

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към РУ	3881 / 19.12.08
Съставено	27 / 25.11.08

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

IXEL 25 mg, твърда капсула

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка твърда капсула съдържа 25 mg милнаципран хидрохлорид (Milnacipran hydrochloride), съответстващи на 21,77 mg милнаципран свободна основа.
За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Твърда капсула.
Розово капаче и тяло с отпечатан надпис „Ixel 25“.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Лечение на големи депресивни епизоди при възрастни.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка и начин на приложение

Препоръчваната доза е 100 mg дневно в две отделни дози от по 50 mg, по 1 капсула сутрин и вечер, за предпочитане по време на хранене.

В този случай използвайте капсули от по 50 mg.

При пациенти в напреднала възраст не се налага промяна на дозата, при условие че бъбречната функция е нормална.

(вж. Фармакокинетични свойства).

При пациенти с бъбречна недостатъчност се налага промяна на дозата.

Препоръчваната доза е намалена до 50 или 25 mg в зависимост от степента на изменение на бъбречната функция (вж. фармакокинетични свойства).

В този случай използвайте капсули от по 25 mg.

Препоръчват се следните промени в дозата:

Креатининов клирънс (Clcr) (ml/min)	Доза/денонощие
Clcr ≥ 60	50 mg x 2
60 > Clcr ≥ 30	25 mg x 2
30 > Clcr ≥ 10	25 mg

Продължителност на лечението:

Лечението с антидепресанти е симптоматично.

Както при всички антидепресанти, ефикасността на милнаципран става видима след известен период от време, който може да продължи между 1 и 3 седмици.

Лечението на един епизод следва да продължи няколко месеца (обикновено около 6 месеца), за да се избегнат рецидиви.

Лечението с милнаципран трябва да се прекрати постепенно.



Комбинирани психотропни лечения:

Едновременното предписване на седативно или анксиолитично средство може да е полезно в началото на лечението, за да се предотврати появата или влошаването на симптомите на тревожност. Анксиолитиците обаче не винаги предпазват пациентите от опити за самоубийство.

4.3 Противопоказания

Лекарството не трябва да се прилага в следните случаи:

- доказана свръхчувствителност към милнаципран;
- в комбинация с неселективни инхибитори на МАО (моноаминоксидаза), селективни МАО-Б инхибитори, дигиталис и 5 HT1D агонисти (суматриптан) (вж. Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие);
- кърмене.

По принцип това лекарство не трябва да се прилага в следните случаи:

- в комбинация с адреналин и норадреналин по парентерален път, клонидин и производни, както и със селективни МАО-А инхибитори (вж. Предпазни мерки при употреба и Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие);
- простатна хипертрофия и други генитално-пикочни нарушения.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Самоубийство/суицидни мисли или клинично влошаване

Депресията е свързана с повишен риск от суицидни мисли, самонараняване и самоубийство (събития, свързани със самоубийство). Този риск съществува до достигане на значима ремисия. Тъй като подобрение може да не настъпи през първите няколко седмици или повече от началото на лечението, пациентите трябва да бъдат под строго наблюдение до появата му. Клиничният опит сочи, че рискът от самоубийство може да нарасне през ранните етапи на възстановителния период.

Известно е, че пациенти с анамнеза за събития, свързани със самоубийство, или показващи в значителна степен суицидни идеи, преди започване на лечението, са изложени на по-висок риск от суицидни мисли или опити за самоубийство и трябва да бъдат внимателно наблюдавани по време на лечението. Мета-анализ на плацебо-контролирани клинични изпитвания на антидепресанти при възрастни пациенти с психични разстройства показва повишен риск от суицидно поведение при пациенти под 25-годишна възраст, лекувани с антидепресанти в сравнение с плацебо.

Лекарствената терапия трябва да се съпътства със строго наблюдение на пациентите, в частност на тези, които са изложени на висок риск, особено в началните етапи на лечението и след промени в дозите. Пациентите (и полагащите грижи за тях) трябва да бъдат предупредени относно необходимостта от наблюдение за всеки признак на клинично влошаване, суицидно поведение или мисли и необичайни промени в поведението, както и да потърсят незабавно консултация с лекар, ако такива симптоми съществуват.

