"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN Nº 1390

BUENOS AIRES, 07 MAR 2012

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-003654-11-3 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Medica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma ORGANON ARGENTINA S.A.Q.I.C., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos y rótulos para el producto LERIVON 30 mg - LERIVON 60 mg / MIANSERINA, forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 30 mg; 60 mg, autorizado por el Certificado N° 35.757.

Que los proyectos presentados se adecuan a la normativa aplicable Ley 16.463, Decreto N° 150/92 y Disposiciones Nº: 5904/96 y 2349/97.

Que a fojas 64 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto Nº 1.490/92 y del Decreto N° 425/10.

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN Nº 1390

Por ello:

EL INTERVENTOR DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase los proyectos de prospectos de fojas 44 a 61, desglosando de fojas 44 a 55, y rótulos de fojas 37 a 42, desglosando a fojas 37 y 40, para la Especialidad Medicinal denominada LERIVON 30 mg - LERIVON 60 mg / MIANSERINA, forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 30 mg; 60 mg, propiedad de la firma ORGANON ARGENTINA S.A.Q.I.C., anulando los anteriores.

ARTICULO 2º. - Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado Nº 35.757 cuando el mismo se presente acompañado de la copia autenticada de la presente Disposición.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los rótulos y prospectos, gírese al Departamento de Registro a los fines de adjuntar al legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

Expediente Nº 1-0047-0000-003654-11-3

DISPOSICIÓN Nº 1390

Dr. OTTO A. ORSINGHER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

nc

Organon

Organon Argentina S.A.Q.I.y C.

PROYECTO DE ROTULO

LERIVON 30 mg

MIANSERINA

30 Comprimidos recubiertos *(*)*

Industria Holandesa / Brasileña

Venta Bajo Receta Archivada

PSICOTRÓPICO LISTA IV

Composición

LERIVON 30 mg (Fórmula de Holanda)

Cada comprimido recubierto contiene: Mianserina clorhidrato, 30,0 mg. Excipientes: Almidón de papa, 30,0 mg; Dióxido de silicio coloidal, 6,0 mg; Metilcelulosa, 3,0 mg; Estearato de magnesio, 3,0 mg; Fosfato dibásico de calcio, c.s.p 300,0 mg; Hidroxipropilmetilcelulosa, aprox 2,5 mg; Polietilenglicol 8000, aprox 0,5 mg; Dióxido de titanio, aprox 1,0 mg.

LERIVON 30 mg (Fórmula de Brasil)

Cada comprimido recubierto contiene: Mianserina clorhidrato, 30,0 mg. Excipientes: Almidón de papa, 30,0 mg; Dióxido de silicio coloidal, 6,0 mg; Metilcelulosa, 3,0 mg; Estearato de magnesio, 3,0 mg; Fosfato dibásico de calcio, c.s.p 300,0 mg; Hidroxipropilmetilcelulosa, aprox 2,7 mg; Polietilenglicol 8000, aprox 0,14 mg; Dióxido de titanio, aprox 1,1 mg.

Posología y Modo de administración

Ver prospecto adjunto

Condiciones de conservación y almacenamiento

Conservar en lugar seco, al abrigo de la luz, entre 2 °C y 25 °C.

Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin nueva receta médica.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 35.757

Elaborado en NV Organon, Kloosterstraat 6, 5349 AB OSS, Holanda. Alternativamente Organon do Brasil Industria e Comercio Ltda, 353 Rua Joao Alfredo 04747, 900 San Pablo, Brasil.

Importado y comercializado por ORGANON ARGENTINA S.A.Q.I. y C. Ezpeleta 1277, Martínez, Provincia de Buenos Aires. Tel. 4789-7500

Director Técnico: Dr. Angel Mauro Sacramone, Farmacéutico

Fecha de última revisión:.....

(*) Este rótulo también se utilizará para las presentaciones de 60, 90 y 500 comprimidos recubiertos. Este último "uso hospitalario."

Organon Argentina S.A.Q.I. y C.
Dr. Angel M. Sacramone
Director Técnico

Dr. Angel Mauro Sacramone
Director Técnico
Organon Argentina S.A.Q.I y C.

Dr. Héctor Casado
Apoderado
Organon Argentina S.A.Q.I y C.

1390

Organon

Organon Argentina S.A.Q.I.y C.

PROYECTO DE ROTULO

LERIVON 60 mg

MIANSERINA

30 Comprimidos recubiertos *(*)*

Industria Holandesa / Brasileña

Venta Bajo Receta Archivada

PSICOTRÓPICO LISTA IV

Composición

LERIVON 60 mg

Cada comprimido recubierto contiene: Mianserina clorhidrato, 60,0 mg. Excipientes: Almidón de papa, 60,0 mg; Dióxido de silicio coloidal, 12,0 mg; Metilcelulosa, 6,0 mg; Estearato de magnesio, 6,0 mg; Fosfato dibásico de calcio, c.s.p 600,0 mg; Hidroxipropilmetilcelulosa, aprox 3,90 mg; Polietilenglicol 8000, aprox 0, 78 mg; Dióxido de titanio, aprox 1,56 mg.

Posología y Modo de administración

Ver prospecto adjunto

Condiciones de conservación y almacenamiento

Conservar en lugar seco, al abrigo de la luz, entre 2 °C y 25 °C.

Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin nueva receta médica.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 35.757

Elaborado en NV Organon, Kloosterstraat 6, 5349 AB OSS, Holanda. Alternativamente Organon do Brasil Industria e Comercio Ltda, 353 Rua Joao Alfredo 04747, 900 San Pablo, Brasil.

Importado y comercializado por ORGANON ARGENTINA S.A.Q.I. y C. Ezpeleta 1277, Martínez, Provincia de Buenos Aires. Tel. 4789-7500

Director Técnico: Dr. Angel Mauro Sacramone, Farmacéutico

Fecha de última revisión:.....

(*) Este rótulo también se utilizará para la presentación de 100 comprimidos recubiertos. Este último "uso hospitalario".

Organon Argentina S.A.Q.I. y C.
Dr. Angel M. Sacramone
Director Técnico

Dr. Angel Mauro Sacramone
Director Técnico
Organon Argentina S.A.Q.I y C.

Dr. Héctor Casado
Apoderado
Organon Argentina S.A.Q.I y C.

1390 A.N.M.A.T. FOLIO 44

Organon

Organon Argentina S.A.Q.I.y C.

PROYECTO DE PROSPECTO

LERIVON 30 mg

LERIVON 60 mg

MIANSERINA

Comprimidos recubiertos

Industria Holandesa / Brasileña

Venta Bajo Receta Archivada

PSICOTRÓPICO LISTA IV

Composición

LERIVON 30 mg (Fórmula de Holanda)

Cada comprimido recubierto contiene: Mianserina clorhidrato, 30,0 mg. Excipientes: Almidón de papa, 30,0 mg; Dióxido de silicio coloidal, 6,0 mg; Metilcelulosa, 3,0 mg; Estearato de magnesio, 3,0 mg; Fosfato dibásico de calcio, c.s.p 300,0 mg; Hidroxipropilmetilcelulosa, aprox 2,5 mg; Polietilenglicol 8000, aprox 0,5 mg; Dióxido de titanio, aprox 1,0 mg.

LERIVON 30 mg (Fórmula de Brasil)

Cada comprimido recubierto contiene: Mianserina clorhidrato, 30,0 mg. Excipientes: Almidón de papa, 30,0 mg; Dióxido de silicio coloidal, 6,0 mg; Metilcelulosa, 3,0 mg; Estearato de magnesio, 3,0 mg; Fosfato dibásico de calcio, c.s.p 300,0 mg; Hidroxipropilmetilcelulosa, aprox 2,7 mg; Polietilenglicol 8000, aprox 0,14 mg; Dióxido de titanio, aprox 1,1 mg.

LERIVON 60 mg

Cada comprimido recubierto contiene: Mianserina clorhidrato, 60,0 mg. Excipientes: Almidón de papa, 60,0 mg; Dióxido de silicio coloidal, 12,0 mg; Metilcelulosa, 6,0 mg; Estearato de magnesio, 6,0 mg; Fosfato dibásico de calcio, c.s.p 600,0 mg; Hidroxipropilmetilcelulosa, aprox 3,90 mg; Polietilenglicol 8000, aprox 0, 78 mg; Dióxido de titanio, aprox 1,56 mg.

Acción terapéutica

La Mianserina, el principio activo de LERIVON, pertenece al grupo de los compuestos piperazino-azepina que no se encuentran químicamente relacionados con los antidepresivos tricíclicos (ATC). Su estructura carece de la cadena lateral básica considerada responsable de la actividad anticolinérgica de los ATC.

Indicaciones terapéuticas

Para el alivio de los síntomas de los trastornos del estado de ánimo: trastorno depresivo mayor (según criterio DSM IV), en los cuales se indica terapia farmacológica.

Propiedades farmacológicas

Código ATC: N06A X03. Clase farmacoterapéutica: Antidepresivos

Propiedades farmacodinámicas

LERIVON aumenta la neurotransmisión noradrenérgica central a través del bloqueo de los autorreceptores alfa 2 y la inhibición de la recaptación de noradrenalina. Además, se han hallado interacciones con los receptores serotoninérgicos en el sistema nervioso central. Los estudios realizados con fármaco-EEG humano han confirmado el perfil antidepresivo de LERIVON. La eficacia antidepresiva de LERIVON fue demostrada en estudios controlados con placebo y ha

Organon Argentina S.A.Q.I. y C.
Dr. Angel M. Sacramone
Director Técnico

Dr. Angel Mauro Sacramone
Director Técnico
Organon Argentina S.A.Q.I y C.

Dr. Héctor Casado
Apoderado
Organon Argentina S.A.Q.I y C.

demostrado ser similar a la de otros antidepresivos utilizados en la actualidad. Además posee propiedades ansiolíticas y mejoradoras del sueño, que son de valor en el tratamiento de pacientes con ansiedad o alteraciones del sueño asociadas con la depresión. Se cree que la actividad antagonista de LERIVON sobre los receptores histaminérgicos H1 y alfa1 es la responsable de sus propiedades sedantes.

