

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Deprexolet, 10 mg, tabletki powlekane  
Deprexolet, 30 mg, tabletki powlekane

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 tabletki powlekana zawiera 10 mg lub 30 mg mianseryny chlorowodorku (*Mianserini hydrochloridum*)

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: sól.

1 tabletki powlekana (10 mg lub 30 mg) zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane

Deprexolet 10 mg:

tabletki białe lub prawie białe, okrągłe, gładkie, obustronnie wypukłe, z wytłoczonym oznakowaniem „10”.

Deprexolet 30 mg:

tabletki białe lub prawie białe, okrągłe, gładkie, obustronnie wypukłe, z wytłoczonym oznakowaniem „30”.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1. Wskazania do stosowania

Leczenie zespołu depresyjnego.

#### 4.2. Dawkowanie i sposób podawania

##### Dawkowanie

Początkowo przez kilka pierwszych dni należy podawać 30 mg na dobę w pojedynczej dawce wieczornej lub w dawkach podzielonych. Zwykle dawka podtrzymująca wynosi od 30 mg do 90 mg na dobę. Niektórzy pacjenci mogą wymagać większych dawek leku. Lek jest zwykle dobrze tolerowany, gdy stosuje się go w dawkach podzielonych do 200 mg na dobę. Jednakże, za dawkę maksymalną w leczeniu depresji przyjęto 120 mg na dobę. Leczenie przeciwdepresyjne należy kontynuować przez co najmniej kilka miesięcy (4 do 6 miesięcy) po ustąpieniu objawów depresji. U pacjentów w podeszłym wieku, w początkowej fazie leczenia nie należy przekraczać dawki 30 mg na dobę. Dawkę należy zwiększać ostrożnie. Zadowalający efekt kliniczny uzyskuje się zwykle po podawaniu mniejszej dawki podtrzymującej.

##### Sposób podawania

Tabletki należy połykać w całości, bez rozgryzania.

#### 4.3. Przeciwwskazania

Produkt leczniczy jest przeciwwskazany:

- u pacjentów z nadwrażliwością na mianserynę lub którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1;
- podczas równoczesnego stosowania takich leków, jak inhibitory MAO i do 2 tygodni po zakończeniu ich stosowania;
- jeśli u pacjenta stwierdzono stan pobudzenia maniakalnego;
- jeśli u pacjenta stwierdzono ciężkie uszkodzenie wątroby.

#### 4.4. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

##### *Samobójstwo, myśli samobójcze lub kliniczne nasilenie choroby*

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

Pacjenci z zachowaniami samobójczymi w wywiadzie lub pacjenci przejawiający przed rozpoczęciem leczenia skłonności samobójcze znacznego stopnia, należą do grupy zwiększonego ryzyka wystąpienia myśli samobójczych lub prób samobójczych i należy ich poddać ścisłej obserwacji w trakcie leczenia. Metaanaliza kontrolowanych placebo badań klinicznych nad lekami przeciwdepresyjnymi, stosowanymi u dorosłych pacjentów z zaburzeniami psychicznymi wykazała zwiększone (w porównaniu z placebo) ryzyko zachowań samobójczych u pacjentów w wieku poniżej 25 lat, stosujących leki przeciwdepresyjne.

W trakcie leczenia, zwłaszcza na początku terapii i w przypadku zmiany dawki, należy ściśle obserwować pacjentów, szczególnie z grupy podwyższonego ryzyka. Pacjentów (oraz ich opiekunów) należy uprzedzić o konieczności zwrócenia uwagi na każdy objaw klinicznego nasilenia choroby, wystąpienie zachowań lub myśli samobójczych oraz nietypowych zmian w zachowaniu, a w razie ich wystąpienia, o konieczności niezwłocznego zwrócenia się do lekarza.

Należy zachować ostrożność u pacjentów, którzy niedawno przebyli zawał serca lub pacjentów z blokiem serca czy uszkodzeniem szpiku kostnego. Ostrożność zaleca się również u pacjentów w podeszłym wieku, chociaż mianseryna jest zwykle lepiej tolerowana niż trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne. Należy unikać podawania leku pacjentom z padaczką. Zachowania szczególnej ostrożności wymagają pacjenci z cukrzycą, niewydolnością wątroby i (lub) nerek przyjmujący inne leki. Mianseryna nie wykazuje działania cholinolitycznego w dawkach terapeutycznych, jednak zaleca się ostrożność u pacjentów z jaskrą z wąskim kątem przesączania oraz u pacjentów z przerostem gruczołu krokowego. U wrażliwych pacjentów z chorobą dwubiegunową leczonych mianseryną może wystąpić stan hipomanii. W takim przypadku mianserynę należy odstawić.

