

**MIANSERINE 10~30 MG TEVA**  
tabletten

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**  
1.3.1 : productinformatie

**Datum** : 14 november 2011  
**Bladzijde** : 1

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Mianserine HCl 10 mg Teva, tabletten  
Mianserine HCl 30 mg Teva, tabletten

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Mianserine HCl 10 mg en 30 mg Teva, tabletten bevatten per tablet respectievelijk 10 mg en 30 mg mianserinehydrochloride.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Tabletten.

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

Episode van depressies in engere zin, in het bijzonder die met vitale kenmerken.

### 4.2 Dosering en wijze van toediening

#### Dosering

##### **Volwassenen**

De begindosering bedraagt 30 of 40 mg per dag en dient te worden aangepast op geleide van het therapeutisch effect. De werkzame dosis ligt gewoonlijk tussen de 30 en 90 mg per dag. In de meeste gevallen is een dosis van 60 mg per dag voldoende.

##### **Ouderen**

De begindosis bedraagt maximaal 30 mg per dag en dient geleidelijk onder nauwkeurige controle te worden verhoogd. De onderhoudsdosis waarbij een bevredigend therapeutisch effect optreedt kan lager zijn dan de voor volwassenen gebruikelijke dosis.

##### **Kinderen**

Mianserine HCl Teva dient niet gebruikt te worden bij kinderen en adolescenten (zie rubriek 4.4).

NB.:

- De dagdosis kan over de dag verdeeld worden gegeven of als éénmalige dosis (maximaal 60 mg) bij het naar bed gaan. Deze éénmalige toediening is soms te prefereren omdat door de (mogelijk optredende) sederende werking de slaap tijdelijk kan worden verbeterd ten opzichte van meerdere toedieningen per dag.

**MIANSERINE 10~30 MG TEVA**  
tabletten

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**

Datum : 14 november 2011

**1.3.1 : productinformatie**

Bladzijde : 2

- De respons zal bij behandeling met een doorgaans adequate dosering in de loop van 1-3 weken inzetten. Bij onvoldoende respons kan de dosering worden verhoogd tot de maximale dosering. Wanneer dan na nog eens 1-3 weken geen respons optreedt, heeft verdere voortzetting geen zin.
- Bij voldoende reactie moet dezelfde dosering ten minste vier weken worden gehandhaafd. Daarna kan de dosering over het algemeen geleidelijk worden vermindert, bijvoorbeeld tot de helft, tenzij de symptomen terugkeren.
- De behandeling moet bij voorkeur worden voortgezet totdat de patiënt 4-6 maanden volledig symptoomvrij is. Daarna kan worden uitgesloten.

**4.3 Contra-indicaties**

Gebleken overgevoeligheid voor mianserinehydrochloride.

**4.4 Speciale waarschuwingen en bijzondere voorzorgen bij gebruik**Gebruik bij kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar:

Mianserine HCl Teva dient niet te worden gebruikt bij de behandeling van kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar. In klinische studies werden suïcidaal gedrag (zelfmoordpogingen en zelfmoordgedachten) en vijandigheid (voornamelijk agressie, oppositioneel gedrag en woede) vaker waargenomen bij kinderen en adolescenten die behandeld werden met antidepressiva dan bij degenen die behandeld werden met placebo. Indien, op grond van een klinische noodzaak, een besluit wordt genomen om te behandelen, dan dient de patiënt zorgvuldig gecontroleerd te worden op het optreden van suïcidale symptomen. Daarnaast ontbreken lange-termijn veiligheidsgegevens bij kinderen en adolescenten over groei, maturatie en gedragsontwikkeling.

Suicide/suïcidale gedachten of verergering van de aandoening

Depressie wordt geassocieerd met een verhoogd risico op suïcidale gedachten, zelfverwonding en suicide (aan suicide gerelateerde gebeurtenissen). Dit risico blijft bestaan tot een significante remissie optreedt. Omdat het mogelijk is dat gedurende de eerste paar weken of langer geen verbetering optreedt, moeten patiënten zeer goed gevolgd worden tot een dergelijke verbetering wel optreedt. Het is algemene klinische ervaring dat het risico op suicide in de vroege stadia van het herstel kan toenemen.