LERIVON es bien tolerado, también en ancianos y en pacientes con enfermedad cardiovascular. En dosis terapéuticas efectivas, LERIVON carece prácticamente de actividad anticolinérgica y casi no tiene efecto sobre el sistema cardiovascular. En comparación con los ATCs, tiene menos efectos cardiotóxicos en la sobredosis. LERIVON no antagoniza la acción de agentes simpaticomiméticos y antihipertensivos que interactúan con los receptores adrenérgicos (por ej., betanidina) o los receptores alfa2 (por ej., clonidina, metildopa).

Propiedades farmacocinéticas

Absorción y biodisponibilidad

Después de la administración oral de LERIVON, el principio activo Mianserina se absorbe rápida y adecuadamente y alcanza niveles plasmáticos máximos dentro de las 3 horas. La biodisponibilidad es aproximadamente del 20%. Los niveles plasmáticos en estado constante se alcanzan dentro de los 6 días.

Distribución

La unión de la Mianserina a las proteínas plasmáticas es aproximadamente del 95%.

Biotransformación

Las principales vías de biotransformación son desmetilación y oxidación, seguidas por conjugación.

Metabolismo

La Mianserina es ampliamente metabolizada

Eliminación

La Mianserina es eliminada a través de la orina y las heces dentro de los 7–9 días. La vida media de eliminación (21–61 horas) es suficiente para justificar una sola administración diaria.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

Los comprimidos deberán ser tomados por vía oral, con líquido si fuera necesario, e ingeridos sin masticar.

La dosis diaria puede ser ingerida ya sea en dosis divididas o preferentemente (en vista de un efecto favorable sobre el sueño) en una sola dosis por la noche.

Adultos: La dosis deberá ser determinada individualmente. Se recomienda una dosis inicial de 30 mg diarios. La dosis puede ser aumentada en forma gradual cada dos o tres días para obtener una respuesta clínica óptima. La dosis diaria efectiva usualmente es de 60 a 90 mg.

Ancianos: La dosis deberá ser determinada individualmente. La dosis inicial deberá ser de 30 mg diarios. La dosis puede ser aumentada gradualmente cada dos o tres días. Una dosis más baja que la dosis usual en adultos puede ser suficiente para una respuesta clínica satisfactoria.

Niños: LERIVON no deberá ser utilizado en niños y adolescentes menores de 18 años de edad (ver Advertencias y Precauciones de uso).

El tratamiento con una dosis adecuada deberá producir una respuesta positiva dentro de las 2–4 semanas. En el caso de una respuesta insuficiente, la dosis puede ser aumentada. Si no se observa una respuesta en un período adicional de 2–4 semanas, el tratamiento deberá ser interrumpido.

Organon Argentina S.A.Q.I. y C.
Dr. Angel Mauro Sacramone
Director Técnico
Organon Argentina S.A.Q.I y C.

Dr. Héctor Casado
Apoderado
Organon Argentina S.A.Q.I y C.

Se recomienda mantener el tratamiento antidepresivo durante 4–6 meses una vez ocurrida una mejoría clínica.

La discontinuación abrupta del tratamiento con LERIVON muy rara vez causa síntomas de abstinencia.

Contraindicaciones

- Manía
- Enfermedad hepática severa
- Hipersensibilidad a la Mianserina o a cualquiera de los excipientes.
- Uso concomitante de Mianserina con inhibidores de la Monoamino Oxidasa (MAO)

Advertencias y Precauciones especiales de uso

Uso en niños y adolescentes menores de 18 años de edad

No se deberá utilizar LERIVON en el tratamiento de niños y adolescentes menores de 18 años. En los estudios clínicos se observaron conductas suicidas (intento de suicidio y pensamientos suicidas) y hostilidad (predominantemente agresión, conducta oposicional e ira) con mayor frecuencia en niños y adolescentes tratados con antidepresivos en comparación con los tratados con placebo. Si no obstante, sobre la base de una necesidad clínica, se toma una decisión de tratar, el paciente deberá ser monitoreado cuidadosamente para detectar la aparición de síntomas suicidas. Además, se carece de datos de seguridad a largo plazo en niños y adolescentes con respecto a crecimiento, maduración y desarrollo cognitivo y conductual.

Suicidio/pensamientos suicidas

La depresión está asociada con un aumento del riesgo de pensamientos suicidas, lesiones autoinfligidas y suicidio (eventos relacionados con el suicidio). El riesgo persiste hasta que se haya producido una remisión significativa. Debido a que puede no ocurrir mejoría durante las primeras semanas de tratamiento, los pacientes deberán ser monitoreados cuidadosamente hasta que ocurra dicha mejoría. La experiencia clínica indica que el riesgo de suicidio puede aumentar en las etapas tempranas de la recuperación.

Los pacientes con antecedentes de eventos relacionados con el suicidio, los que presentan un grado significativo de idea suicida antes de comenzar el tratamiento, tienen mayor riesgo de pensamientos suicidas o intentos de suicidio, y deberán ser monitoreados cuidadosamente durante el tratamiento. Un metanálisis de los estudios clínicos controlados contra placebo en pacientes adultos con desordenes psiquiátricos mostraron un riesgo aumentado de comportamiento suicida con antidepresivos comparado con los pacientes placebo menores de 25 años de edad. Se deberá supervisar a los pacientes y en particular aquellos con alto riesgo deberán acompañar el tratamiento con antidepresivos especialmente en el comienzo del tratamiento y seguimiento de los cambios. Se deberá alertar a los pacientes (y a los cuidadores de los pacientes) acerca de la necesidad de monitorear cualquier empeoramiento clínico, comportamiento o pensamientos suicida y cambios inusuales en el comportamiento y buscar atención médica inmediata si se presentan estos síntomas.