Приложение при деца и подрастващи под 18 години

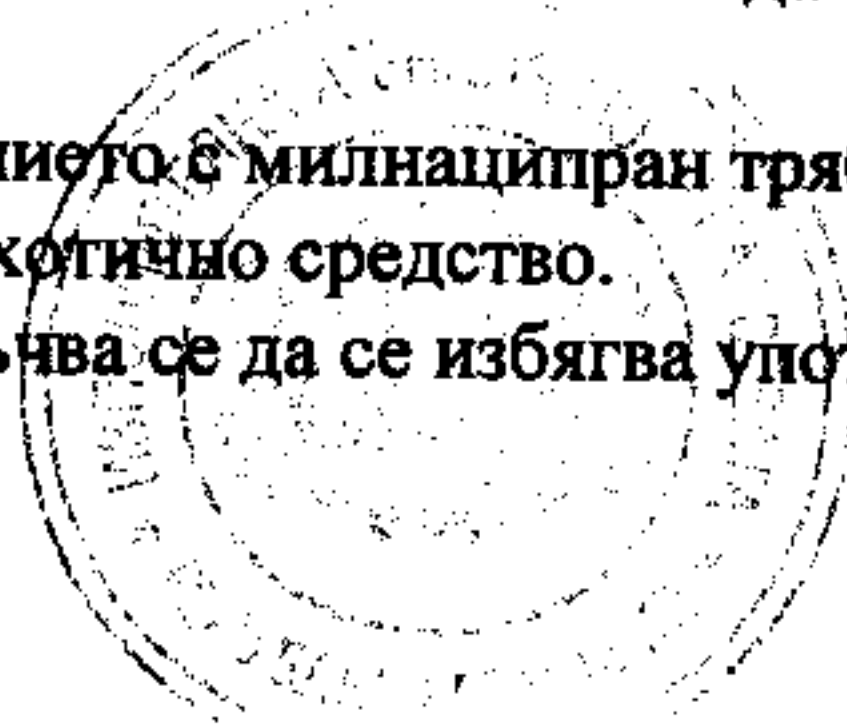
Милнаципран не трябва да се прилага за лечение при деца и подрастващи под 18 години. Суицидно-свързано поведение (опити за самоубийство и суицидни мисли) и враждебност (предимно агресия, противопоставяне и гняв) имат повишена честота при приложение на антидепресанти в сравнение с плацебо при клинични проучвания, проведени при деца и подрастващи. Ако в резултат на клинични нужди е взето решение за прилагане на лечение, пациентът трябва да бъде внимателно следен за появата на суицидни симптоми. Освен това липсват данни за дългосрочна безопасност при децата и подрастващите по отношение на растежа, съзряването и познавателното и поведенческо развитие.

Предпазни мерки при употреба

При пациентите с безсъние или повишена възбудимост в началото на лечението може да се наложи провеждането на временна симптоматична терапия.

Ако състоянието на пациента се промени в изразена мания, лечението с милнаципран трябва да се прекрати и в повечето случаи да се предпише седативно антипсихотично средство.

Въпреки че не е наблюдавано взаимодействие с алкохол, препоръчва се да се избягва употребата му, както и с всички други психотропни лекарства.



Системната експозиция на организма на милнаципран се увеличава с 20%, когато се комбинира с левомепромазин при здрави доброволци. Степента на увеличение се очаква да е по-висока при пациенти в напреднала възраст или такива с бъбречни увреждания, ако се наложи комбиниране на лекарствата.

Милнаципран трябва да се предписва с особено внимание в следните случаи:

