

# RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

## 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Ixel, 25 mg kõvakapslid

Ixel, 50 mg kõvakapslid

## 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks kapsel sisaldab 25 mg või 50 mg milnatsipraanvesinikkloriidi, mis vastab 21,77 mg või 43,55 mg milnatsipraanile.

INN. *Milnacipranum*

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

## 3. RAVIMVORM

Kõvakapsel.

Ixel 25 mg kapsel: kaas ja keha on roosad, sissepressitud kirjaga „Ixel 25“.

Ixel 50 mg kapsel: roosa kaas ja roostevärvi keha, sissepressitud kirjaga „Ixel 50“.

## 4. KLIINILISED ANDMED

### 4.1 Näidustused

Depressiooni ravi täiskasvanutel.

### 4.2 Annustamine ja manustamisviis

#### Annustamine ja manustamisviis

Soovitav annus on 100 mg ööpäevas jaotatuna kaheks 50 mg annuseks: 1 kapsel hommikul ja õhtul, eelistatult koos söögiga.

Sel juhul kasutage 50 mg kapsleid.

Eakatel ei ole annuse kohandamine vajalik, kuni neerufunktsioon on normaalne (vt lõik 5.2).

Neerupuudulikkusega patsientidel on vajalik annust kohandada.

Soovitav on vähendada annust 50 mg või 25 mg-ni sõltuvalt neerufunktsiooni muutuste astmest (vt lõik 5.2).

Sel juhul kasutage 25 mg kapsleid.

Soovitav annustamisskeem on järgmine:

Kreatiiniini kliirens (Krkl) (ml/min)	Annustamine/24 h
Krkl $\geq$ 60	50 mg x 2
60 > Krkl $\geq$ 30	25 mg x 2
30 > Krkl $\geq$ 10	25 mg

#### Ravi kestus

Antidepressantravi on sümptomaatiline.

Nagu kõigi antidepressantide puhul, ilmneb milnatsipraani ravitoime alles teatud viivitusega, mis võib varieeruda 1 kuni 3 nädalani.

Ühe depressiivse episoodi ravi peaks kestma mitu kuud (tavaliselt ligikaudu 6 kuud), et ära hoida retsidiive.

Milnatsipraanravi tuleb lõpetada järk-järgult.

#### Samaaegne psühhotroopne ravi

Ärevuse sümptomite tekke või halvenemise ära hoidmiseks ravi algul võib olla kasulik, kui samaaegselt kirjutatakse välja sedatiivseid või anksiolüütilisi ravimeid.

Kuid anksiolüütikum ei kaitse patsienti tingimata suitsiidikatsete eest.

### **4.3 Vastunäidustused**

Seda ravimit ei tohi kunagi kasutada järgmistel juhtudel:

- teadaolev ülitundlikkus milnatsipraani suhtes;
- samaaegne mitteselektiivsete MAO-inhibiitorite, B-selektiivsete MAO-inhibiitorite, digitaalsete preparaatide ja 5-HT<sub>1D</sub> agonistide (sumatriptaan) kasutamine (vt lõik 4.5);
- imetamine.
- ravile allumatu hüpertensioon, raske või ebastabiilne koronaartõbi (need seisundid võivad vererõhu või pulsisageduse tõustes komplitseeruda).

Järgmistel juhtudel on milnatsipraani kasutamine üldjuhul keelatud:

- koos epinefriini ja norepinefriiniga parenteraalsel manustamisel, klonidiini ja selle sarnaste ühendite ja A-selektiivsete MAO-inhibiitoritega (vt lõigud 4.4 ja 4.5);
- eesnäärme hüpertrofia ja teised urogenitaalsed häired.

### **4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel**

#### Suitsiid/suitsiidimõtted või kliiniline halvenemine

Depressioon on seotud suitsiidimõtete, enesevigastamise ja suitsiidi (suitsiidiga seotud juhtumite) suurenenud riskiga. See risk püsib kuni olulise remissiooni saabumiseni. Kuna paranemist ei pruugi ilmnedagi mõne või enama esimese ravinädala jooksul, tuleb patsiente hoolikalt jälgida kuni sellise paranemise ilmnemiseni. Üldine kliiniline kogemus näitab, et paranemise algstaadiumides võib suitsiidirisk suurenedagi.