Con respecto a la posibilidad de suicidio, en particular al comienzo del tratamiento, solo un número limitado de comprimidos de LERIVON deben ser dados al paciente.

* Durante el tratamiento con LERIVON se ha informado depresión de médula ósea, la cual usualmente se presenta como granulocitopenia o agranulocitosis. Estas reacciones han ocurrido muy comúnmente después de 4–6 semanas de tratamiento y por lo general se revirtieron al

Organon Argentina S.A.Q.I. y C.

Dr. Angel Mauro Sacramone
Director Técnico
Organon Argentina S.A.Q.I y C.

Dr. Héctor Casado
Apoderado
Organon Argentina S.A.Q.I y C.

interrumpir el mismo; se las ha observado en todos los grupos etarios pero parecen ser más comunes en ancianos. Si un paciente presenta fiebre, dolor de garganta, estomatitis u otros signos de infección, se deberá interrumpir el tratamiento y realizar un hemograma completo.
Al igual que otros antidepresivos, LERIVON puede precipitar hipomanía en sujetos susceptibles con depresión bipolar. En dicho caso, el tratamiento con LERIVON deberá ser discontinuado.

* Al tratar pacientes con diabetes o enfermedad cardíaca, insuficiencia hepática o renal, se deberán tomar las precauciones habituales y se deberán revisar las dosis de cualquier tratamiento concomitante.
* Los pacientes con glaucoma de ángulo estrecho o síntomas que sugieran hipertrofia prostática también deberán ser monitoreados, aún cuando no se prevean efectos colaterales anticolinérgicos con el tratamiento con LERIVON.
* En el caso de ictericia, el tratamiento deberá ser discontinuado.
* En el caso de convulsiones, el tratamiento deberá ser discontinuado.

Abuso y drogadependencia: no se han realizado estudios sistemáticos que demuestren potencial de abuso o drogadependencia.

Carcinogénesis - mutagénesis y deterioro de la fertilidad: las pruebas en animales y los datos limitados en humanos indican que la Mianserina no causa daño fetal o neonatal y que sólo se excreta en la leche materna en cantidades muy pequeñas.

Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción

• LERIVON puede potenciar la acción depresora del alcohol sobre el sistema nervioso central, y se deberá recomendar a los pacientes que eviten tomar alcohol durante el tratamiento.
• Mianserina no podrá ser administrado junto con inhibidores de la MAO (como moclobemida, tranilcipromina y linezolida), o dentro de las dos semanas después de la discontinuación de la terapia con un inhibidor de la MAO. De forma opuesta se deberán dejar pasar dos semanas antes de que los pacientes tratados con mianserina puedan ser tratados con un inhibidor de la MAO.
• LERIVON no interactúa con la betanidina, la clonidina, la metildopa, la guanetidina ni el propranolol (solo o combinado con hidralazina). No obstante, se deberá controlar la presión arterial de los pacientes que reciben tratamiento concomitante con antihipertensivos.
• El tratamiento con drogas antiepilépticas que son inductoras de la CYP3A4 (como fenitoína o carbamazepina), puede resultar en una reducción de los niveles de mianserina en plasma. Se debe cosiderar un ajuste de dosis cuando el tratamiento concomitante con este tipo de drogas es iniciado o discontinuado.
• Al igual que otros antidepresivos, LERIVON puede afectar el metabolismo de derivados cumarínicos como por ejemplo la warfarina, lo cual requiere supervisión.

Embarazo y lactancia

Se deberán considerar los beneficios del uso de LERIVON durante el embarazo y la lactancia frente a los posibles peligros para el feto o el neonato.

Efectos sobre la capacidad para conducir vehículos y operar maquinaria

LERIVON puede deteriorar la función psicomotora durante los primeros días de tratamiento. En general, los pacientes con depresión tratados con antidepresivos deberán evitar realizar tareas potencialmente peligrosas como conducir un vehículo u operar maquinaria.

<u>Reacciones Adversas</u>

Experiencia post-marketing

Organon Argentina S.A.Q.I. y C.
Dr. Angel M. Sacramone
Director Técnico

Dr. Angel Mauro Sacramone
Director Técnico
Organon Argentina S.A.Q.I y C.

Dr. Héctor Casado
Apoderado
Organon Argentina S.A.Q.I y C.

A.N.M.A.T. FOLIO 48 MESA DE ENTRADAS

Los pacientes con depresión presentan varios síntomas que están asociados con la enfermedad en sí (sequedad bucal, constipación, trastornos de acomodación). Por lo tanto, a veces es difícil discernir cuáles síntomas son un resultado de la enfermedad en sí y cuáles son el resultado del tratamiento con LERIVON.