Van patiënten met een voorgeschiedenis van aan suicide gerelateerde gebeurtenissen, of patiënten die voorafgaand aan het begin van de behandeling een significante mate van suïcidale ideeën vertonen, is bekend dat ze een groter risico lopen op het ontwikkelen van suïcidale gedachten of suicidepogingen en deze patiënten moeten tijdens de behandeling zeer goed gevolgd worden. Een meta-analyse van placebo-gecontroleerde klinische onderzoeken naar antidepressiva bij volwassen patiënten met psychiatrische stoornissen toonde een toegenomen risico op suïcidaal gedrag bij het gebruik van antidepressiva aan vergeleken met placebo bij patiënten jonger dan 25 jaar oud.

Patiënten, in het bijzonder hoog-risico patiënten, dienen nauwkeurig gevolgd te worden tijdens behandeling met deze geneesmiddelen, in het bijzonder in het begin van de behandeling en na dosis aanpassingen. Patiënten (en zorgverleners van patiënten) moeten op de hoogte worden gebracht

**MIANSERINE 10~30 MG TEVA**  
**tabletten**

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**  
**1.3.1 : productinformatie**

**Datum : 14 november 2011**  
**Bladzijde : 3**

van de noodzaak om te letten op elke klinische verergering, suïcidaal gedrag of suïcidale gedachten en ongewone gedragsveranderingen en de noodzaak om onmiddellijk medisch advies in te winnen als deze symptomen zich voordoen.

Mianserine kan een beenmergdepressie veroorzaken. Deze manifesteert zich gewoonlijk als een granulocytopenie of agranulocytose, treedt meestal na 4 tot 6 weken behandeling op en is in het algemeen reversibel na het staken van de behandeling. Wanneer een patiënt verschijnselen vertoont die wijzen op een infectie (bijvoorbeeld koorts, keelpijn of stomatitis), moet het bloedbeeld worden gecontroleerd. Deze bijwerking is waargenomen bij patiënten van alle leeftijden, doch met name bij oudere patiënten.

Voorzichtig doseren alsmede regelmatige en zorgvuldige controle is noodzakelijk bij:

- epilepsie en organisch hersensyndroom;
- lever- of nierfunctiestoornissen;
- mictiestoornissen (bijv. prostaathypertrofie, hoewel problemen niet zijn te verwachten omdat de anticholinerge werking van Mianserine slechts gering is);
- acuut nauwe-kamerhoekglaucoom, verhoogde intra-oculaire druk (ook hier weinig kans op problemen met Mianserine vanwege de slechts geringe anti-cholinerge werking);
- hartaandoeningen, zoals geleidingsstoornissen, angina pectoris en recent myocardinfarct waarbij de normale voorzorgsmaatregelen in acht dienen te worden genomen en gelijktijdig toegediende geneesmiddelen zorgvuldig dienen te worden gedoseerd;
- lage bloeddruk;
- diabetes mellitus.

Bij het optreden van geelzucht dient de behandeling te worden gestaakt.

Voorts moet rekening gehouden worden met:

- een mogelijke verergering van psychotische symptomen wanneer antidepressiva worden toegepast bij patiënten met schizofrenie of andere psychotische stoornissen. Paranoïde gedachten kunnen worden geïntensiveerd.
- Wanneer de depressieve fase van een manisch-depressieve psychose wordt behandeld, kan deze overgaan in de manische fase.
- In verband met kans op suicide, vooral in het begin van de behandeling, moet slechts een beperkte hoeveelheid aan de patiënt worden meegegeven.
- Hoewel antidepressiva niet verslavend zijn, kan abrupt afbreken van de behandeling na langdurige toediening misselijkheid, hoofdpijn en malaise teweegbrengen.
- Oudere patiënten zijn vaak gevoeliger voor antidepressiva, in het bijzonder komen orthostatische hypotensie en anticholinerge bijwerkingen voor.