Patsientidel, kellel on esinenud suitsiidiga seotud juhte või kellel esineb olulisel määral suitsiidimõtteid enne ravi alustamist, on teadaolevalt suurem risk suitsiidimõteteks või -katseteks ning neid tuleb ravi ajal hoolikalt jälgida. Antidepressante saavate psühhiaatriliste häiretega täiskasvanute hulgas läbiviidud platseebo-kontrollitud kliiniliste uuringute meta-analüüs näitas, et võrreldes platseeboga on antidepressante saavatel alla 25-aastastel patsientidel suitsidaalse käitumise risk suurenenud.

Ravikuuriga peaks kaasnema patsientide, iseäranis kõrge riskiga patsientide põhjalik järelvalve, seda eriti ravi alguses ja annuse muutmiste järel. Patsiente (ja nende hooldajaid) tuleb teavitada vajadusest jälgida tervislikku seisundit iga võimaliku kliinilise halvenemise, suitsiidimõtete või suitsidaalse käitumise ja ebatavaliste muutuste suhtes käitumises ning pöörduda selliste sümptomite tekkel otsekohe arsti poole.

#### Kasutamine lastel ja 18-aastastel noorukitel

Milnatsipraani ei tohi kasutada laste ja alla 18-aastaste noorukite ravis. Kliinilistes katsetes esines antidepressantidega ravitud lastel ja noorukitel platseebogrupiga võrreldes rohkem suitsiidikäitumist (enesetapukatseid ja suitsiidimõtteid) ja vaenulikkust (peamiselt vägivaldsust, vastanduvat käitumist ja viha). Kui kliiniline seisund siiski nõuab ravi alustamist, tuleb patsienti suitsidaalse käitumise sümptomite tekke osas hoolikalt jälgida. Lisaks ei ole küllaldaselt ohutusosalast teavet ravimi kasutamise pikaajalise mõju kohta laste ja noorukite kasvamisele, küpsemisele ja kognitiivsele ning käitumuslikule arengule.

#### Ettevaatusabinõud kasutamisel

Unetuse või närvilisuse all kannatavad haiged võivad ajutiselt ravi alguses vajada sümptomaatilist ravi.

Kui patsiendil tekivad ravi käigus väljendunud mania sümptomid, tuleb ravi milnatsipraaniga katkestada ja enamikul juhtudel tuleb määrata sedatiivne antipsühhootiline ravi.

Ehkki ei ole tõendeid milnatsipraani koostoimest alkoholiga, on ravi ajal soovitatav hoiduda alkoholi tarbimisest, samuti kui kõigi psühhotroopsete ravimite puhul.

Tervetel vabatahtlikel suurenes milnatsipraani süsteemne ekspositsioon organismis 20%, kui seda manustati koos levomepromasiiniga. Veel suurem võib olla mõju ravimite kombineerimisel neerukahjustusega haigetel või eakatel.

Milnatsipraani tuleb välja kirjutada ettevaatusega järgmistel juhtudel:

- *neerupuudulikkusega haiged:*  
annust on võib-olla vaja vähendada eliminatsiooni poolväärtusaja pikenemise tõttu (vt lõik 4.2).
- *patsientidel, kellel on anamneesis urineerimisraskused, eriti prostata hüpertroofia ja teiste urogenitaalhaigustega patsiendid.* Kuna milnatsipraani toimemehhanismi üks osa on noradrenergiline toime, siis on vajalik jälgida patsiente urineerimishäirete tekkimise suhtes.
- *hüpertensiooni või südamehaigusega patsiendid:*  
ravi alustamisel, annuse suurendamisel ja perioodiliselt milnatsipraan-ravi ajal on kõikidel patsientidel soovitatav jälgida vererõhku ja südamelöögi sagedust; eriti hoolikat jälgimist vajavad teadaoleva kardiovaskulaarse riskiga patsiendid.
- *kitsanurga glaukoomiga patsiendid;*
- *epilepsiaga patsiendid või epilepsia anamneesis:* milnatsipraani tuleb kasutada ettevaatusega ja krampide tekke korral lõpetada ravi.

Patsientidel, kes on saanud ravi serotoniini tagasihaarde inhibiitoritega, on esinenud hüponatreemia juhte; võimalik, et selle põhjuseks on antidiureetilise hormooni ebaadekvaatse nõristuse sündroom. Eakatel, diureetikume kasutavatel või muud teadaolevalt hüponatreemiat põhjustavat ravi saavatel patsientidel ja maksatsirroosi või alatoitumisega patsientidel tuleb rakendada ettevaatust.

