

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

IXEL 50 mg kapsül

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİMİ

**Etkin madde:** Her tablet 43.55 mg milnasipran bazına eşdeğer 50.00 mg milnasipran hidroklorür içerir.

**Yardımcı madde:**

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

### 3. FARMASÖTİK FORM

Sert kapsül

<< Ixel 50 >> baskılı pembe renkli kapsül

### 4. KLİNİK ÖZELLİKLER

#### 4.1. Terapötik endikasyonlar

Erişkinlerde majör depresyon ataklarının tedavisinde ve fibromiyalji hastalığının tedavisinde endikedir.

#### 4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

**Pozoloji/Uygulama sıklığı ve süresi:**

Majör depresyon atakları:

Önerilen doz sabah ve akşam tercihen yemekle birlikte alınacak 50 mg'lık iki doz halinde günde 100 mg'dır.

Etkinlik ve tolere edilebilirliğe dayanarak, doz aşağıdaki şekilde titre edilebilir:

1. ve 2. Gün: Günde bir kez 25 mg (akşamları)

3. - 7. Günler: İki doz halinde 50 mg (25 mg sabah ve 25 mg akşam)

7. günden sonra: İki doz halinde 100 mg (50 mg sabah ve 50 mg akşam)

Antidepresanlarla tedavi semptomatiktir.

Diğer bütün antidepresan ilaçlarda da olduğu gibi, milnasipranın etkisi de 1 ile 3 hafta sonra görülmeye başlanır.

Nüksleri önlemek için, her bir atağın tedavisi bir kaç ay (genellikle 6 ay) devam etmelidir.

Milnasipran tedavisi dozlar azaltılarak sonlandırılmalıdır.

### Fibromiyalji:

Önerilen doz sabah ve akşam tercihen yemekle birlikte alınacak 50 mg'lık iki doz halinde günde 100 mg'dır.

Etkinlik ve tolere edilebilirliğe dayanarak, doz aşağıdaki şekilde titre edilebilir:

1. ve 2. Gün: Günde bir kez 25 mg (akşamları)

3. - 7. Günler: İki doz halinde 50 mg (25 mg sabah ve 25 mg akşam)

7. günden sonra: İki doz halinde 100 mg (50 mg sabah ve 50 mg akşam)

Bireysel hasta yanıtına göre doz 200 mg/güne arttırılabilir (günde iki kez 100 mg). 200 mg/gün üzerindeki dozlar araştırılmamıştır.

İlk 12 hafta sonunda hasta tekrar değerlendirilmeli ve tedavi gözden geçirilmelidir.

Milnasipran tedavisi dozlar azaltılarak sonlandırılmalıdır.

### **Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:**

#### **Böbrek/Karaciğer yetmezliği:**

Böbrek yetmezliği olan hastalarda doz ayarlaması gereklidir. Önerilen günlük doz, böbrek fonksiyonlarındaki bozukluğun derecesine bağlı olarak 50 veya 25 mg'a düşürülebilir.

Bu durumda 25 mg'lık kapsüller kullanılır.

Aşağıdaki doz ayarlaması önerilmektedir:

Kreatinin klerensi (Krkl) (ml/dak)	Doz / 24 saat
Krkl $\geq$ 60	50 mg x 2
60 > Krkl $\geq$ 30	25 mg x 2
30 > Krkl $\geq$ 10	25 mg

Karaciğer yetmezliğinde doz ayarlamasına gerek yoktur.

#### **Pediyatrik popülasyon:**

Çocuklarda ve ergenlerde (18 yaş altındaki) IXEL kullanılması tavsiye edilmemektedir.

("Bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri" bölümüne bakınız.)

#### **Geriatrik popülasyon:**

Yaşlılarda, böbrek fonksiyonları normal olduğu sürece doz ayarlaması gerekmez.

("Bölüm 5.2 Farmakokinetik özellikler" bölümüne bakınız)

### **Psikotrop ilaçlarla kombine kullanımı:**

Anksiyete semptomlarının ortaya çıkmasını veya kötüleşmesini önlemek amacıyla, tedavinin başlangıcında sedatif veya anksiyolitik ilaçların birlikte kullanılması yararlı olabilir.

Fakat anksiyolitik ilaçlar hastanın intihar girişimlerini tam olarak engellemez.

### **4.3.Kontrendikasyonlar**

IXEL aşağıdaki durumlarda kesinlikle kullanılmamalıdır:

- Milnasiprana bilinen aşırı duyarlılığı olanlarda
- Non-selektif MAO inhibitörleri, selektif MAO-B inhibitörleri, dijital ve 5HT1D agonistleri (sumatriptan vb.) ile kombine olarak ("*Bölüm 4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri*" bölümüne bakınız)
- Emziren kadınlarda
- Kan basıncı ya da kalp ritmi artışıyla birlikte risk oluşturabilecek olan kontrol edilemeyen hipertansiyon, ciddi ya da stabil olmayan koroner kalp rahatsızlığı gibi durumlarda
- Kontrol edilemeyen dar açılı glokomda
- Diğer 5-HT reuptake inhibitörleri (SSRI), serotonin-NA reuptake inhibitörleri, tramadol, St. John's Wort, triptofan ve TCA ile kombine olarak ("*Bölüm 4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri*" bölümüne bakınız)
- Sempatomimetiklerle kombine olarak ("*Bölüm 4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri*" bölümüne bakınız)

