

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

IXEL 25, 25 mg, kapsułki

IXEL 50, 50 mg, kapsułki

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda kapsułka zawiera 25 mg chlorowodoru milnacypрану (*Milnaciprani hydrochloridum*), co stanowi 21,77 mg milnacypрану.

Każda kapsułka zawiera 50 mg chlorowodoru milnacypрану (*Milnaciprani hydrochloridum*), co stanowi 43,55 mg milnacypрану.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka

25 mg: kapsułka o barwie różowej z nadrukiem „Ixel 25”.

50 mg: kapsułka z korpusem o barwie rdzy i wieczkiem o barwie różowej, z nadrukiem „Ixel 50”.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie epizodów dużej depresji u dorosłych.

#### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

##### Dawkowanie i sposób podawania

Zaleca się podawanie 100 mg produktu na dobę w dwóch dawkach podzielonych po 50 mg każda dawka, tzn. jedną kapsułkę 50 mg rano i jedną wieczorem, najlepiej w czasie posiłku.

U osób w podeszłym wieku zmniejszanie dawki nie jest konieczne, jeżeli czynność nerek jest prawidłowa (patrz punkt 5.2).

U pacjentów z niewydolnością nerek konieczne jest dostosowanie dawki.

Zaleca się zmniejszenie dawki dobowej produktu do 50 mg lub 25 mg/dobę w zależności od stopnia zaburzenia czynności nerek (patrz punkt 5.2).

Zalecane jest następujące dostosowanie dawki:

Klirens kreatyniny (ml/min) ( $C_{Cr}$ )	Dawka dobowa
$C_{Cr} \geq 60$	2 x 50 mg
$60 > C_{Cr} \geq 30$	2 x 25 mg
$30 > C_{Cr} \geq 10$	25 mg

### Czas trwania leczenia

Podawanie leków przeciwdepresyjnych, takich jak milnacypran jest leczeniem objawowym. Jak w przypadku innych leków przeciwdepresyjnych, skuteczność terapii milnacypranem staje się widoczna z pewnym opóźnieniem, które wynosi od 1 do 3 tygodni.

Leczenie epizodu depresyjnego powinno trwać kilka miesięcy (zwykle około 6 miesięcy), aby zapobiec nawrotom objawów.

Odstawianie milnacypranu powinno odbywać się stopniowo.

### Leczenie skojarzone z innymi lekami psychotropowymi

Na początku leczenia, aby zapobiec nasileniu objawów lęku, wskazane może być zastosowanie dodatkowo leków uspokajających lub przeciwlękowych.

Leki te mogą nie być skuteczne w zapobieganiu próbom samobójczym pacjentów.

## **4.3 Przeciwwskazania**

Produktu Ixel 25 i Ixel 50 nie wolno stosować w następujących przypadkach:

- nadwrażliwości na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1;
- jednocześnie z nieodwracalnymi inhibitorami MAO (patrz punkt 4.5);
- w okresie karmienia piersią;
- niekontrolowanego nadciśnienia tętniczego, ciężkiej lub niestabilnej choroby wieńcowej, ponieważ mogą one ulec pogorszeniu w następstwie wzrostu ciśnienia tętniczego lub częstości akcji serca.

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

### Samobójstwo/myśli samobójcze lub pogorszenie stanu klinicznego

Depresja jest związana ze zwiększonym ryzykiem myśli samobójczych, samookaleczenia oraz samobójstwa. Ryzyko to utrzymuje się do czasu uzyskania pełnej remisji. Postęp w leczeniu może nie nastąpić w ciągu kilku pierwszych tygodni lub dłużej, dlatego 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 czasie 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.