Seoses serotoniini tagasihaarde inhibiitorite kasutamisega on teatatud verejooksu juhtudest, mis mõnikord olid tõsised. Patsientide puhul, kes saavad samaaegset ravi suukaudsete antikoagulantidega (ravimid, mis mõjutavad vereliistakute funktsiooni, nt MSPVA-d ja aspiriin) või teiste ravimitega, mis võivad suurendada verejooksu riski, tuleb rakendada ettevaatust. Samuti on nõutav ettevaatus, kui patsiendil on varem esinenud veritsushäireid.

#### **4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed**

##### **VASTUNÄIDUSTATUD KOMBINATSIOONID**

###### ***Koos mitteselektiivsete MAO inhibiitoritega (iproniasiid)***

Serotoninergilise sündroomi\* risk (vt allpool).

MAO inhibiitoritega ravi lõpetamise ja milnatsipraaniga ravi alustamise vahel peab olema kahenädalane intervall ning milnatsipraanravi lõpetamise ja MAO inhibiitoritega ravi alustamise vahel peab olema vähemalt ühenädalane intervall.

###### ***\* Serotoninergiline sündroom:***

Mõnedel juhtudel võib ravimite üleannustamisel või teatud ravimite (liitium) kasutamisel tekkida serotoninergiline sündroom, mille korral on nõutav otsekohe lõpetada ravi milnatsipraaniga. Serotoninergilist sündroomi iseloomustab samaaegselt või järk-järgult (vahel järsku) tekkiv sümptomite kompleks, mille tõttu võib haige vajada statsionaarset ravi ja mis

võib isegi põhjustada surma.

Võivad esineda järgmised sümptomid:

- psühhiaatrilised (agitatsioon, segasus, hüpomania, võimalik kooma),
- motoorsed (müokloonus, treemor, hüperrefleksia, rigiidsus, hüperaktiivsus),
- vegetatiivsed (hüpo- või hüpertensioon, tahhükardia, külmavärinad, hüpertermia, higistamine),
- gastrointestinaalsed (kõhulahtisus).

Range kinnipidamine määratud annusest on oluline faktor serotoninergilise sündroomi ärahoidmisel.

- **Koos B-selektiivsete MAO inhibiitoritega (selegiliin)**

Risk paroksüsmaalse hüpertensiooni tekkeks.

B-selektiivse MAO inhibiitoriga ravi lõpetamise ja milnatsipraaniga ravi alustamise vahel peab olema kahepäevane intervall. Vähemalt ühepäevane intervall peab olema milnatsipraaniga ravi lõpetamise ja B-selektiivse MAO inhibiitoriga ravi alustamise vahel.

- **Koos 5-HT1D-agonistidega (sumatriptaan jt)**

Samasuunaline toime selektiivsete serotoniini tagasihaarde inhibiitoritega.

Hüpertensiooni, koronaararterite vasokonstriksiooni risk summeeruva serotoninergilise toime tõttu. Pärast ravi lõpetamist milnatsipraaniga tuleb oodata üks nädal enne ravi alustamist 5-HT1D-agonistidega.

- **Koos digitaalse preparaadidega (digoksiin jt)**

Hemodünaamilise toime võimendumise oht, eriti parenteraalsel manustamisel.

### MITTESOOVITAVAD KOMBINATSIOONID

- **Koos epinefriini, norepinefriiniga (alfa- ja beetasümpatomimeetikumid)**

Süsteemse toime tõttu parenteraalsel manustamisel.

Paroksüsmaalne hüpertensioon koos võimaliku arütmia (pärstakse epinefriini või norepinefriini sisenemine sümpaatilisse närvikiudu).

- **Koos klondiini ja selle sarnaste ühenditega (teatatud on koostoimetest desipramiini ja imipramiiniga)**

Klonidiini antihüpertensiivse toime inhibeerimine (antagonism adrenergiliste retseptorite suhtes).

- **Koos A-selektiivsete MAO inhibiitoritega (moklobemiid, toloksatsoon)**

Risk serotoninergilise sündroomi tekkeks\* (vt eespool).

Juhul, kui sellist kombinatsiooni ei ole võimalik vältida, tuleb patsienti väga hoolikalt jälgida. Sellise kombinatsiooni puhul tuleb ravi alustada väikseima soovitatava annusega.