- *при пациенти с бъбречна недостатъчност:* Може да се наложи намаляване на дозата поради удължаване на полуживота на елиминиране (вж. Дозировка и начин на приложение);
 - *при пациенти с анамнеза за трудно уриниране, по-специално при пациенти с простатна хипертрофия и други генитално-пикочни нарушения:* Поради норадренергичния компонент на механизма на действие на милнаципран се налага проследяване на нарушенията в уринирането;
 - *при пациенти с хипертония или сърдечно заболяване:* Препоръчва се засилване на клиничното наблюдение тъй като милнаципран може да доведе до леко увеличение на сърдечната честота при някои пациенти;
 - *при пациенти с глаукома с тесен ъгъл;*
 - *при пациенти с епилепсия или с анамнеза за епилепсия:* Милнаципран трябва да се прилага с особено внимание и приемът му да се преустанови при пациенти, развиващи пристъпи.
- Съществуват случаи на хипонатриемия при пациенти, приемащи инхибитори на обратното захващане на серотонин, които вероятно се дължат на синдрома на неадекватна секреция на антидиуретичен хормон. Особено внимание се препоръчва при пациенти в напреднала възраст, приемащи диуретици или друго лечение, за което е доказано, че предизвиква хипонатриемия, пациенти с цироза или недोхранване.

Докладвани са случаи на кръвоизливи, понякога сериозни, при употребата на инхибитори на обратното захващане на серотонин. Специално внимание трябва да се обръща при пациенти, лекувани едновременно с перорални антикоагуланти, лекарства с влияние върху функцията на тромбоцитите като нестероидните против-възпалителни лекарства (NSAID) и аспирин или други лекарства, които може да увеличат риска от кръвене. При пациенти с минали анормални кръвотечения също трябва да се подхожда с повишено внимание.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

ПРОТИВОПОКАЗАНИ КОМБИНАЦИИ:

- ***С неселективни MAO инхибитори (ипрониазид)***

Риск от серотонинергичен синдром* (вж. по-долу).

Лечението с MAO инхибитори трябва да се прекъсне 2 седмици преди започване на лечението с милнаципран. Лечението с MAO инхибитори трябва да започне най-малко 1 седмица след лечението с милнаципран.

****Серотонинергичен синдром:***

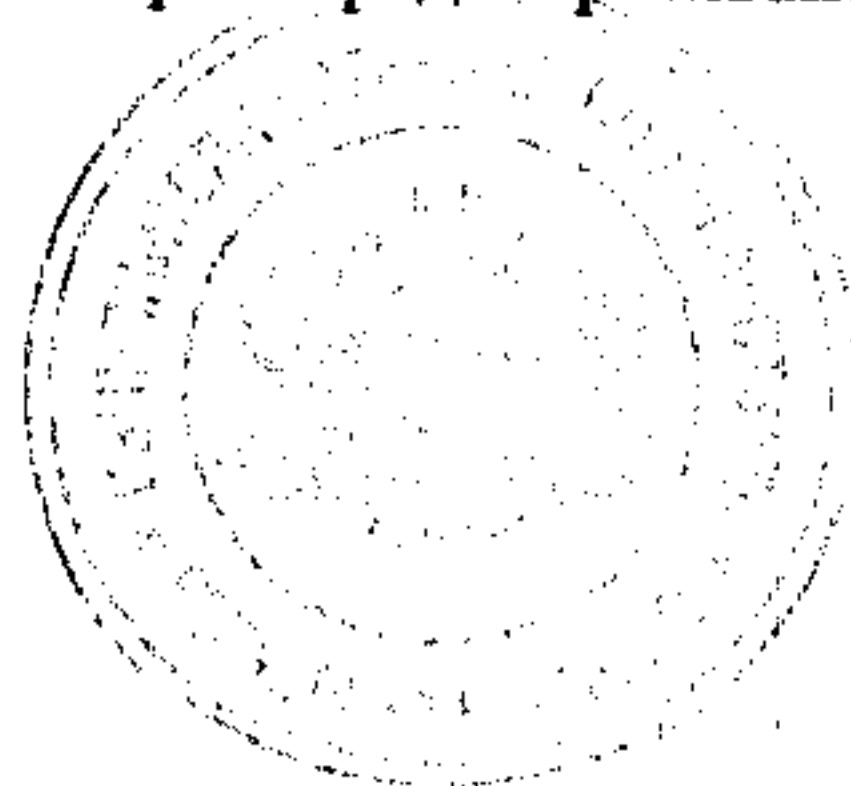
Някои случаи на предозиране или употреба на конкретни лекарствени средства (литий) може да причинят серотонинергичен синдром, налагащ незабавно прекратяване на терапията с милнаципран. Серотонинергичният синдром се състои от едновременна или последователна поява (поякога внезапно) на група симптоми, които може да наложат хоспитализация и дори да доведат до смърт. Може да се появят следните симптоми:

- психиатрични (възбуда, обърканост, хипомания, евентуално кома);
- двигателни (миоклонус, тремор, хиперрефлексия, ригидност, хиперактивност);
- вегетативни (хипо- и хипертония, тахикардия, треска, хипертермия, потене);
- стомашно-чревни (диария).