Clase sistema-órgano	Frecuencia estimada de efectos no deseados
	Frecuencia desconocida
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Discrasias sanguíneas, que usualmente se presenta como granulocitopenia o agranulocitosis (ver también 'Advertencias y Precauciones especiales de uso')
Trastornos del metabolismo y la nutrición	Aumento de peso
Trastornos psiquiátricos	Hipomanía
Trastornos del sistema nervioso	Sedación, que ocurre al inicio del tratamiento y disminuye a medida que éste continúa (N.B. por lo general la reducción de la dosis no produce menos sedación pero puede poner en peligro la eficacia antidepresiva) Convulsiones Hiperquinesia (piernas inquietas) Síndrome neuroléptico maligno (SNM)
Trastornos cardíacos	Bradicardia después de la dosis inicial
Trastornos vasculares	Hipotensión
Trastornos hepato-biliares	Aumento de las enzimas hepáticas Ictericia Hepatitis Función hepática anormal
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Exantema
Trastornos músculoesqueléticos, del tejido conectivo y del hueso	Artralgia
Trastornos generales	Edema

Casos de ideación suicida y comportamiento suicida, han sido reportados durante la terapia con Mianserina o luego de la discontinuación del tratamiento.

Interferencias con pruebas de laboratorio: no han sido identificadas.

Sobredosis

Por lo general, los síntomas de sobredosis aguda se limitan a sedación prolongada. Rara vez se observan arritmias cardíacas, convulsiones, hipotensión severa y depresión respiratoria. No existe antídoto específico. El tratamiento consiste en lavado gástrico con terapia sintomática y de apoyo apropiadas para las funciones vitales.

En caso de intoxicación llamar al Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez, Tel. 01-4962-6666/2247 y Hospital Posadas, Tel 01-4658-7777.

Organon Argentina S.A.Q.I. y C.
Dr. Angel M. Sacramone
Director Técnico

Dr. Angel Mauro Sacramone
Director Técnico
Organon Argentina S.A.Q.I y C.

Dr. Héctor Casado
Apoderado
Organon Argentina S.A.Q.I y C.

1390

A.N.M.A.T. FOLIO 49

Organon

Organon Argentina S.A.Q.I.y C.

Presentación

LERIVON 30 mg: Envases con 30, 60, 90 y 500 comprimidos recubiertos. (El último "uso hospitalario").

LERIVON 60 mg: Envases con 30 y 100 comprimidos recubiertos. (El último "uso hospitalario").

Condiciones de conservación y almacenamiento

Conservar en lugar seco, al abrigo de la luz, entre 2 °C y 25 °C.

Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin nueva receta médica.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 35.757

Elaborado en NV Organon, Kloosterstraat 6, 5349 AB OSS, Holanda. Alternativamente Organon do Brasil Industria e Comercio Ltda, 353 Rua Joao Alfredo 04747, 900 San Pablo, Brasil.

Importado y comercializado por ORGANON ARGENTINA S.A.Q.I. y C. Ezpeleta 1277, Martínez, Provincia de Buenos Aires. Tel. 4789-7500

Director Técnico: Dr. Angel Mauro Sacramone, Farmacéutico.

Fecha de última revisión:.....

Organon Argentina S.A.Q.I. y C.
Dr. Angel M. Sacramone

Dr. Angel Mauro Sacramone
Director Técnico
Organon Argentina S.A.Q.I y C.

Dr. Héctor Casado
Apoderado
Organon Argentina S.A.Q.I y C.

1390

Organon

Organon Argentina S.A.Q.I.y C.

PROYECTO DE PROSPECTO

LERIVON 30 mg

LERIVON 60 mg

MIANSERINA

Comprimidos recubiertos

Industria Holandesa / Brasileña

Venta Bajo Receta Archivada

PSICOTRÓPICO LISTA IV

Composición

LERIVON 30 mg (Fórmula de Holanda)

Cada comprimido recubierto contiene: Mianserina clorhidrato, 30,0 mg. Excipientes: Almidón de papa, 30,0 mg; Dióxido de silicio coloidal, 6,0 mg; Metilcelulosa, 3,0 mg; Estearato de magnesio, 3,0 mg; Fosfato dibásico de calcio, c.s.p 300,0 mg; Hidroxipropilmetilcelulosa, aprox 2,5 mg; Polietilenglicol 8000, aprox 0,5 mg; Dióxido de titanio, aprox 1,0 mg.

LERIVON 30 mg (Fórmula de Brasil)

Cada comprimido recubierto contiene: Mianserina clorhidrato, 30,0 mg. Excipientes: Almidón de papa, 30,0 mg; Dióxido de silicio coloidal, 6,0 mg; Metilcelulosa, 3,0 mg; Estearato de magnesio, 3,0 mg; Fosfato dibásico de calcio, c.s.p 300,0 mg; Hidroxipropilmetilcelulosa, aprox 2,7 mg; Polietilenglicol 8000, aprox 0,14 mg; Dióxido de titanio, aprox 1,1 mg.

LERIVON 60 mg

Cada comprimido recubierto contiene: Mianserina clorhidrato, 60,0 mg. Excipientes: Almidón de papa, 60,0 mg; Dióxido de silicio coloidal, 12,0 mg; Metilcelulosa, 6,0 mg; Estearato de magnesio, 6,0 mg; Fosfato dibásico de calcio, c.s.p 600,0 mg; Hidroxipropilmetilcelulosa, aprox 3,90 mg; Polietilenglicol 8000, aprox 0, 78 mg; Dióxido de titanio, aprox 1,56 mg.