### ETTEVAATUST NÕUDVAD KOMBINATSIOONID

- **Koos epinefriini, norepinefriiniga (alfa- ja beetasümpatomimeetikumid)**

Kui tahetakse saavutada hemostaatilist toimet subkutaanse või gingivaalse injektsiooniga:

Paroksüsmaalne hüpertensioon koos võimaliku arütmia (epinefriini või norepinefriini sümpaatilise närvikiusse sisenemise pärssimine).

Vähendada annust, näiteks täiskasvanutel vähem kui 0,1 mg epinefriini 10 minuti jooksul või 0,3 mg tunnis.

- **Koos liitiumiga**

Risk *serotoninergilise sündroomi*\* tekkeks (vt eespool).

Rakendada patsiendi regulaarne kliiniline jälgimine.

#### 4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Milnatsipraani kasutamise kohta rasedatel naistel puuduvad adekvaatsed andmed. Loomkatsed ei näita otsest või kaudset kahjulikku toimet rasedusele, embrüo/loote arengule, sünnitusele või postnataalsele arengule (vt lõik 5.3).

Serotoniini tagasihaarde inhibiitoritega kokkupuutumisel raseduse ajal on teatatud neonataalsest riskist, mis võib olla seotud kas ärajätusündroomi või serotoniinintoksikatsiooniga: tahhüpnöe, toitmisraskused, treemor, hüper- või hüpotoonus, unehäired, ülrierutuvus või veel harvem pikaajaline nutt. Kõik need nähud avalduvad esimestel elupäevadel ja on üldjuhul lühiajalised ja kerged.

Sellest tulenevalt on ettevaatusabinõuna eelistatav milnatsipraani raseduse ajal mitte manustada.

Kuna milnatsipraan eritub väikestes kogustes rinnapiima, on rinnaga toitmine vastunäidustatud.

#### 4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Ehkki tervetel vabatahtlikel ei täheldatud mingeid kognitiivse ja psühhomotoorse funktsiooni muutusi, võib see ravim vähendada vaimseid ja füüsilisi võimeid, mis on vajalikud teatud ohtlike ülesannete lahendamisel, nagu autojuhtimine või masinate käsitsemine.

#### 4.8 Kõrvaltoimed

Allolevas tabelis esitatakse kõrvaltoimed, mille puhul põhjuslikku seost ei ole välistatud, ning mida täheldati 13-s depressiivsete patsientidega läbi viidud kliinilises uuringus, sh 5 platseeboga kontrollitud kliinilist uuringut (mis sisaldavad kokku 3059 patsienti - 2557 milnatsipraaniga ja 502 platseeboga).

Kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimed depressiivsetel patsientidel, keda kliinilistes uuringutes raviti IXEL'iga, olid iiveldus ja peavalu.

Kõrvaltoimete tabelkokkuvõte

Esinemissagedused:

Väga sage ( $\geq 1/10$ ), sage ( $\geq 1/100$  kuni  $< 1/10$ ), aeg-ajalt ( $\geq 1/1000$  kuni  $< 1/100$ ), harv ( $\geq 1/10000$  kuni  $< 1/1000$ ), väga harv ( $< 1/10000$ ), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete järgi).

Ükski kõrvaltoime ei kvalifitseeru sagedusena „väga harv“, mistõttu seda tulpa tabelis ei ole.

Väga sage $\geq 10\%$	Sage $\geq 1\%$ kuni 10%	Aeg-ajalt $\geq 0,1\%$ kuni 1%	Harv $< 0,1\%$	Teadmata
<b>Vere ja lümfisüsteemi häired</b>				
				Ekhümoos <sup>(1)(3)</sup> Naha või limaskestade veritsus <sup>(1)(3)</sup>
<b>Immuunsüsteemi häired</b>				
		Ülitundlikkus	Anafülaktiline šokk	
<b>Endokriinsüsteemi häired</b>				
			Antidiureetilise hormooni liignõristuse sündroom	