#### **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

Het is raadzaam, ook bij gebruik van Mianserine rekening te houden met interacties, die voor antidepressiva in het algemeen gelden.

- Antidepressiva kunnen de sedatieve werking van antipsychotica, hypnotica, sedativa en anxiolytica, antihistaminica en alcohol versterken, evenals de effecten van

**MIANSERINE 10~30 MG TEVA**  
tabletten

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**  
1.3.1 : productinformatie

**Datum** : 14 november 2011  
**Bladzijde** : 4

- parasympatholytica. De dosering van de genoemde geneesmiddelen dient in voorkomende gevallen te worden verlaagd.
- Gelijktijdige toediening van Mianserine en alcohol kan de centraal sederende werking van beide middelen tijdelijk versterken. Daarom dient tijdens de behandeling het gebruik van alcoholhoudende dranken te worden vermeden.
  - Orale anticonceptiva, fenytoïne, carbamazepine en barbituraten induceren door hun effect op de lever een versnelling van het metabolisme van de antidepressiva. Anderzijds remmen o.a. cimetidine en een aantal antipsychotica dit metabolisme.
  - Antidepressiva kunnen in combinatie met thyreomimetica aanleiding geven tot verschijnselen van hyperthyreoïdie. Overigens kunnen thyreomimetica het antidepressieve effect versterken.
  - Antidepressiva kunnen het metabolisme van levodopa in de darm versnellen, mogelijk door een vertraging van de peristaltiek.
  - Evenals tricyclische antidepressiva moet Mianserine HCl bij voorkeur niet worden toegediend gecombineerd met MAO-remmers vanwege het gevaar van interacties. Het gevaar bestaat hiervoor tot ongeveer 14 dagen na het staken van de behandeling met een MAO-remmer.
  - Mianserine heeft geen invloed op de bloeddrukverlagende werking van bethanidine, clonidine, methyl dopa, guanethidine of propranolol (alleen toegediend of in combinatie met hydralazine). Niettemin is het raadzaam om de bloeddruk van patiënten die gelijktijdig met bloeddrukverlagende middelen worden behandeld regelmatig te controleren.
  - Ook de werking van anticoagulantia van het coumarine-type, zoals fenprocoumon, wordt door Mianserine niet beïnvloed.

#### 4.6 Gebruik in de zwangerschap en het geven van borstvoeding

Bij de mens bestaan over het gebruik van Mianserine in de zwangerschap en gedurende de periode waarin borstvoeding gegeven wordt onvoldoende gegevens om de mogelijke schadelijkheid te beoordelen. Er zijn geen aanwijzingen voor schadelijkheid bij dierproeven.

#### 4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te gebruiken

Mianserine kan het concentratie- en reactievermogen nadelig beïnvloeden.

#### 4.8 Bijwerkingen

De volgende bijwerkingen kunnen optreden:

- (Orthostatische) hypotensie.
- Sedatie, die zich uit als sufheid of slaperigheid kan van voorbijgaande aard zijn bij voortgezette behandeling. Teneinde een optimaal antidepressief effect te waarborgen, moet de dosering van Mianserine bij het optreden hiervan niet worden verlaagd.
- Manie.
- Convulsies (insulten), tremor, myoclonus.
- Soms agressieve uitbarstingen, verergering van wanen en expressieve afasie.
- In geringe mate kunnen de volgende, niet ernstige anticholinerge bijwerkingen voorkomen:

**MIANSERINE 10~30 MG TEVA**  
tabletten

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**

Datum : 14 november 2011

**1.3.1 : productinformatie**

Bladzijde : 5

- tachycardie, agitatie, droge mond, visusstoornissen, constipatie, misselijkheid, braken en diarree.
- Gynaecomastie.
  - Oedeem, gewichtstoename en incidenteel verstoorde secretie van ADH.
  - Acute beenmergstoornissen (eosinofilie, granulocytopenie, agranulocytose, aplastische anemie en trombocytopenie).
  - Diffuse enzymverhogingen, soms intrahepatische cholestase.
  - Transpiratie.
  - Exantheem.
  - Artralgie en artritis.