Lek może nasilać hamujące działanie alkoholu na ośrodkowy układ nerwowy.

W przypadku planowanego zabiegu operacyjnego należy uprzedzić anestezjologa o przyjmowaniu mianseryny.

W trakcie trzech pierwszych miesięcy leczenia, zwłaszcza u pacjentów w podeszłym wieku należy kontrolować pełną morfologię krwi co 4 tygodnie. W przypadku zmniejszenia liczby krwinek białych we krwi obwodowej poniżej 3000/mm<sup>3</sup>, należy przerwać leczenie i po przerwie wykonać badanie kontrolne rozmazu krwi. Ponadto należy okresowo kontrolować czynność wątroby i nerek.

U pacjentów z cukrzycą należy regularnie oznaczać stężenie glukozy we krwi a u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym regularnie mierzyć ciśnienia tętnicze krwi. Ponieważ poprawa może wystąpić dopiero po 2-4 tygodniach leczenia, pacjenci leczeni mianseryną powinni być pod szczególną kontrolą w tym okresie.

W niektórych przypadkach poprawę stanu klinicznego uzyskuje się dopiero po kilku miesiącach podawania mianseryny.

Leczenie należy przerwać w razie wystąpienia żółtaczki.

Leczenie należy przerwać, jeśli wystąpią drgawki.

##### Dzieci

Nie zaleca się stosowania mianseryny u dzieci.

##### Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę powlekaną, to znaczy produkt uznaje się za „wolny od sodu”.

#### 4.5. Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Mianseryny nie należy podawać równocześnie lub w ciągu 2 tygodni po odstawieniu inhibitorów monoaminooksydazy.

Lek nie wykazuje istotnych klinicznie interakcji z lekami hipotensyjnymi, jak betanidyna, klonidyna, hydralazyna, guanetydyna i propranolol. Zaleca się jednak częstsze monitorowanie ciśnienia tętniczego u pacjentów leczonych jednocześnie lekami przeciwnadciśnieniowymi.

U pacjentów leczonych fenytoiną zaleca się monitorowanie stężenia leku we krwi w przypadku dołączenia mianseryny.

Mianseryna może być stosowana u pacjentów leczonych doustnymi lekami przeciwzakrzepowymi pochodnymi hydroksykumaryny. Należy jednak wówczas częściej oznaczać parametry krzepnięcia. Nie stwierdzono interakcji między mianseryną a lekami z grupy sympatykomimetyków.

Mianseryna nasila działanie alkoholu, barbituranów, leków uspokajających i przeciwłękowych.

Równoczesne podawanie mianseryny z glikozydami naparstnicy lub lekami przeciwarrytmicznymi o działaniu chinidynopodobnym zwiększa ryzyko wystąpienia arytmii. Mianseryna zmniejsza stężenie 1,25-dihydroksycholekalcyferolu w surowicy.

Lek może nasilać działanie leków cholinolitycznych oraz przeciwdepresyjne działanie fluoksetyny.

#### 4.6. Wpływ na płodność, ciążę i laktację

##### Ciąża

Mianseryna przenika w niewielkim stopniu przez łożysko i do mleka kobiecego. Nie stwierdzono działania teratogennego mianseryny w badaniach przeprowadzonych na zwierzętach. Nie przeprowadzono odpowiednio kontrolowanych badań u ludzi.

Lek może być stosowany w ciąży jedynie w przypadkach, gdy w opinii lekarza korzyść dla matki przeważa nad potencjalnym zagrożeniem dla płodu.

##### Karmienie piersią

Leku nie należy stosować u kobiet karmiących piersią. W przypadku konieczności leczenia przeciwdepresyjnego mianseryną należy przerwać karmienie piersią.

#### 4.7. Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Ze względu na możliwość występowania działań niepożądanych ze strony ośrodkowego układu nerwowego, jak uczucie zmęczenia czy senność, szczególnie w pierwszych dniach leczenia, nie należy prowadzić pojazdów ani obsługiwać urządzeń w ruchu w trakcie przyjmowania mianseryny.