Väga sage ≥10%	Sage ≥1% kuni 10%	Aeg-ajalt ≥0,1% kuni 1%	Harv < 0,1%	Teadmata
<b>Ainevahetus- ja toitumishäired</b>				
		Hüperlipideemia Kehakaalu langus		Hüponatreemia <sup>(1)</sup> (3)
<b>Pühhaatrilised häired</b>				
	Agiteeritus Ärevus Depressioon Söömishäired  Unehäired Suitsidaalne käitumine	Paanikahood  Segasus Meelepetted Hallutsinatsioonid Mania Libiido langus  Luupainajad Suitsidaalsed mõtted	Derealisatsioon Ebatavalised mõtted Pühhootilised häired	
<b>Närvisüsteemi häired</b>				
Peavalu	Migreen  Treemor  Pearinglus Düsesteesia Unisus	Mälu häired  Akatiisia  Tasakaalu häired Düsgeusia Sünkoop	Tserebrovaskulaarsed juhud Düskineesia Parkinsonism Tõmbused	Serotoniini sündroom <sup>(1)(*)</sup> Krambid <sup>(1)(2)</sup>
<b>Silma kahjustused</b>				
		Kuivad silmad Silmavalu Müdüriaas Akomodatsioonihäired Ähmane nägemine Nägemishäired		
<b>Kõrva ja labürindi kahjustused</b>				
		Tinnitus Vertiigo		
<b>Südame häired</b>				
	Tahhükardia  Palpitatsioonid	Arütmiaid Hisi sääre kimbu blokaad Ekstrasüstolid Müokardi infarkt	Stenokardia	
<b>Vaskulaarsed häired</b>				
	Kuumahood Hüpertensioon	Raynaud' fenomen Hüpotensioon Ortostaatiline hüpotensioon		
<b>Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired</b>				
		Köha Düspnoe		

Väga sage ≥10%	Sage ≥1% kuni 10%	Aeg-ajalt ≥0,1% kuni 1%	Harv < 0,1%	Teadmata
		Nina kuivus Neelu häired		
<b>Seedetakti häired</b>				
Iiveldus	Kõhukinnisus Diarröa Kõhuvalu Düspepsia - Oksendamise  Suu kuivus	Koliit Gastriit Gastrointestinaalse motiilsuse häired Ebamugavustunne maos Kõhuseina pingsus Gastroduodenaalsed haavandid Hemorroidid		
		Stomatiit		
<b>Maksa ja sapiteede häired</b>				
		Maksaensüümide aktiivsuse tõus	Hepatiit Hepatotsellulaarne kahjustus	Tsütolüütiline hepatiit <sup>(1)</sup>
<b>Naha ja nahaaluskoe kahjustused</b>				
	Pruuritus Nahalööve  Hüperhidroos	Urtikaaria  Dermatiit Dermatoos	Valgustundlikkuse reaktsioonid	
<b>Lihaskoe ja sidekoe kahjustused</b>				
	Lihaskoe valu	Lihaskiirgus Müalgia		
<b>Neerude ja kuseteede häired</b>				
	Düsuuria Pollakiuria	Kromatuuria Kusepidamatus Kusepeetus		
<b>Reproduktiivse süsteemi ja rindäärme häired</b>				
	Ejakulatsiooni häired Erektsioonihäired  Testikulaarne valu	Amenorröa Menorraagia Menstruatsiooni häired Metrorraagia  Prostata häired		
<b>Üldised häired ja manunustamiskoha reaktsioonid</b>				
	Väsimus	Püreeksia Rindkerevalu Külmavärinad Ebatavaline tunne Üldine halb enestunne		

- (<sup>1</sup>) Hinnanguline esinemissagedus turuletulekujärgse järelvalve käigus teatatud kõrvaltoimeteatistest; ei ole täheldatud platseeboga kontrollitud kliinilistes uuringutes.
- (<sup>2</sup>) Täheldatud eriti varasema epilepsiaga patsientidel
- (<sup>3</sup>) Vt lõik 4.4

(\*) Serotoniini sündroom, eriti kui milnatsipraan-ravi kombineeritakse teiste ravimitega (vt lõik 4.5.), mida iseloomustab vähemalt kolm sümptomit, sh võivad tekkida muutused psüühilises seisundis ja käitumises (erutus, segasus, ärevus, agiteeritus, deliirium ja rahutus), motoorne düsfunktsioon (treemor, rigiidsus, müokloonus, hüperrefleksia ja ataksia), hüpotensioon või hüpertensioon ja autonoomsed sümptomid, nt higistamine, palavik, värisemine ja diarröa.

IXEL-ravi ajal või varsti pärast ravi katkestamist on teatatud suitsidaalsest käitumisest ja suitsiidimõtetest (vt lõik 4.4).

