

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Miansegen, 60 mg, tabletki powlekane

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki powlekana zawiera 60 mg mianseryny chlorowodoru (*Mianserini hydrochloridum*).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane.

Białe, powlekane, owalne, obustronnie wypukłe tabletki. Oznaczone z jednej strony napisem „MI”, linią podziału, napisem „60”, a z drugiej strony literą „G”.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

Miansegen jest wskazany w leczeniu objawów zaburzeń depresyjnych.

#### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

##### Dawkowanie

*Dorośli:* Dawkowanie należy dostosować indywidualnie dla każdego pacjenta. Zaleca się rozpocząć leczenie od dawki 30 mg na dobę. Dawkę można stopniowo zwiększać co kilka dni, aż do osiągnięcia właściwej reakcji klinicznej pacjenta. Zróżnicowane dawkowanie w zależności od stopnia depresji wynosi od 60 do 90 mg.

*Osoby w podeszłym wieku:* Dawkowanie należy dostosować indywidualnie dla każdego pacjenta. Początkowo dawka powinna wynosić 30 mg na dobę. Dawkę można zwiększać co kilka dni. Zazwyczaj dawka mniejsza niż dla dorosłych jest wystarczająca do uzyskania zadowalającej reakcji klinicznej pacjenta

*Dzieci i młodzież:* Miansegen nie powinien być stosowany w leczeniu dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat (patrz punkt 4.4).

- Dawkę dobową można przyjąć w dawkach podzielonych albo w jednej dawce dobowej na noc (ze względu na korzystny wpływ na sen).
- Leczenie odpowiednią dawką powoduje zazwyczaj pozytywną reakcję kliniczną w ciągu 2–4 tygodni. W przypadku niezadowalającej reakcji dawkę można zwiększyć. Jeżeli w ciągu następnych 2–4 tygodni leczenia nie ma reakcji, leczenie należy przerwać.
- Po uzyskaniu poprawy klinicznej celowe jest kontynuowanie leczenia przez 4–6 miesięcy.
- Nagłe odstawienie produktu Miansegen bardzo rzadko powoduje objawy odstawienne.

## Sposób podawania

Tabletki należy połykać w całości bez rozgryzania.

### **4.3 Przeciwwskazania**

- Nadwrażliwość na substancję czynną chlorowodorek mianseryny lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Mania.
- Ciężka niewydolność wątroby.
- Równoczesne stosowanie mianseryny z inhibitorami monoaminoooksydazy (IMAO) (patrz punkt 4.5).

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

#### **Dzieci i młodzież w wieku poniżej 18 lat**

Mianseryny nie należy stosować w leczeniu dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. W toku prób klinicznych zachowania samobójcze (próby samobójstwa oraz myśli samobójcze) oraz wrogość (szczególnie agresję, zachowania buntownicze i przejawy gniewu) obserwowano częściej u dzieci i młodzieży leczonych lekami przeciwdepresyjnymi niż w grupie, której podawano placebo. Jeśli w oparciu o istniejącą potrzebę kliniczną podjęta jednak zostanie decyzja o leczeniu, pacjenta należy uważnie obserwować pod kątem występowania zachowań samobójczych.

Ponadto, brak jest długoterminowych danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania u dzieci i młodzieży odnośnie wzrostu, dojrzewania oraz rozwoju poznawczego i rozwoju zachowań.

#### **Samobójstwo, myśli samobójcze lub pogorszenie stanu klinicznego**

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 wystąpienia 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, znacznego stopnia skłonności samobójcze, 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.

Ze względu na możliwość samobójstwa, szczególnie na początku leczenia, pacjent powinien otrzymać tylko ograniczoną liczbę tabletek produktu leczniczego Miansegen.

Podczas leczenia mianseryną obserwowano przypadki zahamowania czynności szpiku, występujące zwykle w postaci granulocytopenii lub agranulocytozy. Objawy występują najczęściej po 4-6 tygodniach leczenia i zwykle ustępują po odstawieniu leku. Objawy obserwowano we wszystkich grupach wiekowych pacjentów, jednak zwykle częściej spotykane są u pacjentów w podeszłym wieku. U pacjentów obserwowano takie objawy, jak: gorączka, ból gardła, zapalenie jamy ustnej bądź inne objawy zakażenia; w razie wystąpienia takich objawów należy zaprzestać leczenia i wykonać badanie krwi.