#### 4.8 Działania niepożądane

Najczęstszym działaniem niepożądanym mianseryny jest senność, zwłaszcza w pierwszych dniach podawania leku. Objaw ten może się nasilić po spożyciu alkoholu. W trakcie przyjmowania mianseryny może wystąpić granulocytopenia lub agranulocytoza jako objaw uszkodzenia szpiku kostnego, najczęściej między 4. a 6. tygodniem leczenia. Powikłanie to występuje częściej u pacjentów w podeszłym wieku, jest odwracalne i ustępuje całkowicie po odstawieniu leku. Żółtaczka, hipomania czy drgawki mogą wystąpić nawet po dawkach terapeutycznych i stanowią wskazania do przerwania podawania mianseryny. Wystąpienie objawów zakażenia (np. gorączki, bólu gardła, zapalenia jamy ustnej lub innych stanów zapalnych) jest wskazaniem do odstawienia leku i zlecenia badania morfologii krwi z rozmazu.

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

Klasyfikacja układów i	Często	Niezbyt często	Rzadko	Częstość nieznana
------------------------	--------	----------------	--------	-------------------

narządów				
Zaburzenia krwi i układu chłonnego			Nieprawidłowy skład krwi zwykle objawiający się jako granulocytopenia czy agranulocytoza	Niedokrwistość
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Zwiększenie masy ciała			Zwiększone łaknienie
Zaburzenia psychiczne			Hipomania	Myśli samobójcze Zachowania samobójcze U pacjentów z chorobą dwubiegunową zmiana fazy, nasilenie objawów psychiatrycznych
Zaburzenia układu nerwowego	Uspokojenie występujące na początku leczenia, zmniejszające się wraz z kontynuacją terapii (Uwaga: zmniejszenie dawki na ogół nie prowadzi do mniejszego uspokojenia, ale może zagrozić skuteczności leku przeciwdepresyjnego Senność (zwłaszcza w pierwszych dniach podawania leku)		Drgawki Hiperkineza (zespół niespokojnych nóg) Zespół neuroleptyczny złośliwy	Zawroty głowy
Zaburzenia serca			Bradykardia po podaniu dawki początkowej	
Zaburzenia naczyniowe		Niedociśnienie ortostatyczne		
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Zwiększenie stężenia enzymów wątrobowych		Żółtaczka	Uszkodzenie wątroby
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		Wysypki skórne		Nadmierne pocenie się
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		Bóle stawów		Drżenie
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Obrzęki			Oslabienie
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi				Ginekomastia Tkliwość brodawek

				sutkowych Mlektok
--	--	--	--	----------------------

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

#### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

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

Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel.: + 48 22 49 21 301, fax: + 48 22 49 21 309,

strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

#### **4.9. Przedawkowanie**

Następstwem przedawkowania mianseryny jest głównie przedłużone działanie uspokajające i senność. Zaburzenia rytmu serca, ciężkie niedociśnienie, drgawki czy zaburzenia oddechowe występują rzadko. Nie ma swoistego antidotum dla mianseryny. Zaleca się płukanie żołądka i leczenie objawowe.

### **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

#### **5.1. Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: psychoanaleptyki; leki przeciwdepresyjne.

Kod ATC: N06AX03

Mianseryna jest czteropierścieniowym lekiem przeciwdepresyjnym, pochodną pirazynoazepiny, wykazującym dodatkowo właściwości uspokajające. Aktywność przeciwdepresyjna mianseryny jest zbliżona do aktywności amitryptyliny i imipraminy, w odróżnieniu jednak od tych leków nie wykazuje istotnego działania antycholinergicznego ani nie wpływa na przekąźnictwo dopaminergiczne.

Mechanizm działania jest złożony i polega na blokowaniu noradrenergicznego receptora presynaptycznego  $\alpha_2$  oraz ośrodkowych receptorów serotoninowych: 5-HT<sub>1c</sub>, 5-HT<sub>2</sub> i 5-HT<sub>3</sub>.

Metabolity mianseryny, 8-hydroksymianseryna i demetylomianseryna, są słabymi inhibitorami doneuronalnego wychwytu noradrenaliny. Działanie przeciwdepresyjne występuje po kilku dniach leczenia, natomiast poprawę kliniczną stwierdza się zazwyczaj po kilku tygodniach. W początkowym okresie leczenia może występować względnie silne działanie uspokajające i nasenne, będące głównie wynikiem blokady receptorów histaminowych. Efekt ten pojawiać się może już w pierwszej dobie leczenia i jest najsilniej wyrażony w pierwszym tygodniu leczenia. W porównaniu z trójpierścieniowymi lekami przeciwdepresyjnymi mianseryna jest lekiem lepiej tolerowanym i w dawkach leczniczych nie wpływa na układ krążenia.