Mõned teised depressiivsetel patsientidel turuletulekujärgse järelvalve käigus teatatud kõrvaltoimed olid seotud haiguse endaga:

- o psühhomotoorse pärsituse kadumine, koos suitsiidi riskiga
- o meeleolu kõikumine, koos mania episoodidega
- o meelepetete taasteke psühhootilistel patsientidel
- o ärevuse paroksüsmaalsed sümptomid (koos psühhostimuleerivate antidepressantidega).

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest [www.ravimiamet.ee](http://www.ravimiamet.ee) kaudu.

## 4.9 Üleannustamine

Milnatsipraani puhul on esinenud mõned üleannustamise juhud.

Suurte annuste puhul esinev emeetiline toime võib arvestatavalt vähendada üleannustamise riski. 200 mg annuse manustamisel on tavaliselt täheldatud järgmisi sümptomeid (>10%): iiveldus, liigne higistamine, kõhukinnisus.

800 mg kuni 1 g milnatsipraani üksikannuse manustamisel olid peamised täheldatud üleannustamise sümptomid oksendamine, hingamisraskused (apnoe hood) ja tahhükardia. Pärast väga suurt annust (1,9 g kuni 2,8 g), mis manustati kombinatsioonis teiste ravimitega (eriti bensodiasepiinidega), esinesid lisaks järgmised sümptomid: uimasus, hüperkapnia ja teadvusehäired..

*Üleannustamise ravi* Milnatsipraanil puudub spetsiifiline antidoot.

Ravi on sümptomaatiline: maoloputus ja aktiivsöe võimalikult kiire manustamine pärast ravimi suukaudset sissevõtmist. Arstlik järelvalve peab kestma vähemalt 24 tundi.

## 5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

### 5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline grupp: Teised antidepressandid; ATC-kood: N06AX17

Milnatsipraan on (5HT)serotoniini ja norepinefriini tagasihaarde duaalne inhibiitor.

Erinevalt enamusest tritsüklilistest antidepressantidest ei oma milnatsipraan afiinsust  $\alpha_1$ -adrenergiliste ega H1-histamiinergiliste retseptorite suhtes.

Seonduvuskatsetest nähtub, et milnatsipraanil puudub märkimisväärne afiinsus kolinergiliste (muskariini) retseptorite suhtes.



Veel enam, milnatsipraanil puudub ka afiinsus D<sub>1</sub> ja D<sub>2</sub> dopaminergiliste retseptorite, bensodiasepiini ja opioidireseptorite suhtes.

Inimestel:

- Raviannuste korral püsivad plasma kontsentratsioonid tasemel, mis tagab 50% kuni 90% ulatuses norepinefriini ja serotoniini tagasihaarde inhibeerimise.
- Farmakoloogiline toime, mis ilmneb seedetraktis ja kuse-suguteedes, näib olevat seotud norepinefriini tagasihaarde inhibeerimisega, mis avaldab antagonistlikku mõju atsetüülkoliinile (kaudne antikolinergiline toime).
- Milnatsipraan ei kutsu esile kliiniliselt olulisi muutusi müokardi repolarisatsioonis ega impulsside kulgemises juhteteedes.
- See ei mõjuta kognitiivset funktsiooni ja sedatiivne toime on nõrk.
- Unehäiretega depressiivsetel haigetel parandab milnatsipraan und. Uinumise aeg ja ka öiste ärkamiste arv väheneb ning paradoksaalse une alguse peiteaeg suureneb. Kogu une kestus pikeneb.

Milnatsipraani efektiivsus on võrreldud STI ja tritsükliliste antidepressantide omaga ja leitud, et milnatsipraani efektiivsus on väiksem kui klomipramiinil.

## 5.2 Farmakokineetilised omadused

### Imendumine

Pärast suukaudset manustamist imendub milnatsipraan hästi. Biosaadavus on ligikaudu 85%.

Toidu manustamine milnatsipraani ei mõjuta.

Maksimaalne kontsentratsioon plasmas ( $C_{max}$ ) saabub umbes kaks tundi ( $T_{max}$ ) pärast suukaudset manustamist.

Pärast 50 mg üksikannuse manustamist on  $C_{max}$  ligikaudu 120 ng/ml.

Kontsentratsioon on annusest sõltuv kuni annuseni 200 mg manustamise kohta.