Стриктното спазване на предписаната дозировка е съществен фактор за предотвратяване на серотонинергичен синдром.

- ***Със селективни MAO-B инхибитори (селеджилин)***

Риск от пароксизмална хипертония.



Лечението със селективни МАО-Б инхибитори трябва да се прекъсне 2 седмици преди започване на лечението с милнаципран. Лечението със селективни МАО-Б инхибитори трябва да започне най-малко 1 седмица след лечението с милнаципран.

- **С 5 HT1D агонисти (суматриптан)**

При екстраполиране със селективни инхибитори на обратното захващане на серотонин. Риск от хипертония, коронарна артериална вазоконстрикция при вторични серотонинергични ефекти. Лечението с 5 HT1D агонисти трябва да започне една седмица след края на лечението с милнаципран.

- **С дигиталис (дигоксин)**

Риск от потенциране на хемодинамичните ефекти, по-специално по парентерален път.

НЕПРЕПОРЪЧИТЕЛНИ КОМБИНАЦИИ

- **С адреналин, норадреналин (алфа и бета симпатикомиметици)**

В случай на системно приложение по парентерален път. Пароксизмална хипертония с възможна аритмия (инхибиране на навлизането на адреналин или норадреналин в симпатиковите нервни влакна).

- **С клонидин и производни (съобщава се за комбинации с дезипрамин и имипрамин)**

Инхибиране на антихиперинтензивното действие на клонидин (антагонизъм на ниво адренергични рецептори).

- **Със селективни МАО-А инхибитори (моклобемид, толксатон)**

Риск от развитие на серотонинергичен синдром * (вж. по-горе). Ако едновременната употреба не може да се избегне, пациентите трябва да се наблюдават с повишено внимание. Едновременната употреба трябва да започне с минималната препоръчвана доза.

КОМБИНАЦИИ, ИЗИСКВАЩИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ УПОТРЕБА:

- **С адреналин, норадреналин (алфа и бета симпатикомиметици)**

За хемостатично действие при подкожно или гингивално приложение : Пароксизмална хипертония с възможна аритмия (инхибиране на навлизането на адреналин или норадреналин в симпатиковите нервни влакна). Дозировката трябва да се намали например до по-малко от 0,1 mg адреналин на 10 минути или 0,3 mg на час при възрастни.

- **С литий**

Риск от развитие на серотонинергичен синдром * (вж. по-горе). Пациентите трябва да се поставят под редовно клинично наблюдение.

4.6 Бременност и кърмене

Няма достатъчно данни за употребата на милнаципран при бременни жени. Експерименталните проучвания при животни не показват пряко или непряко вредно въздействие върху бременността, ембрионалното/фетално развитие, раждането или постнаталното развитие (вж. Предклинични данни за безопасност). Съобщава се за риск в неонаталния период след експозиция по време на бременност на инхибитори на обратното захващане на серотонин, който може да се свърже със синдром на абстиненция или със серотонинова токсичност: тахипнея (учестено дишане), затруднено хранене, тремор, хипертония или хипотония, разстройство на съня, свръхвъзбудимост или в по-редки случаи продължителен плач. Всички тези признаци се появяват в първите дни от живота и обикновено не траят дълго и не са тежки.

Затова, като мярка за безопасност, не се препоръчва прилагането на милнаципран по време на бременност.

Кърменето е противопоказано, тъй като милнаципран се екскретира в малки количества в кърмата.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Въпреки че не са наблюдавани изменения в познавателните или психомоторните функции при здрави доброволци, това лекарство може да намали психическите и физическите способности, необходими за изпълнението на опасни задачи, като шофиране или работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Нежеланите реакции, наблюдавани по време на лечение с милнаципран, се проявяват главно през първата седмица или първите две седмици от лечението и впоследствие отслабват едновременно с подобрение в депресивния епизод.