Er zijn gevallen van suicidale ideevorming en suïcidaal gedrag gemeld tijdens de behandeling met mianserine HCl of vlak na het stoppen van de behandeling (zie rubriek 4.4).

#### 4.9 Overdosering

##### Symptomen:

De verschijnselen die optreden bij acute overdosering met Mianserine blijven gewoonlijk beperkt tot slaperigheid die langere tijd kan aanhouden. In de literatuur zijn voorts hypotensie, hypertensie, sinus tachycardie, bradycardie, braken, duizeligheid en ataxie, pupilvernauwing of -verwijding, en coma (graad I) beschreven. Deze verschijnselen waren niet van ernstige aard en vereisten geen speciale behandeling. De patiënten herstelden snel.

##### Behandeling:

Er bestaat geen specifiek antidotum tegen Mianserine. Indien mogelijk de patiënt laten braken, gevolgd door toediening van geactiveerde kool en een osmotisch werkend laxans (zoals natriumsulfaat). Maagspoelen kan ook langer dan 12 uur na inname zinvol zijn. Bij gedaald bewustzijn eerst intuberen. Daarna geactiveerde kool en een osmotisch werkend laxans in de maag achterlaten. In verband met de entero-hepatische kringloop kan de toediening van geactiveerde kool regelmatig worden herhaald. De behandeling is verder symptomatisch en ondersteunend.

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

De werkzame stof, mianserinehydrochloride (kortweg mianserine genoemd), behoort tot de groep van piperazinoazepinen. 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.

##### Algemeen:

Mianserine is een antidepressivum. Het kan worden toegepast ter behandeling van een episode van

**MIANSERINE 10~30 MG TEVA**  
tabletten

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**  
1.3.1 : productinformatie

**Datum** : 14 november 2011  
**Bladzijde** : 6

depressie in engere zin. Aanwezigheid van vitale kenmerken zoals anhedonie, psychomotorische remming, doorslaapstoornissen (vroeg ontwaken) en gewichtsverlies, vergroten de kans op een positieve respons. Overige vitale kenmerken zijn: interesseverlies, suicidale gedachten en dagschommeling ('s avonds een betere stemming dan 's morgens). De werking begint over het algemeen pas na 1-3 weken merkbaar te worden.

Bij klinisch en farmacologisch onderzoek is vastgesteld dat mianserine antidepressieve eigenschappen heeft. Het werkingsmechanisme blijkt verschillen te vertonen met dat van de tricyclische antidepressiva. Mianserine verhoogt de omzetting van noradrenaline in de hersenen vermoedelijk via blokkade van de presynaptische alfa2-receptoren. Ook uit bindingsstudies blijkt dat mianserine alfa2-noradrenerge receptoren blokkeert. Daarnaast zijn interacties gevonden met serotoninereceptoren in het centrale zenuwstelsel.

Mianserine heeft vrijwel geen anticholinerge effecten, maar wel een krachtig histamine (H1)-receptorblokkerend vermogen. Dit laatste verklaart het sederend/hypnotisch effect van de stof. Het perifere werkingsprofiel van mianserine wordt gekarakteriseerd door een krachtige anti-serotonine en anti-histamine werking.

## 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Na orale toediening wordt mianserine snel uit het maag-darmkanaal geabsorbeerd. De maximale plasmaconcentratie van mianserine wordt 1-3 uur na toediening bereikt.

De biologische beschikbaarheid bedraagt ca. 20% tengevolge van niet volledige absorptie en first-pass-effect door de lever. In de lever wordt mianserine omgezet in drie metabolieten: desmethylmianserine, 8-hydroxymianserine en mianserine-N-oxide, waarvan de eerste twee bij dieren zowel antidepressieve als sederende eigenschappen bleken te bezitten.