Pärast korduvat manustamist suureneb plasmakontsentratsioon ligikaudu 70% kuni 100% võrreldes üksikannusega ( $C_{max}$ : 216 ng/ml) ja püsiv kontsentratsioon plasmas saavutatakse 2 kuni 3 päeva jooksul.

Interindividuaalne variaablus on väike.

### Jaotumine

Seonduvus plasmavalkudega on madal (13%) ja küllastumatu.

Milnatsipraani jaotusruumala on 5 l/kg ja totaalne kliirens on ligikaudu 40

l/tunnis. Renaalne ja mitterenaalne kliirens on võrdväärsed.

### Biotransformatsioon

Milnatsipraan metaboliseerub peamiselt glükuroniidhappe konjugatsiooni teel.

Aktiivseid metaboliite on leitud väga väheses kontsentratsioonis ja sellel puudub kliiniline tähendus.

### Eliminatsioon

Eliminatsiooni poolväärtusaeg plasmas on ligikaudu 8 tundi.

Eliminatsioon toimub peamiselt neerude kaudu (90% manustatud annusest) tubulaarse sekretsiooni teel muutumatul kujul.

Korduval manustamisel elimineerub milnatsipraan täielikult kahe kuni kolme päeva jooksul pärast ravi lõpetamist.

### **Kõrge riskiga patsiendid**

#### Maksafunktsiooni kahjustusega patsiendid

Maksafunktsiooni kahjustus ei muuda oluliselt milnatsipraani farmakokineetilisi näitajaid.

#### Neerupuudulikkusega patsiendid

Neerupuudulikkuse korral aeglustub milnatsipraani eliminatsioon vastavalt neerufunktsiooni muutuste astmele (vt lõik 4.2).

#### Üle 65-aastased patsiendid

Milnatsipraani farmakokineetilised parameetrid ei ole eakatel oluliselt muutunud. Siiski tuleb arvestada neerufunktsiooni füsioloogiliste muutustega (vt lõik 4.2).

### **5.3 Prekliinilised ohutusandmed**

Kõigil uuritud loomaliikidel oli korduva annustamise puhul sihtorganiks maks. Esimesed muutused maksas ilmsid pärast suurte annuste manustamist, mis ületasid kliinilises praktikas kasutatavaid annuseid 10-kordselt; seejuures olid muutused pöörduvad.

Milnatsipraan ei ole mutageenne ega kartsinogeenne.

Eksperimentaalsed andmed ei kinnita milnatsipraani teratogeenset ja fetotoksilist potentsiaali.

## **6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

### **6.1 Abiainete loetelu**

Kaltsiumvesinikfosfaatdihüdraat

Kaltsiumkarmelloos

Povidoon K30

Veevaba hüdrofoobne kolloidne ränidioksiid

Magneesiumstearaat

Talk

#### 25 mg:

Kapsli kaas ja keha (roosad): titaandioksiid (E171), punane raudoksiid (E172), kollane raudoksiid (E172), želatiin.

#### 50 mg:

Kapsli kaas (roosa): titaandioksiid (E171), punane raudoksiid (E172), kollane raudoksiid (E172), želatiin.

Kapsli keha (roostevärvi): titaandioksiid (E171), punane raudoksiid (E172), kollane raudoksiid (E172), želatiin.

### **6.2 Sobimatus**

Ei ole kohaldatav.

### **6.3 Kõlblikkusaeg**

3 aastat

### **6.4 Säilitamise eritingimused**

Hoida temperatuuril kuni 30°C.

### **6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

Ixel 25 mg: 14 , 28, 56 või 112 kapslit blisterpakendis (PVC/alumiinium).

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.  
Ixel 50 mg: 56 kapslit blisterpakendis (PVC/alumiinium).

#### **6.6 Erihoiatused ravimi hävitamiseks ja käsitlemiseks**

Erinõuded puuduvad.

#### **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

Pierre Fabre Médicament  
45, place Abel Gance  
92100 Boulogne  
Prantsusmaa

#### **8. MÜÜGILOA NUMBRID**

Ixel 25 mg: 506606  
Ixel 50 mg: 381302

#### **9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE / MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV**

Ixel 25 mg: 3.02.2006/1.03.2012  
Ixel 50 mg: 1.04.2002/1.03.2012

#### **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

Ravimiametis kinnitatud jaanuaris 2014