 0080066550123 (+32 2 2418100)

dpoc.benelux@organon.com

8. NUMEROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Lerivon 10 mg comprimés: BE107283

Lerivon 30 mg comprimés: BE119086

Lerivon 60 mg comprimés: BE150701

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

A. Date de première autorisation:

Comprimés de Lerivon 10 mg: 02 mars 1977

Comprimés de Lerivon 30 mg: 27 janvier 1982

Comprimés de Lerivon 60 mg: 11 avril 1990

Lerivon

NAT/H/xxxx/IAIN/xxx/G – MA Transfer from MSD Belgium to Organon Belgium

Résumé des Caractéristiques du Produit

B. Date de renouvellement de l'autorisation:

Comprimés de Lerivon 10 mg: 01/10/2007

Comprimés de Lerivon 30 mg: 01/10/2007

Comprimés de Lerivon 60 mg: 01/10/2007

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Date de mise à jour du texte

Date d'approbation du texte: 01/2021