Mianseryna, podobnie jak inne leki przeciwdepresyjne, może spowodować wystąpienie stanu hipomanii u pacjentów z afektywną chorobą dwubiegunową. W takim przypadku należy przerwać stosowanie produktu leczniczego Miansegen.

W czasie leczenia pacjentów z cukrzycą, niewydolnością wątroby lub nerek należy zachować ogólnie przyjęte środki ostrożności, a dawki leków stosowanych jednocześnie przez pacjenta należy stale kontrolować.

W okresie po wprowadzeniu mianseryny do obrotu zgłaszano przypadki wydłużenia odstępu QT i komorowych zaburzeń rytmu serca (w tym częstoskurczu komorowego typu „*torsade de pointes*”) (patrz punkt 4.8). Należy zachować ostrożność stosując mianserynę u pacjentów z czynnikami ryzyka sprzyjającymi wydłużeniu odstępu QT i (lub) częstoskurczowi komorowemu typu „*torsade de pointes*”, takimi jak wrodzony zespół wydłużonego QT, wiek powyżej 65 lat, płeć żeńska, organiczna choroba serca i (lub) zaburzenia czynności lewej komory serca, choroba nerek lub wątroby, stosowanie leków hamujących metabolizm mianseryny oraz jednoczesne stosowanie innych produktów leczniczych powodujących wydłużenie odstępu QTc (patrz punkt 4.5). Przed leczeniem należy skorygować hipokaliemię i hipomagnezemię. Należy rozważyć przerwanie stosowania produktu leczniczego Miansegen lub zmniejszenie jego dawki, jeśli odstęp QTc wynosi powyżej 500 milisekund lub ulegnie wydłużeniu o więcej niż 60 milisekund.

Mimo, że nie należy się spodziewać działania przeciwcholinergicznego mianseryny, należy szczególnie wnikliwie obserwować i częściej kontrolować pacjentów z jaskrą z wąskim kątem przesączania oraz pacjentów z objawami wskazującymi na rozrost gruczołu krokowego.

W przypadku wystąpienia żółtaczkę lek należy odstawić.

Należy przerwać stosowanie leku, jeżeli wystąpią drgawki.

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

Mianseryna może nasilać hamujące działanie alkoholu na ośrodkowy układ nerwowy, dlatego należy ostrzec pacjentów, aby w czasie leczenia unikali spożywania alkoholu.

Nie należy stosować mianseryny jednocześnie z inhibitorami MAO (takimi jak: moklobemid, tranilcypromina i linezolid) ani w ciągu 2 tygodni od zaprzestania ich podawania. W sytuacji odwrotnej również powinno upłynąć około 2 tygodni zanim pacjenci przyjmujący mianserynę rozpoczną terapię inhibitorami MAO (patrz punkt 4.3).

U chorych leczonych jednocześnie mianseryną i lekami przeciwpadaczkowymi będących induktorami CYP3A4 (np. fenytoiną lub karbamazepiną) może dojść do zmniejszenia stężenia mianseryny w osoczu. Należy rozważyć modyfikację, gdy jednoczesne leczenie tymi lekami jest rozpoczęte lub przerwane.

Nie opisywano interakcji z lekami sympatykomimetycznymi. Interakcje takie wydają się bardzo mało prawdopodobne.

Doświadczenie kliniczne wskazuje, że mianseryna nie wchodzi w interakcje z lekami hipotensyjnymi, takimi jak betanidyna, klonidyna, guanetydyna czy propranolol (stosowany samodzielnie bądź w skojarzeniu z hydralazyną). Niemniej jednak, u osób stosujących jednocześnie leki hipotensyjne zaleca się kontrolowanie ciśnienia tętniczego krwi.