### Dzieci i młodzież

Ixel 25 lub Ixel 50 nie powinien być stosowany w leczeniu dzieci i młodzieży poniżej 18 roku życia. W toku prób klinicznych zachowania samobójcze (próby samobójcze oraz myśli samobójcze) oraz wrogość (szczególnie agresja, 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, pacjent powinien być uważnie obserwowany pod kątem wystąpienia objawów samobójczych. Ponadto, brak

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

#### Zespół serotoninowy

Tak samo jak w przypadku innych leków serotoninergicznych, leczenie milnacypranem może prowadzić do wystąpienia potencjalnie zagrażającego życiu zespołu serotoninowego, zwłaszcza gdy milnacypran jest stosowany jednocześnie z innymi lekami, które mogą oddziaływać na serotoninergiczny układ neuroprzebieżnikowy (takimi jak nieodwracalne inhibitory MAO (iproniazyd), selektywne inhibitory MAO-A (linezolid, moklobemid, błękit metylenowy), ziele dziurawca (*Hypericum perforatum*), petydyna, tramadol, większość leków przeciwdepresyjnych (patrz punkty 4.3 i 4.5)).

Objawy zespołu serotoninowego mogą obejmować:

- objawy żołądkowo-jelitowe (biegunka),
- zmiany stanu psychicznego i zachowania (pobudzenie, dezorientacja, hipomania),
- zaburzenia układu motorycznego (drżenie, sztywność mięśni, mioklonie, hiperrefleksja i ataksja),
- objawy ze strony autonomicznego układu nerwowego (wahania ciśnienia tętniczego, tachykardia, dreszcze, hipertermia, możliwa śpiączka).

Nie zaleca się jednoczesnego stosowania milnacypranu z alfa- i beta-sympatykomimetykami (podawanymi domięśniowo i dożylnie) ani z selektywnymi inhibitorami MAO-A (takimi jak linezolid, moklobemid i błękit metylenowy).

#### Środki ostrożności dotyczące stosowania

W początkowym okresie leczenia pacjenci z bezsennością lub nerwowością mogą wymagać leczenia dodatkowego, łagodzącego te objawy.

W razie zmiany fazy z depresyjnej na maniakalną, milnacypran należy odstawić i zastosować leki przeciwpsychotyczne o działaniu sedatywnym.

Należy przerwać stosowanie produktu Ixel u pacjentów, u których pojawi się żółtaczkę lub inne oznaki zaburzeń czynności wątroby. Nie należy ponawiać stosowania produktu Ixel, jeśli niemożliwe jest ustalenie innej przyczyny tych zaburzeń.

Mimo, iż nie ma dowodów na istnienie interakcji milnacypranu z alkoholem, podobnie jak w przypadku innych leków psychotropowych, zaleca się unikanie spożywania alkoholu w trakcie leczenia.

Układowa ekspozycja na milnacypran była zwiększona o 20%, gdy był on stosowany razem z lewopromazyną u zdrowych ochotników. Dalszego zwiększenia ekspozycji można oczekiwać u chorych w podeszłym wieku lub z niewydolnością nerek, gdy leki te są razem stosowane.

Milnacypran należy ostrożnie stosować:

- *u chorych z niewydolnością nerek:*  
Może być konieczne zmniejszenie dawki leku ze względu na wydłużenie okresu półtrwania w fazie eliminacji (patrz punkt 4.2);
- *u chorych z zaburzeniami oddawania moczu w wywiadzie, zwłaszcza u pacjentów z przerostem gruczołu krokowego i innymi zaburzeniami układu moczowo-płciowego.*  
Produkt leczniczy wykazuje działanie noradrenergiczne i w związku z tym konieczne jest monitorowanie czynności oddawania moczu;
- *u chorych z nadciśnieniem tętniczym lub chorobami serca:*  
Na początku terapii, po zmianie dawki oraz w trakcie leczenia milnacypranem należy monitorować ciśnienie krwi oraz akcję serca u wszystkich pacjentów. Pacjentów z rozpoznanymi zaburzeniami serca i naczyń należy poddać ścisłej kontroli. W przypadku utrzymującego się podwyższonego

ciśnienia tętniczego lub podwyższonej częstości akcji serca, należy rozważyć przerwanie leczenia milnacypranem, jeśli jest to uzasadnione klinicznie.

- u chorych z wysokim ciśnieniem śródgałkowym lub ryzykiem jaskry z wąskim kątem przesączenia.
- u chorych z padaczką lub padaczką w wywiadzie: milnacypran powinien być stosowany bardzo ostrożnie, a u pacjentów, u których wystąpią napady padaczkowe należy przerwać terapię.