Тези реакции по принцип са леки и само в редки случаи водят до прекъсване на терапията.

Най-често съобщаваните нежелани реакции при монотерапия или в случай на едновременна употреба с други психотропни средства по време на клинични проучвания, които се проявяват по-рядко при пациенти, лекувани с плацебо, са световъртеж, обилно потене, тревожност, горещи вълни и дизурия (затруднено уриниране).

По-рядко се съобщава за следните нежелани реакции: гадене, повръщане, сухота в устата, запек, тремор, сърцебиене, възбуда, главоболие, уртикария, обрив, понякога макуло-папуларни, еритематозни и пруритус.

Трябва да се обърне внимание на факта, че честотата на сърдечно-съдовите нежелани реакции (напр. хипертония, хипотония, постурална хипотония, тахикардия и сърцебиене).

В редки случаи може да се появят следните нежелани лекарствени реакции:

- серотонинергичен синдром при комбинация с други средства (вж. Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие);
- задържане на урина (вж. Предпазни мерки при употреба);
- конвулсии, особено при пациенти с анамнеза за епилепсия (вж. Предпазни мерки при употреба);
- болка в тестисите, нарушения на еякулацията;
- умерено повишаване на трансaminaзите. От постмаркетингов опит се съобщават и случаи на цитолитичен хепатит при употребата на милнаципран.

Като изключение може да се появят следните нежелани лекарствени реакции

- хипонатриемия (вж. Предпазни мерки при употреба);
- екхимоза и други кожни и лигавични кръвотечения (вж. Предпазни мерки при употреба).

Съобщава се за случаи на суицидна идеация и суицидно поведение по време на лечение с IXEL или скоро след спиране на лечението (вж. точка 4.4).

Също така някои нежелани реакции са свързани със самия характер на депресивната болест:

- елиминиране на психомоторната инхибиция, със суициден риск;
- промяна на настроението, с епизоди на мания;
- реактивиране на делириума при психотични пациенти;
- пароксизмални симптоми на тревожност (с психостимулиращи антидепресанти).

4.9 Предозиране

При употребата на милнаципран са наблюдавани няколко случая на предозиране.

При високодозов режим еметичният ефект може значително да намали риска от предозиране.

При дозов режим от 200 mg често се наблюдават следните реакции (> 10%): гадене, обилно потене и запек.

При дозов режим от 800 mg до 1 g като монотерапия основните симптоми, които се наблюдават, са повръщане, затруднено дишане (апнеични паузи) и тахикардия.

След висока доза (1,9 g до 2,8 g) при комбинация с други лекарствени средства (по-специално с бензодиазепини) се появяват следните допълнителни симптоми: сънливост, хиперкапния (повишени стойности на въглероден диоксид в кръвта) и промени в съзнанието.

Не се съобщава за сърдечна токсичност.

Лечение при предозиране:

Няма специален антидот за милнаципран.

Лечението е симптоматично, със стомашен лаваж и активен въглен възможно най-скоро след пероралното поглъщане. Пациентът трябва да остане под лекарско наблюдение най-малко 24 часа.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: антидепресант; други антидепресанти, АТС код: N06A X17

Милнаципран е двоен инхибитор на обратното захващане на (5 HT) серотонин и норадреналин. За разлика от повечето трициклични антидепресанти милнаципран няма афинитет към α_1 адренергични или H_1 хистаминергични рецептори.

Резултатите от опитите върху свързването на милнаципран сочат, че той няма значителен афинитет към холинергични (мускаринови) рецептори.

Освен това милнаципран няма афинитет и към D_1 и D_2 допаминергични рецептори, бензодиазепинови и опиоидни рецептори.

При хора:

- В терапевтични дози наблюдаваните плазмени концентрации последователно са в нива, съответстващи на 50% до 90% инхибиране на обратното захващане на норадреналин и серотонин.
- Фармакологичните ефекти, наблюдавани в стомашно-чревните и генитално-пикочните системи, изглежда са свързани с инхибирането на обратното захващане на норадреналин, което може да окаже антагонистичен ефект върху ацетилхолина (индиректен антихолинергичен ефект).
- Милнаципран не води до значителни клинични промени в сърдечната реполяризация и проводимост.
- Милнаципран няма влияние върху когнитивната функция и има слаб седативен ефект.
- Разстройствата на съня се подобряват при депресирани пациенти, лекувани с милнаципран. Латентното време на заспиване се намалява, като и броят на нощните събуждания и латентността на изпадане в парадоксален сън се увеличават. Увеличава се общата продължителност на съня.