Podobnie jak inne leki przeciwdepresyjne, mianseryna może wpływać na metabolizm pochodnych kumaryny, np. warfaryny. U pacjentów leczonych mianseryną dopuszcza się jednoczesne stosowanie leków przeciwzakrzepowych z grupy pochodnych kumaryny (np. warfaryna), jednak pod warunkiem stałej kontroli parametrów krzepnięcia.

Ryzyko wydłużenia odstępu QT i (lub) wystąpienia komorowych zaburzeń rytmu serca (np. częstoskurczu komorowego typu „*torsade de pointes*”) jest zwiększone w przypadku jednoczesnego stosowania innych produktów leczniczych, które wydłużają odstęp QTc (np. niektórych leków przeciwpsychotycznych i antybiotyków). Należy zapoznać się z informacją o produkcie dotyczącą innych przyjmowanych leków, aby dowiedzieć się, jaki wywierają wpływ na odstęp QTc.

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

##### Ciąża

Badania na zwierzętach i ograniczone dane o bezpieczeństwie stosowania u ludzi wskazują, że mianseryna nie ma szkodliwego działania na płód lub noworodka. Należy rozważyć korzyści wynikające ze stosowania produktu leczniczego Miansegen w czasie ciąży w stosunku do możliwego niebezpiecznego wpływu na płód lub noworodka.

##### Karmienie piersią

Mianseryna przenika do mleka matki tylko w bardzo małych ilościach. Należy rozważyć korzyści wynikające ze stosowania produktu Miansegen w czasie karmienia piersią w stosunku do możliwego niebezpiecznego wpływu na noworodka.

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

Przez pierwszych kilka dni leczenia produkt leczniczy Miansegen może powodować zaburzenia sprawności psychomotorycznej. Należy ostrzec pacjenta, że podczas leczenia mianseryną zdolność prowadzenia pojazdów może być zaburzona. Chorzy z depresją leczeni lekami przeciwdepresyjnymi powinni unikać prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

#### 4.8 Działania niepożądane

U pacjentów z depresją występują objawy związane z samą chorobą (takie jak nieostre widzenie, suchość błony śluzowej jamy ustnej i zaparcie). Dlatego niekiedy trudno określić, które objawy są następstwem choroby, a które występują w wyniku leczenia mianseryną.

Częstość występowania określono 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 ( $< 1/10000$ ), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość nieznana
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	nieprawidłowy skład krwi zwykle objawiający się jako granulocytopenia czy agranulocytoza (patrz też punkt 4.4)
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	zwiększenie masy ciała
Zaburzenia psychiczne	hipomania
Zaburzenia układu nerwowego	uspokojenie (występuje na początku leczenia zmniejszające się wraz z kontynuacją terapii). (Uwaga: zmniejszenie dawki na ogół nie prowadzi do mniejszego uspokojenia, ale może zmniejszyć skuteczność leku przeciwdepresyjnego) drgawki hiperkineza (zespół niespokojnych nóg) złośliwy zespół neuroleptyczny
Zaburzenia serca	bradykardia po podaniu dawki początkowej wydłużenie odstępu QT w zapisie elektrokardiograficznym częstoskurcz komorowy typu „ <i>torsade de pointes</i> ”

Zaburzenia naczyniowe	niedociśnienie tętnicze
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych żółtaczką zapalenie wątroby nieprawidłowa czynność wątroby
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	wysypka
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	bóle stawów
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	obrzęk

Zgłaszano przypadki myśli i zachowań samobójczych podczas leczenia mianseryną, a także w krótkim czasie po odstawieniu produktu leczniczego (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, faks: + 48 22 49 21 309, e-mail: ndl@urpl.gov.pl  
Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

#### **4.9 Przedawkowanie**

Objawy ostrego przedawkowania zwykle ograniczają się do długotrwałego uspokojenia pacjenta. Ciężkie działania niepożądane ze strony układu krążenia, charakterystyczne dla trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych lub inhibitorów monoaminooksydazy (zaburzenia rytmu serca, drgawki, ciężkie niedociśnienie tętnicze i niewydolność oddechowa) występują po podaniu mianseryny rzadko. Zgłaszano również występowanie wydłużenia odstępu QT w zapisie elektrokardiograficznym oraz częstoskurczu komorowego typu „torsade de pointes”. Należy monitorować zapis EKG. Brak swoistego antidotum. Leczenie polega głównie na płukaniu żołądka, odpowiednim leczeniu objawowym i postępowaniu podtrzymującym czynności życiowe.