#### **5.2. Właściwości farmakokinetyczne**

##### Ogólna charakterystyka wykonanych badań

Badania przeprowadzono po jednorazowym i wielokrotnym podaniu mianseryny u zdrowych ochotników i u pacjentów z depresją. Po podaniu wielokrotnym stan stacjonarny stężenia w osoczu uzyskano po 14 dniach. Nie wykazano korelacji między stężeniem mianseryny w osoczu a występowaniem działań niepożądanych czy toksycznych.

##### Wchłanianie

Po podaniu doustnym mianseryna wchłania się z przewodu pokarmowego szybko, ale niecałkowicie. W wyniku silnie zaznaczonego efektu pierwszego przejścia biodostępność leku wynosi około 30%. Czas uzyskania maksymalnego stężenia w surowicy ( $T_{max}$ ) wynosi od 2 do 3 godzin.  $C_{max}$  po podaniu

60 mg wynosi od  $102 \pm 28$  ng/ml do  $114 \pm 26$  ng/ml. W stanie stacjonarnym stężenie terapeutyczne określono na od  $28 \mu\text{g/ml}$  do  $72 \mu\text{g/ml}$ .

#### Dystrybucja

Mianseryna wiąże się w dużym stopniu (90%) z białkami osocza. W środowisku o fizjologicznym pH występuje głównie (ponad 90%) w postaci zjonizowanej. Łatwo przenika do tkanek, w tym do ośrodkowego układu nerwowego. Objętość dystrybucji wynosi 3300 l (od  $15,7 \pm 2,2$  l/kg do  $27,5 \pm 9,6$  l/kg).

#### Metabolizm

Mianseryna jest metabolizowana w wątrobie na drodze hydroksylacji pierścienia aromatycznego, N-oksydacji i N-demetylacji.

#### Eliminacja

Mianseryna jest wydalana z moczem w postaci niezmienionej (4 - 7%) oraz w formie metabolitów (około 70%). W niewielkich ilościach jest wydalana z kałem. Okres półtrwania ( $T_{0,5}$ ) wynosi średnio 17 godzin (od 6 do 39 godzin).

### **5.3. Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

Badania przeprowadzone na zwierzętach nie wykazały działania teratogenego. Wykazano związek między ostrym uszkodzeniem hepatocytów u szczurów a obniżeniem komórkowego zawartości glutationu i białek tiolowych. Uważa się, że jest to następstwem aktywacji metabolicznej układu enzymatycznego CYP związanego z cytochromem P-450 i powstaniem aktywnego metabolitu mianseryny.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1. Wykaz substancji pomocniczych**

Celuloza mikrokrystaliczna  
Powidon  
Kroskarmeloza sodowa  
Kwas cytrynowy jednowodny  
Magnezu stearynian

Skład otoczki:

Hypromeloza (E15)  
Hypromeloza (E5)  
Hydroksypropyloceluloza  
Makrogol 8000  
Tytanu dwutlenek (E 171)

### **6.2. Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3. Okres ważności**

3 lata

### **6.4. Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

## **6.5. Rodzaj i zawartość opakowania**

Deprexolet 10 mg

Fiolka szklana z zatyczką z pierścieniem gwarancyjnym lub blistry z folii PCV/Aluminium, w tekturowym pudełku

30 szt.

60 szt.

90 szt.

Deprexolet 30 mg

Pojemnik polietylenowy lub blistry z folii PCV/Aluminium w tekturowym pudełku

30 szt.

60 szt.

90 szt.

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

Bez specjalnych wymagań.

## **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Adamed Pharma S.A.

Pieńków, ul. M. Adamkiewicza 6A

05-152 Czosnów

## **8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Deprexolet, tabletki powlekane, 10 mg: Pozwolenie nr 11209

Deprexolet, tabletki powlekane, 30 mg: Pozwolenie nr 11210

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

Deprexolet, tabletki powlekane, 10 mg

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 20.04.2004 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 24.04.2014 r.

Deprexolet, tabletki powlekane, 30 mg

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 19.04.2004 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 24.04.2014 r.

## **10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**