Występowały przypadki hiponatremii u osób przyjmujących leki z grupy inhibitorów wychwyty zwrotnego serotoniny, prawdopodobnie spowodowane zespołem niewłaściwego wydzielania hormonu antydiuretycznego. W związku z tym, należy zachować szczególną ostrożność u osób w podeszłym wieku, pacjentów przyjmujących leki moczopędne lub inne leki wywołujące hiponatremię, a także u pacjentów z marskością wątroby lub niedożywionych.

Zgłaszano przypadki krwawienia (czasami poważnego) w czasie terapii lekami z grupy inhibitorów wychwyty zwrotnego serotoniny. U pacjentów równocześnie leczonych za pomocą doustnych leków przeciwzakrzepowych, leków mających wpływ na czynność płytek krwi (np. niesteroidowe leki przeciwzapalne, kwas acetylosalicylowy lub inne leki mogące zwiększać ryzyko krwawienia), należy zachować szczególną ostrożność. Należy również zachować ostrożność u pacjentów z uprzednio stwierdzonymi krwawieniami.

Nie ustalono bezpieczeństwa ani skuteczności stosowania milnacypranu w dawce powyżej 100 mg na dobę w leczeniu epizodów dużej depresji u dorosłych. U pacjentów, którzy nie odnoszą korzyści klinicznej z dawki 100 mg na dobę, należy przerwać stosowanie produktu Ixel.

#### Przerwanie stosowania leku

Ryzyko wystąpienia objawów odstawienia po przerwaniu stosowania selektywnych inhibitorów zwrotnego wychwyty serotoniny (SSRI) i selektywnych inhibitorów zwrotnego wychwyty serotoniny i noradrenaliny (SNRI), może zależeć od kilku czynników, w tym od długości terapii i zastosowanej dawki oraz tempa zmniejszania dawki.

Zasadniczo, objawy mają nasilenie od łagodnego do umiarkowanego, jednak u niektórych pacjentów mogą one mieć ciężki przebieg. Zazwyczaj występują w ciągu kilku pierwszych dni po przerwaniu stosowania leku, jednak tego rodzaju objawy były zgłaszane bardzo rzadko w przypadku pacjentów, którzy nieumyślnie pominęli dawkę leku. Na ogół objawy te ustępują samoczynnie w ciągu dwóch tygodni, choć u niektórych osób ten okres może się wydłużyć (do 2-3 miesięcy lub dłużej).

W związku z tym zaleca się stopniowe zmniejszanie dawki milnacypranu przed jego całkowitym odstawieniem. Niewskazane jest nagłe przerywanie leczenia po długim okresie stosowania produktu (patrz punkty 4.2 i 4.8).

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

Badania dotyczące interakcji prowadzono wyłącznie u osób dorosłych.

### \*Zespół serotoninowy

Tak samo jak w przypadku innych leków serotonergicznych, leczenie milnacypranem może prowadzić do wystąpienia potencjalnie zagrażającego życiu zespołu serotoninowego, zwłaszcza gdy milnacypran jest stosowany jednocześnie z innymi lekami, które mogą oddziaływać na serotonergiczny układ neuroprzebieżnikowy (takimi jak nieodwracalne inhibitory MAO (iproniazyd), selektywne inhibitory MAO-A (linezolid, moklobemid, błękit metylenowy), ziele dziurawca (*Hypericum perforatum*), petydyna, tramadol, większość leków przeciwdepresyjnych (patrz punkty 4.3 i 4.5)).

Objawy zespołu serotoninowego mogą obejmować:

- objawy żołądkowo-jelitowe (biegunka),
- zmiany stanu psychicznego i zachowania (pobudzenie, dezorientacja, hipomania),

- zaburzenia układu motorycznego (drżenie, sztywność mięśni, mioklonie, hiperrefleksja i ataksja),
- objawy ze strony autonomicznego układu nerwowego (wahania ciśnienia tętniczego, tachykardia, dreszcze, hipertermia, możliwa śpiączka).