Acción terapéutica

La Mianserina, el principio activo de LERIVON, pertenece al grupo de los compuestos piperazino-azepina que no se encuentran químicamente relacionados con los antidepresivos tricíclicos (ATC). Su estructura carece de la cadena lateral básica considerada responsable de la actividad anticolinérgica de los ATC.

Indicaciones terapéuticas

Para el alivio de los síntomas de los trastornos del estado de ánimo: trastorno depresivo mayor (según criterio DSM IV), en los cuales se indica terapia farmacológica.

Propiedades farmacológicas

Código ATC: N06A X03. Clase farmacoterapéutica: Antidepresivos

Propiedades farmacodinámicas

LERIVON aumenta la neurotransmisión noradrenérgica central a través del bloqueo de los autorreceptores alfa 2 y la inhibición de la recaptación de noradrenalina. Además, se han hallado interacciones con los receptores serotoninérgicos en el sistema nervioso central. Los estudios realizados con fármaco-EEG humano han confirmado el perfil antidepresivo de LERIVON. La eficacia antidepresiva de LERIVON fue demostrada en estudios controlados con placebo y ha

Organon Argentina S.A.Q.I. y C.

Dr. Angel Mauro Sacramone
Director Técnico
Organon Argentina S.A.Q.I y C.

Dr. Héctor Casado
Apoderado
Organon Argentina S.A.Q.I y C.

demostrado ser similar a la de otros antidepresivos utilizados en la actualidad. Además posee propiedades ansiolíticas y mejoradoras del sueño, que son de valor en el tratamiento de pacientes con ansiedad o alteraciones del sueño asociadas con la depresión. Se cree que la actividad antagonista de LERIVON sobre los receptores histaminérgicos H1 y alfa1 es la responsable de sus propiedades sedantes.

LERIVON es bien tolerado, también en ancianos y en pacientes con enfermedad cardiovascular. En dosis terapéuticas efectivas, LERIVON carece prácticamente de actividad anticolinérgica y casi no tiene efecto sobre el sistema cardiovascular. En comparación con los ATCs, tiene menos efectos cardiotóxicos en la sobredosis. LERIVON no antagoniza la acción de agentes simpaticomiméticos y antihipertensivos que interactúan con los receptores adrenérgicos (por ej., betanidina) o los receptores alfa2 (por ej., clonidina, metildopa).

Propiedades farmacocinéticas

Absorción y biodisponibilidad

Después de la administración oral de LERIVON, el principio activo Mianserina se absorbe rápida y adecuadamente y alcanza niveles plasmáticos máximos dentro de las 3 horas. La biodisponibilidad es aproximadamente del 20%. Los niveles plasmáticos en estado constante se alcanzan dentro de los 6 días.

Distribución

La unión de la Mianserina a las proteínas plasmáticas es aproximadamente del 95%.

Biotransformación

Las principales vías de biotransformación son desmetilación y oxidación, seguidas por conjugación.

Metabolismo

La Mianserina es ampliamente metabolizada

Eliminación

La Mianserina es eliminada a través de la orina y las heces dentro de los 7–9 días. La vida media de eliminación (21–61 horas) es suficiente para justificar una sola administración diaria.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

Los comprimidos deberán ser tomados por vía oral, con líquido si fuera necesario, e ingeridos sin masticar.

La dosis diaria puede ser ingerida ya sea en dosis divididas o preferentemente (en vista de un efecto favorable sobre el sueño) en una sola dosis por la noche.

Adultos: La dosis deberá ser determinada individualmente. Se recomienda una dosis inicial de 30 mg diarios. La dosis puede ser aumentada en forma gradual cada dos o tres días para obtener una respuesta clínica óptima. La dosis diaria efectiva usualmente es de 60 a 90 mg.

Ancianos: La dosis deberá ser determinada individualmente. La dosis inicial deberá ser de 30 mg diarios. La dosis puede ser aumentada gradualmente cada dos o tres días. Una dosis más baja que la dosis usual en adultos puede ser suficiente para una respuesta clínica satisfactoria.

Niños: LERIVON no deberá ser utilizado en niños y adolescentes menores de 18 años de edad (ver Advertencias y Precauciones de uso).

El tratamiento con una dosis adecuada deberá producir una respuesta positiva dentro de las 2–4 semanas. En el caso de una respuesta insuficiente, la dosis puede ser aumentada. Si no se observa una respuesta en un período adicional de 2–4 semanas, el tratamiento deberá ser interrumpido.

Organon Argentina S.A.Q.I. y C.

Dr. Angel Mauro Sacramone
Director Técnico
Organon Argentina S.A.Q.I y C.

Dr. Héctor Casado
Apoderado
Organon Argentina S.A.Q.I y C.

Se recomienda mantener el tratamiento antidepresivo durante 4–6 meses una vez ocurrida una mejoría clínica.

La discontinuación abrupta del tratamiento con LERIVON muy rara vez causa síntomas de abstinencia.