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwdepresyjne, kod ATC: N 06 AX 03

Mianseryna należy do grupy piperazynoazepin, które chemicznie nie są podobne do trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych. W jej strukturze brak podstawowego łańcucha bocznego, który uważa się za odpowiedzialny za działanie przeciwocholinergiczne trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych. Mianseryna zwiększa ośrodkowe przewodnictwo nerwowe, blokując receptory alfa<sub>2</sub> adrenergiczne i hamuje zwrotny wychwyt noradrenaliny. Dodatkowo stwierdzono interakcję z receptorami serotoninowymi w ośrodkowym układzie nerwowym. Badania farmakologiczno-elektroencefalograficzne u ludzi potwierdziły działanie przeciwdepresyjne mianseryny. Skuteczność przeciwdepresyjną mianseryny potwierdzono w badaniach kontrolowanych placebo i wykazano, że jest ona porównywalna z innymi obecnie stosowanymi lekami przeciwdepresyjnymi. Co więcej, wykazuje właściwości anksjolityczne, poprawia sen poprzez jego pogłębienie i wydłużenie, co ma szczególne znaczenie w leczeniu chorych z lękiem lub zaburzeniami

snu występującymi w zaburzeniach depresyjnych. Uważa się, że właściwości uspokajające mianseryny związane są z blokowaniem receptorów histaminowych H<sub>1</sub> i adrenergicznych alfa<sub>1</sub>. Mianseryna jest lekiem dobrze tolerowanym również przez osoby w podeszłym wieku i pacjentów z chorobami sercowo-naczyniowymi. W dawkach leczniczych mianseryna nie wykazuje działania przeciwcholinergicznego i praktycznie nie ma wpływu na układ sercowo-naczyniowy. W przypadku przedawkowania wykazuje słabsze działanie kardiotoksyczne niż trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne. Mianseryna nie antagonizuje działania sympatykomimetyków oraz leków przeciwnadciśnieniowych, które blokują receptory adrenergiczne (np. betanidyna) czy alfa<sub>2</sub> receptory (np. klonidyna, metyldopa).

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

### Wchłanianie

Po podaniu doustnym mianseryna jest szybko i dobrze wchłaniana z przewodu pokarmowego. Maksymalne stężenie w osoczu osiąga w ciągu 3 godzin. Biodostępność wynosi około 20%.

Mianseryna wiąże się z białkami osocza w około 95%. Okres półtrwania w fazie eliminacji (21-61 godzin) jest wystarczający, aby produkt podawać w jednorazowej dawce dobowej. Stężenia produktu w osoczu w stanie stacjonarnym osiągane są w ciągu 6 dni stosowania.

### Metabolizm

Główne szlaki metaboliczne to demetylacja i utlenianie, a następnie sprzęganie.

### Eliminacja

Mianseryna jest metabolizowana i wydalana z moczem i kałem w ciągu 7-9 dni.

## **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

Poza informacjami podanymi już w innych punktach niniejszej Charakterystyki Produktu Leczniczego nie ma dodatkowych danych przedklinicznych które mogłyby mieć znaczenie dla osób przepisujących ten lek.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Skrobia żelowana  
Krzemionka koloidalna bezwodna  
Celuloza mikrokrystaliczna  
Wapnia wodorofosforan bezwodny  
Magnezu stearynian

Skład otoczki:

Opadry White 03B28796  
Talk

### **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, chronić przed światłem.

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

Tabletki są dostępne w blistrach z folii PVC/Aluminium w tekturowym pudełku lub w polipropylenowym pudełku z polietylenowym zamknięciem. Opakowania zawierają 30 lub 60 tabletek powlekanych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Brak specjalnych wymagań.

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

Mylan Ireland Limited  
Unit 35/36 Grange Parade  
Baldoyle Industrial Estate, Dublin 13  
Irlandia

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

Pozwolenie nr 21229

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 29 maja 2013 r.

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

28 września 2018 r.