Nie zaleca się jednoczesnego stosowania milnacypranu z alfa i beta-sympatykomimetykami (podawanymi domięśniowo i dożylnie) oraz z selektywnymi inhibitorami MAO-A (takie jak linezolid, moklobemid i błękit metylenowy).

**Przeciwwskazane jednoczesne stosowanie z:**

- z *nieodwracalnymi inhibitorami MAO (iproniazyd).*

Ryzyko zespołu serotoninowego\* (patrz powyżej).

Między zakończeniem podawania inhibitorów MAO, a rozpoczęciem leczenia milnacypranem, należy zachować dwutygodniową przerwę. Między zakończeniem terapii milnacypranem, a rozpoczęciem podawania inhibitorów MAO przerwa w leczeniu powinna trwać co najmniej tydzień.

**Nie zaleca się jednoczesnego stosowania z:**

- *alfa- i beta-sympatykomimetykami (podawanymi domięśniowo i dożylnie)*

Ze względu na możliwy nagły wzrost ciśnienia tętniczego z możliwością wystąpienia arytmii (zahamowanie wychwytu sympatykomimetyków przez włókna nerwowe układu współczulnego).

- *selektywnymi inhibitorami MAO-A (linezolid, moklobemid, błękit metylenowy, toloksaton)*

Ryzyko wystąpienia zespołu serotoninowego\* (patrz wyżej).

Jeżeli nie można uniknąć tego skojarzenia, należy bardzo dokładnie monitorować pacjenta.

Terapię należy rozpoczynać najmniejszą rekomendowaną dawką.

**Skojarzenia z innymi produktami leczniczymi wymagające ostrożności:**

- *z adrenaliną (podawaną doustnie lub podskórnie)*

Poważne zaburzenia rytmu komorowego w związku ze wzrostem pobudzenia serca.

Należy wówczas zmniejszyć dawkę leków. U osób dorosłych można podać poniżej 0,1 mg epinefryny w ciągu 10 minut lub 0,3 mg w ciągu godziny.

- *z doustnymi lekami przeciwzakrzepowymi, które wpływają na czynność płytek krwi, np. niesteroidowe leki przeciwzapalne i kwas acetylosalicylowy lub inne leki, które mogą zwiększać ryzyko wystąpienia krwawienia.*

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

Ciąża

Brak wystarczających danych dotyczących stosowania milnacypranu u kobiet w ciąży.

Badania na zwierzętach nie wykazały bezpośredniego ani pośredniego szkodliwego wpływu, dotyczącego toksycznego działania na reprodukcję (patrz punkt 5.3).

Ryzyko wystąpienia objawów odstawienia lub toksyczności serotoninowej obserwowano u noworodków, które w okresie życia płodowego były narażone na działanie inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny. Objawy te to: przyspieszony oddech, trudności z karmieniem, drżenie, wzmożone lub obniżone napięcie mięśni, zaburzenia snu, nadpobudliwość lub rzadziej długotrwały płacz.

Wymienione objawy występowały w pierwszych dniach życia noworodka, były krótkotrwałe i nie miały poważnych konsekwencji.

Ze względów bezpieczeństwa nie zaleca się jednak stosowania milnacypranu podczas ciąży.

Karmienie piersią

Przeciwwskazane jest stosowanie produktu w okresie karmienia, ponieważ milnacypran w niewielkich ilościach przenika do mleka ludzkiego.

Płodność

Badania prowadzone na zwierzętach nie wykazują wpływu na płodność ani u samców, ani i u samic, aż do poziomu dawki produktu leczniczego, która nie wpływa na ich stan ogólny, tj. odpowiadającej 5-krotności narażenia występującego po maksymalnej dawce terapeutycznej u ludzi.

Jednakże, badania przed- i poporodowe u szczurów wykazały niekorzystny wpływ na matkę (obniżenie masy ciała/zmniejszone przyrosty masy ciała) oraz potomstwo (obniżenie masy ciała/zmniejszone przyrosty masy ciała oraz brak prawidłowego rozwoju i wzrostu) dla dawek milnacypranu większych lub równych 5 mg/kg mc. na dobę (patrz punkt 5.3).