Mianserine wordt in plasma voor ongeveer 96% aan eiwit gebonden. De eliminatie van oraal toegediend mianserine verloopt bi-fasisch meteen terminale halveringstijd van 32 (21-61) uur. Na zes dagen bereiken de plasmaspiegels een constante waarde (steady-state). De variatie in plasmaspiegels tussen patiënten is groot en neemt met name toe bij oudere patiënten. Er is tot dusver geen eenduidigheid over het verband tussen de hoogte van plasmaspiegels en de klinisch-therapeutische werkzaamheid. Van de toegediende dosering mianserine wordt 64-74% nagenoeg geheel als biotransformatieproducten via de urine uitgescheiden, voornamelijk in geconjugeerde vorm. 58% daarvan reeds binnen 24 uur. Over de uitscheiding in de moedermelk is bij de mens niets bekend, evenmin als over het passeren van de placenta.

### Andere relevante eigenschappen:

Mianserine heeft bij de mens vrijwel geen anticholinerge eigenschappen. Het werkt wel hypnosedatief waardoor slaperigheid en stoornissen in het coördinatie- en reactievermogen kunnen optreden. Beide effecten zijn in het algemeen van tijdelijke aard. Mianserine veroorzaakt in therapeutische doseringen geen ongewenste cardiovasculaire effecten en evenmin na overdosering. Mianserine heeft geen remmende invloed op de werking van sympathicomimetica en bloeddrukverlagende middelen zoals het sympathicusblokkerende bethanidine of de centraal werkzame alfa-2-receptor agonisten clonidine en

**MIANSERINE 10~30 MG TEVA**  
tabletten**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**

Datum : 14 november 2011

**1.3.1 : productinformatie**

Bladzijde : 7

methyldopa. Ook de werking van anticoagulantia van het coumarine-type, zoals fenprocoumon, wordt door mianserine niet beïnvloed.

**5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

Geen bijzonderheden.

**6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS****6.1 Lijst van hulpstoffen**

De tabletten bevatten tevens voorverstijfseld maïszetmeel, colloïdaal siliciumdioxide (E551), microkristallijne cellulose (E460), calciumwaterstoffosfaat (E341), magnesiumstearaat (E470b) en zijn omhuld met Opadry white 03B28796 (hypromellose (E464), titaandioxide (E171) en polyethyleenglycol 400), talk (E554) en water.

**6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Er zijn geen gevallen van onverenigbaarheid bekend.

**6.3 Houdbaarheid**

De tabletten zijn 3 jaar houdbaar bij kamertemperatuur.

De uiterste houdbaarheidsdatum is op de verpakking vermeld achter "Niet te gebruiken na"; de aanduiding "Exp." op de strip betekent "Niet te gebruiken na".

**6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij opslag**

Bewaren beneden 25°C, buiten invloed van licht, in de goed gesloten originele verpakking.

**Geneesmiddelen altijd buiten het bereik van kinderen bewaren!**

**6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

Doosjes met 30 tabletten in doordrukstrips van 10 tabletten.

Potten met 250 tabletten.

**6.6 Gebruiksaanwijzing/verwerkingsinstructies**

Geen bijzonderheden.

**MIANSERINE 10~30 MG TEVA**  
tabletten

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**  
1.3.1 : productinformatie

Datum : 14 november 2011  
Bladzijde : 8

**7 NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Teva Nederland BV  
Swensweg 5  
2031 GA Haarlem

**8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

In het register ingeschreven onder:  
RVG 57407 - Mianserine HCl 10 mg Teva, tabletten  
RVG 57408 - Mianserine HCl 30 mg Teva, tabletten.

**9. Datum van goedkeuring/vernieuwing van de vergunning**

5 september 1989

**10. DATUM VAN GOEDKEURING/HERZIENING VAN DE SAMENVATTING**

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 1 en 7: 16 januari 2012

1111.1v.CA