Ефикасността на милнаципран е сравнена с тази на селективните инхибитори на обратното захващане на серотонин (SSRI) и трициклиците и е установено, че е по-малка от ефикасността на кломипрамин.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Милнаципран се абсорбира добре след перорално приложение.

Бионаличността му е около 85%.

Не се променя при прием на храна.

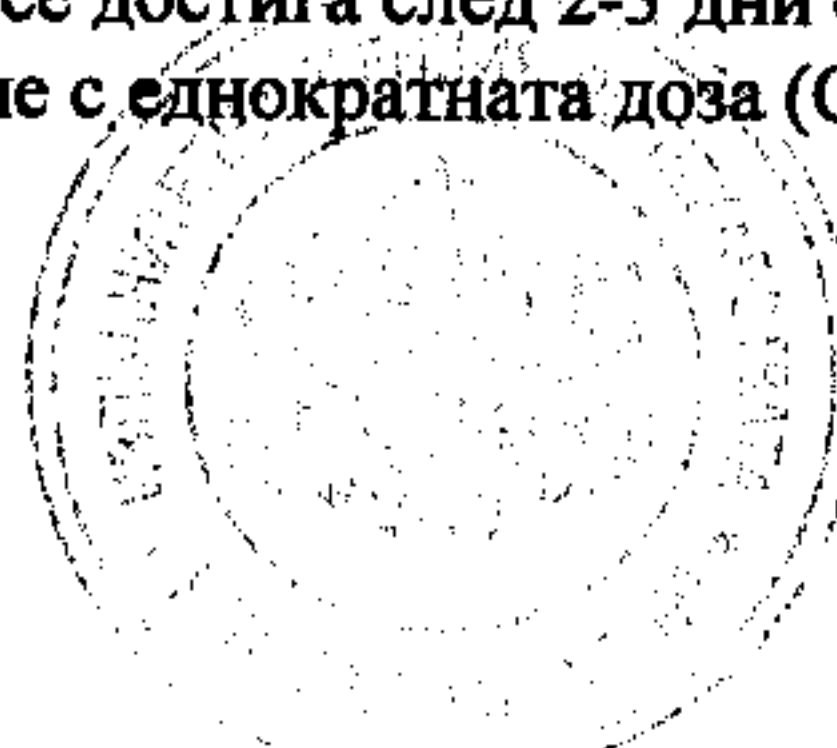
Максимални плазмени концентрации (C_{max}) се достигат приблизително два часа (T_{max}) след перорална доза.

Тази концентрация е около 120 ng/ml след еднократна доза от 50 mg.

Концентрациите са свързани с доза до 200 mg на прием.

След многократно приложение на дозата стационарно състояние се достига след 2-3 дни с повишаване на концентрацията от около 70% до 100% в сравнение с еднократната доза (C_{max} : 216 ng/ml).

Стойностите варират слабо в зависимост от отделните пациенти.



Разпределение

Свързването с протеини е слабо (13%) и липсва сатурация. Обемът на разпределение на милнаципран е около 5 l/kg с общ клирънс от около 40 l/hour. Бъбречните и небъбречните клирънси са еквивалентни.

Биотрансформация

Милнаципран се метаболизира главно от глюкуронирани киселинни съединения. Наблюдават се много ниски нива на активни метаболити без клинично значение.

Елиминиране

Времето на полуживот на елиминиране от плазмата е около 8 часа. Милнаципран се отделя основно чрез бъбреците (90% от приложената доза) с тубуларна секреция на продукта в непроменена форма. След многократно приложение милнаципран се отделя напълно 2-3 дни след прекратяване на терапията.

Пациенти с висок риск

Пациенти с нарушена чернодробна функция

Нарушенията на чернодробната функция не водят до значителни промени във фармакокинетичните параметри на милнаципран.