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

W badaniach u zdrowych ochotników nie stwierdzono zmian funkcji poznawczych ani psychomotorycznych, istnieje jednak niewielkie prawdopodobieństwo, że milnacypran może spowodować zmniejszenie sprawności psychicznej i fizycznej niezbędnej do wykonywania niektórych potencjalnie niebezpiecznych czynności, takich jak obsługiwanie maszyn lub prowadzenie pojazdów.

#### 4.8 Działania niepożądane

Działania niepożądane, które obserwuje się głównie w czasie pierwszego tygodnia lub pierwszych dwóch tygodni stosowania milnacypranu, ustępują w trakcie leczenia wraz z poprawą stanu zdrowia chorego na depresję.

Poniższa tabela przedstawia działania niepożądane, u pacjentów z depresją, stwierdzone podczas trzynastu badań klinicznych, w tym 5 badań kontrolowanych placebo (obejmujących łącznie 3 059 pacjentów – 2 557 stosujących milnacypran i 502 - placebo).

Najczęstsze działania niepożądane stwierdzane w badaniach klinicznych występujące u pacjentów z depresją przyjmujących Ixel to: nudności i ból głowy.

#### Tabela z działaniami niepożądanymi

Częstość występowania:

Bardzo często ( $\geq 1/10$ ), często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), niezbyt często ( $\geq 1/1\ 000$  do  $< 1/100$ ), rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1\ 000$ ), bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ), częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Bardzo często $\geq 10\%$	Często $\geq 1\%$ do $10\%$	Niezbyt często $\geq 0,1\%$ do $1\%$	Rzadko $< 0,1\%$	Częstość nieznana
<b>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</b>				
				Wybroczyny <sup>(1)(3)</sup> – krwawienia do skóry lub błon śluzowych (1)(3)
<b>Zaburzenia układu immunologicznego</b>				
		Nadwrażliwość	Wstrząs anafilaktyczny	
<b>Zaburzenia endokrynologiczne</b>				
			Niewłaściwe wydzielanie hormonu antydiuretycznego	
<b>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</b>				
		Hiperlipidemia Zmniejszenie masy ciała		Hiponatremia <sup>(1)(3)</sup>
<b>Zaburzenia psychiczne</b>				

	Pobudzenie Lęk Depresja Zaburzenia jedzenia Zaburzenia snu Zachowania samobójcze	Napady paniki Splątanie Urojenia Halucynacje Mania Zmniejszenie libido Koszmary senne Myśli samobójcze	Derealizacja - zaburzenia myślenia, zaburzenia psychotyczne	Agresja
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>				
Bóle głowy	Migrena Drżenie Zawroty głowy Zaburzenia czucia Senność	Zaburzenia pamięci Akatyzyja Zaburzenia równowagi Zaburzenia smaku Omdlenia	Udar mózgu Dyskineza Parkinsonizm Drgawki	Zespół serotoninowy (1)(*) Drgawki (1)(2)
<b>Zaburzenia oka</b>				
		Zespół suchego oka Ból oka Rozszerzenie źrenicy Zaburzenia akomodacji Niewyraźne widzenie Zaburzenia widzenia		
<b>Zaburzenia ucha i błędnika</b>				
		Szумы uszne Zawroty głowy		
<b>Zaburzenia serca</b>				
	Tachykardia Palpitacje	Arytmia Blokada odnogi pęczki Hisa Skurcze dodatkowe Zawał mięśnia sercowego	Dławica piersiowa	
<b>Zaburzenia naczyniowe</b>				
	Uderzenia gorąca Nadciśnienie	Zespół Raynauda Niedociśnienie ortostatyczne		
<b>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</b>				
		Kaszel Duszność Suchość błony śluzowej nosa Choroby gardła		
<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>				
Nudności	Zaparcia Biegunka Bóle brzucha Niestrawność Wymioty Suchość jamy ustnej	Zapalenie jelit Zapalenie błony śluzowej żołądka Zaburzenia perystaltyki przewodu pokarmowego		