Contraindicaciones

- Manía
- Enfermedad hepática severa
- Hipersensibilidad a la Mianserina o a cualquiera de los excipientes.
- Uso concomitante de Mianserina con inhibidores de la Monoamino Oxidasa (MAO)

Advertencias y Precauciones especiales de uso

Uso en niños y adolescentes menores de 18 años de edad

No se deberá utilizar LERIVON en el tratamiento de niños y adolescentes menores de 18 años. En los estudios clínicos se observaron conductas suicidas (intento de suicidio y pensamientos suicidas) y hostilidad (predominantemente agresión, conducta oposicional e ira) con mayor frecuencia en niños y adolescentes tratados con antidepresivos en comparación con los tratados con placebo. Si no obstante, sobre la base de una necesidad clínica, se toma una decisión de tratar, el paciente deberá ser monitoreado cuidadosamente para detectar la aparición de síntomas suicidas. Además, se carece de datos de seguridad a largo plazo en niños y adolescentes con respecto a crecimiento, maduración y desarrollo cognitivo y conductual.

Suicidio/pensamientos suicidas

La depresión está asociada con un aumento del riesgo de pensamientos suicidas, lesiones autoinfligidas y suicidio (eventos relacionados con el suicidio). El riesgo persiste hasta que se haya producido una remisión significativa. Debido a que puede no ocurrir mejoría durante las primeras semanas de tratamiento, los pacientes deberán ser monitoreados cuidadosamente hasta que ocurra dicha mejoría. La experiencia clínica indica que el riesgo de suicidio puede aumentar en las etapas tempranas de la recuperación.

Los pacientes con antecedentes de eventos relacionados con el suicidio, los que presentan un grado significativo de idea suicida antes de comenzar el tratamiento, tienen mayor riesgo de pensamientos suicidas o intentos de suicidio, y deberán ser monitoreados cuidadosamente durante el tratamiento. Un metanálisis de los estudios clínicos controlados contra placebo en pacientes adultos con desordenes psiquiátricos mostraron un riesgo aumentado de comportamiento suicida con antidepresivos comparado con los pacientes placebo menores de 25 años de edad. Se deberá supervisar a los pacientes y en particular aquellos con alto riesgo deberán acompañar el tratamiento con antidepresivos especialmente en el comienzo del tratamiento y seguimiento de los cambios. Se deberá alertar a los pacientes (y a los cuidadores de los pacientes) acerca de la necesidad de monitorear cualquier empeoramiento clínico, comportamiento o pensamientos suicida y cambios inusuales en el comportamiento y buscar atención médica inmediata si se presentan estos síntomas.

Con respecto a la posibilidad de suicidio, en particular al comienzo del tratamiento, solo un número limitado de comprimidos de LERIVON deben ser dados al paciente.

* Durante el tratamiento con LERIVON se ha informado depresión de médula ósea, la cual usualmente se presenta como granulocitopenia o agranulocitosis. Estas reacciones han ocurrido muy comúnmente después de 4–6 semanas de tratamiento y por lo general se revirtieron al

Organon Argentina S.A.Q.I. y C.
Dr. Angel M. Sacramone
Director Técnico

Dr. Angel Mauro Sacramone
Director Técnico
Organon Argentina S.A.Q.I y C.

Dr. Héctor Casado
Apoderado
Organon Argentina S.A.Q.I y C.

interrumpir el mismo; se las ha observado en todos los grupos etarios pero parecen ser más comunes en ancianos. Si un paciente presenta fiebre, dolor de garganta, estomatitis u otros signos de infección, se deberá interrumpir el tratamiento y realizar un hemograma completo.
Al igual que otros antidepresivos, LERIVON puede precipitar hipomanía en sujetos susceptibles con depresión bipolar. En dicho caso, el tratamiento con LERIVON deberá ser discontinuado.

* Al tratar pacientes con diabetes o enfermedad cardíaca, insuficiencia hepática o renal, se deberán tomar las precauciones habituales y se deberán revisar las dosis de cualquier tratamiento concomitante.
* Los pacientes con glaucoma de ángulo estrecho o síntomas que sugieran hipertrofia prostática también deberán ser monitoreados, aún cuando no se prevean efectos colaterales anticolinérgicos con el tratamiento con LERIVON.
* En el caso de ictericia, el tratamiento deberá ser discontinuado.
* En el caso de convulsiones, el tratamiento deberá ser discontinuado.

Abuso y drogadependencia: no se han realizado estudios sistemáticos que demuestren potencial de abuso o drogadependencia.

Carcinogénesis - mutagénesis y deterioro de la fertilidad: las pruebas en animales y los datos limitados en humanos indican que la Mianserina no causa daño fetal o neonatal y que sólo se excreta en la leche materna en cantidades muy pequeñas.

Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción

• LERIVON puede potenciar la acción depresora del alcohol sobre el sistema nervioso central, y se deberá recomendar a los pacientes que eviten tomar alcohol durante el tratamiento.
• Mianserina no podrá ser administrado junto con inhibidores de la MAO (como moclobemida, tranilcipromina y linezolida), o dentro de las dos semanas después de la discontinuación de la terapia con un inhibidor de la MAO. De forma opuesta se deberán dejar pasar dos semanas antes de que los pacientes tratados con mianserina puedan ser tratados con un inhibidor de la MAO.
• LERIVON no interactúa con la betanidina, la clonidina, la metildopa, la guanetidina ni el propranolol (solo o combinado con hidralazina). No obstante, se deberá controlar la presión arterial de los pacientes que reciben tratamiento concomitante con antihipertensivos.
• El tratamiento con drogas antiepilépticas que son inductoras de la CYP3A4 (como fenitoína o carbamazepina), puede resultar en una reducción de los niveles de mianserina en plasma. Se debe cosiderar un ajuste de dosis cuando el tratamiento concomitante con este tipo de drogas es iniciado o discontinuado.
• Al igual que otros antidepresivos, LERIVON puede afectar el metabolismo de derivados cumarínicos como por ejemplo la warfarina, lo cual requiere supervisión.