Пациенти с бъбречна недостатъчност

В случай на бъбречна недостатъчност милнаципран се отделя по-бавно, пропорционално на степента на промяна на бъбречната функция (вижте „Дозировка и начин на приложение“).

Пациенти над 65 години

Фармакокинетичните параметри на милнаципран не са значително променени при пациенти в напреднала възраст. Въпреки това трябва да се обърне внимание на физиологичните промени в бъбречната функция (вж. Дозировка и начин на приложение).

5.3 Предклинични данни за безопасност

След многократно приложение на дозата черният дроб е орган-мишена при всички изследвани животински видове. Първите реакции се проявяват при високи дози (близо десетократно дозите, използвани в клиничната практика) и са обратими.

Милнаципран не е мутагенен или карциногенен.

Данните от проведените опити не сочат наличието на тератогенен или фетотоксичен потенциал на милнаципран.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Калциев хидроген фосфат дихидрат

Кармелоза калций

Повидон К30

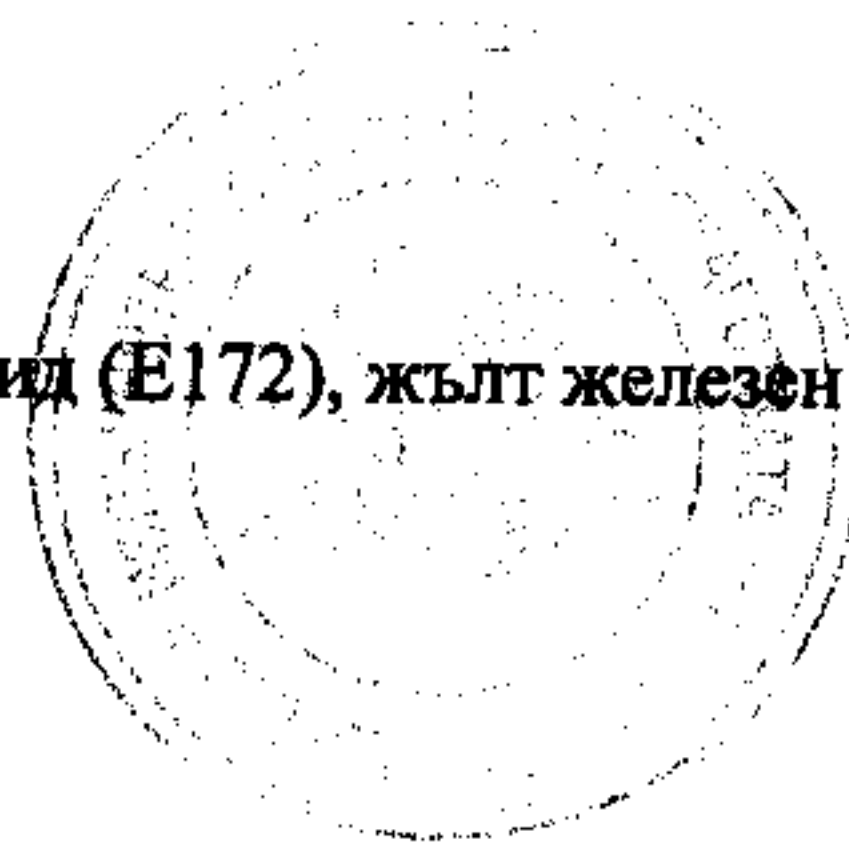
Силициев диоксид, колоидален безводен

Магнезиев стеарат

Талк

Обвивка на капсулата:

Капаче и тяло (розови): титанов диоксид (E171), червен железен оксид (E172), жълт железен оксид (E172), желатин.



6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Да не се съхранява над 30°C.

6.5 Данни за опаковката

14 капсули в блистер (поливинилхлорид/алуминий)

28 капсули в блистер (поливинилхлорид/алуминий)

56 капсули в блистер (поливинилхлорид/алуминий)

112 капсули в блистер (поливинилхлорид/алуминий)

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

PIERRE FABRE MEDICAMENT

45, place Abel Gance

92100 Boulogne

FRANCE

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

6 декември 1996 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

05.2008 г.