		Dyskomfort w jamie brzusznej Wzdęcia Wrzody żołądka Hemoroidy Zapalenie jamy ustnej		
<b>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</b>				
		Zwiększone stężenie enzymów wątrobowych	Zapalenie wątroby Uszkodzenie komórek wątroby	Cytolityczne zapalenie wątroby <sup>(1)</sup>
<b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>				
	Świąd Wysypka Nadmierne pocenie się	Pokrzywka Zapalenie skóry Dermatoza	Nadwrażliwość na światło	Zespół Stevensa-Johnsona
<b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</b>				
	Bóle mięśniowo-szkieletowe	Sztywność mięśni Bóle mięśni		
<b>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</b>				
	Trudności w oddawaniu moczu Częstomocz	Przebarwienie moczu Nietrzymanie moczu Zatrzymanie moczu		
<b>Zaburzenia układu rozrodczego i piersi</b>				
	Zaburzenia ejakulacji Zaburzenia erekcji Ból jąder	Brak miesiączki Obfite miesiączki Zaburzenia miesiączkowania Krwawienie maciczne Zaburzenia prostaty		
<b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>				
	Zmęczenie	Gorączka Ból w klatce piersiowej Dreszcze Złe samopoczucie		

- (1) Szacowana częstość występowania działań niepożądanych po wprowadzeniu produktu do obrotu; nieobserwowane w badaniach klinicznych kontrolowanych placebo
- (2) Występujące zwłaszcza u pacjentów z padaczką w wywiadzie
- (3) Patrz punkt 4.4

(\*) Zespół serotoninowy, zwłaszcza gdy milnacypran stosowany jest w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi (patrz punkt 4.5), charakteryzuje się występowaniem przynajmniej trzech objawów, w tym zmiany stanu psychicznego i zachowania (pobudzenie, splątanie, lęk, agitacja (pobudzenie psychoruchowe), majaczenie i niepokój), dysfunkcja ruchowa (drżenie, sztywność, drżenie mięśni, wzmożenie odruchów i ataksja), niedociśnienie lub nadciśnienie i objawy autonomiczne - pocenie się, gorączka, dreszcze oraz biegunka.

Przypadki zachowań samobójczych i myśli samobójczych odnotowano podczas stosowania produktu Ixel lub krótko po zakończeniu leczenia (patrz punkt 4.4).

#### Zespół odstawienia

Po przerwaniu leczenia milnacypranem zgłoszono kilka przypadków wystąpienia objawów odstawienia. Zazwyczaj, w przypadku SSRI i SNRI objawy mają nasilenie od łagodnego do umiarkowanego i ustępują samoczynnie, jednak u niektórych pacjentów mogą mieć ciężki przebieg i (lub) trwać dłużej. W związku z tym, gdy leczenie milnacypranem nie jest już konieczne, lek powinno się odstawiać stopniowo poprzez zmniejszanie dawki (patrz punkty 4.2 i 4.4).

#### **Inne działania niepożądane zgłaszane po wprowadzeniu leku do obrotu we wskazaniu do stosowania w leczeniu depresji (częstość nieznana)**

Były one związane z samą depresją i obejmowały objawy takie jak:

- Eliminacja zahamowania psychoruchowego z ryzykiem samobójstwa
- Zmiany nastroju z epizodami manii
- Ponowne występowanie urojeń u pacjentów psychotycznych
- Napadowe objawy lęku (związane ze stosowaniem leków psychostymulujących)

#### 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.: 22 49-21-301, fax: 22 49-21-309, e-mail: [ndl@urpl.gov.pl](mailto:ndl@urpl.gov.pl)  
Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

#### **4.9 Przedawkowanie**

Dotychczas zanotowano kilka przypadków przedawkowania milnacypranu.

Po dużych dawkach ryzyko przedawkowania zmniejszone jest przez działanie wymiotne leku. Po dawce 200 mg obserwowano następujące objawy (u ponad 10% osób): nudności, nadmierne pocenie się i zaparcia.

Po dawkach od 800 mg do 1 grama w przebiegu monoterapii milnacypranem obserwowano głównie wymioty, trudności w oddychaniu (okresy bezdechu) i tachykardię.