Embarazo y lactancia

Se deberán considerar los beneficios del uso de LERIVON durante el embarazo y la lactancia frente a los posibles peligros para el feto o el neonato.

Efectos sobre la capacidad para conducir vehículos y operar maquinaria

LERIVON puede deteriorar la función psicomotora durante los primeros días de tratamiento. En general, los pacientes con depresión tratados con antidepresivos deberán evitar realizar tareas potencialmente peligrosas como conducir un vehículo u operar maquinaria.

<u>Reacciones Adversas</u>

Experiencia post-marketing

Organon Argentina S.A.Q.I. y C.

Dr. Angel Mauro Sacramone
Director Técnico
Organon Argentina S.A.Q.I y C.

Dr. Héctor Casado
Apoderado
Organon Argentina S.A.Q.I y C.

1390

Organon

Organon Argentina S.A.Q.I.y C.

Los pacientes con depresión presentan varios síntomas que están asociados con la enfermedad en sí (sequedad bucal, constipación, trastornos de acomodación). Por lo tanto, a veces es difícil discernir cuáles síntomas son un resultado de la enfermedad en sí y cuáles son el resultado del tratamiento con LERIVON.

Clase sistema-órgano	Frecuencia estimada de efectos no deseados
	Frecuencia desconocida
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Discrasias sanguíneas, que usualmente se presenta como granulocitopenia o agranulocitosis (ver también 'Advertencias y Precauciones especiales de uso')
Trastornos del metabolismo y la nutrición	Aumento de peso
Trastornos psiquiátricos	Hipomanía
Trastornos del sistema nervioso	Sedación, que ocurre al inicio del tratamiento y disminuye a medida que éste continúa (N.B. por lo general la reducción de la dosis no produce menos sedación pero puede poner en peligro la eficacia antidepresiva) Convulsiones Hiperquinesia (piernas inquietas) Síndrome neuroléptico maligno (SNM)
Trastornos cardíacos	Bradicardia después de la dosis inicial
Trastornos vasculares	Hipotensión
Trastornos hepato-biliares	Aumento de las enzimas hepáticas Ictericia Hepatitis Función hepática anormal
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Exantema
Trastornos músculoesqueléticos, del tejido conectivo y del hueso	Artralgia
Trastornos generales	Edema

Casos de ideación suicida y comportamiento suicida, han sido reportados durante la terapia con Mianserina o luego de la discontinuación del tratamiento.

Interferencias con pruebas de laboratorio: no han sido identificadas.

Sobredosis

Por lo general, los síntomas de sobredosis aguda se limitan a sedación prolongada. Rara vez se observan arritmias cardíacas, convulsiones, hipotensión severa y depresión respiratoria. No existe antídoto específico. El tratamiento consiste en lavado gástrico con terapia sintomática y de apoyo apropiadas para las funciones vitales.

En caso de intoxicación llamar al Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez, Tel. 01-4962-6666/2247 y Hospital Posadas, Tel 01-4658-7777.

Organon Argentina S.A.Q.I. y C.
Dr. Angel M. Sacramone
Director Técnico

Dr. Angel Mauro Sacramone
Director Técnico
Organon Argentina S.A.Q.I y C.

Dr. Héctor Casado
Apoderado
Organon Argentina S.A.Q.I y C.

139

Organon

Organon Argentina S.A.Q.I.y C.

Presentación

LERIVON 30 mg: Envases con 30, 60, 90 y 500 comprimidos recubiertos. (EL último "uso hospitalario").

LERIVON 60 mg: Envases con 30 y 100 comprimidos recubiertos. (El último "uso hospitalario").

Condiciones de conservación y almacenamiento

Conservar en lugar seco, al abrigo de la luz, entre 2 ºC y 25 ºC.

Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin nueva receta médica.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 35.757

Elaborado en NV Organon, Kloosterstraat 6, 5349 AB OSS, Holanda. Alternativamente Organon do Brasil Industria e Comercio Ltda, 353 Rua Joao Alfredo 04747, 900 San Pablo, Brasil.

Importado y comercializado por ORGANON ARGENTINA S.A.Q.I. y C. Ezpeleta 1277, Martínez, Provincia de Buenos Aires. Tel. 4789-7500

Director Técnico: Dr. Angel Mauro Sacramone, Farmacéutico.

Fecha de última revisión:.....

Organon Argentina S.A.Q.I. y C.
Dr. Angel M. Sacramone
Apoderado

Dr. Angel Mauro Sacramone
Director Técnico
Organon Argentina S.A.Q.I y C.

Dr. Héctor Casado
Apoderado
Organon Argentina S.A.Q.I y C.