Po bardzo dużych dawkach leku (1,9 g do 2,8 g) w skojarzeniu z innymi lekami (szczególnie benzodiazepinami) dodatkowo występowały następujące objawy: senność, hiperkapnia oraz zaburzenia świadomości.

#### *Postępowanie po przedawkowaniu:*

Nie ma swoistego antidotum dla milnacypranu. Leczenie jest objawowe. Możliwie jak najszybciej po przyjęciu leku, należy wykonać płukanie żołądka i podać węgiel aktywowany. Przez co najmniej 24 godziny stan chorego powinien być monitorowany.

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

Grupa farmakoterapeutyczna: Inne leki przeciwdepresyjne, kod ATC: N06 AX17

### **5.1. Właściwości farmakodynamiczne**

Milnacypran jest inhibitorem wychwytu zwrotnego dwóch monoamin: serotoniny oraz noradrenaliny.

W przeciwieństwie do trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych milnacypran nie wykazuje powinowactwa do receptorów adrenergicznych  $\alpha_1$  ani receptorów histaminowych  $H_1$ . Badania powinowactwa do receptorów wskazują, że milnacypran nie ma znaczącego powinowactwa do receptorów cholinergicznyc (muskarynowych).

Ponadto milnacypran nie ma powinowactwa do receptorów dopaminowych  $D_1$  i  $D_2$ , a także receptorów benzodiazepinowych oraz opioidowych.

U ludzi:

- w przypadku podawania dawek terapeutycznych obserwowane stężenia leku w osoczu są zgodne z poziomami odpowiadającymi zahamowaniu o 50 do 90% wychwyty zwrotnego noradrenaliny i serotoniny.
- farmakologiczne oddziaływanie na przewód pokarmowy i układ moczowo-płciowy, wydaje się związane z hamowaniem wychwyty zwrotnego noradrenaliny i wywieraniem w ten sposób antagonistycznego wpływu na układ acetylocholinowy (pośredni efekt antycholinergiczny).
- milnacypran nie wywołuje istotnych klinicznie zmian repolaryzacji mięśnia sercowego, ani też nie wpływa na przewodnictwo w mięśniu sercowym.
- milnacypran nie ma wpływu na funkcje poznawcze i ma niewielkie działanie sedatywne.
- w trakcie leczenia milnacypranem zaburzenia snu zmniejszają się. Skróceniu ulega okres zasypiania, wydłuża się czas latencji REM, zmniejsza się liczba przebudzeń w ciągu nocy, całkowita długość snu się wydłuża.

Skuteczność milnacypranu porównana z lekami selektywnie hamującymi wychwyt zwrotny serotoniny i trójpierścieniowymi lekami przeciwdepresyjnymi okazała się mniejsza niż klomipraminy.

## 5.2. Właściwości farmakokinetyczne

### Wchłanianie

Milnacypran wchłania się dobrze po podaniu doustnym.

Biodostępność wynosi około 85%.

Spożywane pokarmy nie wywierają wpływu na milnacypran.

Maksymalne stężenie w osoczu ( $C_{max}$ ) występuje po około dwóch godzinach ( $T_{max}$ ) po podaniu doustnym.

Stężenie to wynosi około 120 ng/ml po podaniu pojedynczej dawki 50 mg leku.

Stężenia milnacypranu w osoczu są zależne od dawki w zakresie dawek do 200 mg.

W trakcie podawania wielokrotnego, stężenie leku w stanie stacjonarnym osiągnane jest po 2-3 dniach i jest ono o 70-100% większe niż po pojedynczej dawce ( $C_{max}$ : 216 ng/ml).

Zróznicowanie międzypersoniczne jest w tym zakresie niewielkie.

### Dystrybucja

Lek w niewielkim stopniu wiąże się z białkami (13%).

Objętość dystrybucji milnacypranu wynosi około 5 l/kg, a całkowity klirens wynosi około 40 l/godzinę. Klirens nerkowy i pozanerkowy są równe.

### Metabolizm

Milnacypran jest metabolizowany głównie poprzez sprzężanie z kwasem glukuronowym.

Znaleziono, w bardzo małych stężeniach, aktywne metabolity, które nie mają znaczenia klinicznego.

### Eliminacja

Okres półtrwania w fazie eliminacji z osocza wynosi około 8 godzin.

Wydalanie leku odbywa się głównie przez nerki (90% podanej dawki), drogą wydalania kanalikowego w niezmięnionej postaci.

W przypadkach podawania wielokrotnego, całkowita eliminacja leku z organizmu następuje po 2 do 3 dniach od zakończenia terapii.

## Pacjenci wysokiego ryzyka

### Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

Zaburzenia czynności wątroby nie powodują istotnych zmian parametrów farmakokinetycznych milnacypranu.

### Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

W przypadku zaburzeń czynności nerek milnacypran wydalany jest wolniej, proporcjonalnie do stopnia zaburzenia ich czynności (patrz punkt 4.2).

### Pacjenci w wieku powyżej 65 lat

U osób w podeszłym wieku parametry farmakokinetyczne milnacypranu nie ulegają istotnym zmianom. W tej grupie wiekowej należy jednak wziąć pod uwagę fizjologiczne osłabienie czynności nerek (patrz punkt 4.2).

## **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

Toksyczność pojedynczej doustnej dawki milnacypranu określono metodą LD<sub>50</sub>, na poziomie od 200 do 280 mg/kg w zależności od gatunku, szczepu i płci.

Badania na zwierzętach pokazują, że powtarzane codzienne doustne przyjmowanie milnacypranu trwające do 52 tygodni jest dobrze tolerowane.

W kontekście działania toksycznego, wątroba jest określana jako narząd docelowy, szczególnie u płci męskiej, zmiany zasadniczo są bardziej natury fizjologicznej i (lub) adaptacyjnej, niż wskazujące na swoiste toksyczne działanie na wątrobę. Odwracalność zmian nie jest jednoznacznie związana z płcią ani gatunkiem zwierzęcia.

Milnacypran nie działa mutagennie ani kancerogennie.

Dane dostarczone z większości badań dotyczących toksyczności uogólnionej i reprodukcyjnej nie wskazują na wpływ milnacypranu na płodność ani u płci męskiej, ani u żeńskiej, jeśli nie doszło do zaburzeń ogólnego stanu organizmu.

Dane eksperymentalne nie wykazują potencjalnego działania teratogennego ani fetotoksycznego milnacypranu.

Podawanie milnacypranu szczurom w ostatnim, trzecim trymestrze ciąży oraz w okresie laktacji, wywołuje objawy toksycznego działania u matek, takie jak: mniejsza masa ciała, nietypowe zachowanie dotyczące opieki nad potomstwem, niedorozwój sutków, a także wpływa na żywotność, wzrost oraz rozwój młodych. Parametry reprodukcyjne młodych osobników (zaburzenia płodności u samic) są zmienione w przypadku stosowania dawek powodujących niższy przyrost masy ciała. Działania te obserwowane są po dawkach milnacypranu większych lub równych 5 mg/kg mc. na dobę. Nie ustalono marginesu bezpieczeństwa ekspozycji u człowieka w przed- i poporodowych badaniach rozwojowych.

Po podaniu milnacypranu zaobserwowano przenikanie milnacypranu i (lub) jego metabolitów do mleka karmiących szczurów.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Wapnia wodorofosforan dwuwodny  
Karmeloza wapniowa

Powidon K30  
Krzemionka koloidalna bezwodna  
Magnezu stearynian  
Talk

Otoczka:

Tytanu dwutlenek (E171)  
Żelaza tlenek żółty (E172)  
Żelaza tlenek czerwony (E172)  
Żelatyna

## **6.2. Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

## **6.3. Okres ważności**

3 lata

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

Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C.

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

Opakowania po 14, 28, 56 i 112 kapsułek w blistrach (14 kapsułek w blistrze z Aluminium/PVC).

Blistry pakowane są w tekturowe pudełka.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Nie dotyczy

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

Pierre Fabre Medicament  
45, Place Abel Gance  
92100 Boulogne  
Francja

## **8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

IXEL 25 pozwolenie nr 4984

IXEL 50 pozwolenie nr 4985

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 01 czerwca 2000 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 03 września 2014 r.

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