### **4.4.Özel kullanım uyarıları ve önlemleri**

Antidepresan ilaçların çocuklar ve 24 yaşına kadar olan gençlerdeki kullanımlarının, intihar düşünce ya da davranışlarını artırma olasılığı bulunmaktadır. Bu nedenle özellikle tedavinin başlangıcı ve ilk aylarında, ilaç dozunun artırılma/azaltılma ya da kesilme dönemlerinde hastanın gösterebileceği huzursuzluk, aşırı hareketlilik gibi beklenmedik davranış değişiklikleri ya da intihar olasılığı gibi nedenlerle hastanın gerek ailesi gerekse tedavi edicilerce yakinen izlenmesi gereklidir. IXEL, 18 yaşın altındaki çocuk ve ergenlerin tedavisinde kullanılmamalıdır.

### **İntihar/intihar düşüncesi veya klinik olarak kötüleşme**

İntihar ile bağlantılı olay geçmişi olan hastalar veya tedavinin başlamasından önce önemli derecede intihara eğilim sergileyen kişilerin, intiharı düşünme veya intihar girişiminde bulunma riskinin daha fazla olduğu bilinmektedir ve bu kişiler tedavi sırasında yakından izlenmelidir.

Psikiyatrik bozuklukları olan erişkin hastalarda antidepresan ilaçlara ilişkin plasebo kontrollü klinik çalışmaların meta analizi, 25 yaş altı hastalarda, plaseboya kıyasla, antidepresanlar ile intihar riskinin arttığını ortaya koymaktadır.

Hastalar (ve hastalara bakan kişiler), herhangi bir klinik kötüleşmeye, intihar davranışına veya düşüncesine ve alışılmadık davranış değişikliklerine karşı izlenmeli ve bu semptomlar mevcutsa derhal tıbbi yardım almaları gerektiği konusunda uyarılmalıdır.

Tedavinin başlangıcında uykusuzluk veya sinirlilik şikayeti bulunan hastaların geçici semptomatik tedavisi gerekebilir.

Hastada maniye geçiş gözlenirse, milnasipran tedavisi kesilmeli ve gereken vakalarda sedatif antipsikotik bir ajan başlanmalıdır.

Alkol ile herhangi bir etkileşme bildirilmemişse de, diğer psikotrop ilaçlarla da olduğu gibi, tedavi sırasında alkol kullanımından kaçınılmalıdır.

Sağlıklı gönüllülerde levomepromazin ile kombine kullanıldığı durumlarda, milnasipranın sistemik etkisi %20 artmıştır. Bu oran, yaşlı veya böbrek yetmezliği olan hastalarda daha da artabilir.

- Başta prostat hipertrofisi ve diğer genito-üriner rahatsızlıklar olmak üzere mesane boşaltılmasını engelleyen durumlarda, etki mekanizmasının noradrenerjik komponentinden dolayı miksiyon bozukluklarının yakından takibi gerekir.

- Hipertansiyon veya kardiyak rahatsızlığı olan hastalarda, kardiyovasküler riski bilinen hastalar daha yakından izlenecek şekilde milnasipranla tedavi edilen tüm hastalarda tedavinin başlangıcında, doz artışlarında ve periyodik olarak tedavi boyunca kan basıncı ve kalp ritminin izlenmesi önerilir.

- Epilepsi veya epilepsi hikayesi olan hastalarda, milnasipran dikkatli kullanılmalı ve eğer nöbet oluşursa durdurulmalıdır.

Serotonin geri-alım inhibitörleri (SSRI) kullanan hastalarda hiponatremi vakaları görülmüştür. Bu büyük olasılıkla uygun olmayan antidiüretik hormon salgılanması sendromuna bağlıdır. Yaşlılar, diüretik kullanan veya hiponatremiye neden olduğu bilinen diğer tedavi uygulanan hastalarda ve sirozlu veya beslenme bozukluğu gösteren hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

SSRI'nin kullanımı ile bazen ciddi olabilen hemoraji vakaları bildirilmiştir. Antikoagülanlar, trombosit fonksiyonunu etkileyen NSAİİ'ler ve aspirin ile tedavi edilen hastalarda dikkatle uygulanmalıdır. Daha önce kanama anormalliği bulunan hastalara da dikkat etmek gerekir.

Serotonin sendromu riski vardır.

Serotonin sendromu, bir grup semptomun aynı anda veya birbiri ardına ortaya çıktığı bir durumdur. Bu semptomlar bazen aniden ortaya çıkabilir, hastanın hastaneye yatırılmasını gerektirebilir, hatta ölümlle sonuçlanabilir ("*Bölüm 4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri*" ve "*Bölüm 4.8 İstenmeyen Etkiler*" bölümüne bakınız).

#### **4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri**

Kontrendike olan kombinasyonlar:

- Non-selektif MAO inhibitörleri (iproniazid vb.)

Serotonin sendromu riski vardır.

MAO inhibitörü tedavisinin sonlandırılması ve milnasipran tedavisinin başlaması arasında iki haftalık, milnasipran tedavisinin sonlandırılması ile MAO inhibitörü tedavisinin başlaması arasında ise en az bir haftalık bir süre bulunmalıdır.

Serotonin sendromu: Bazı ilaçlar ile doz aşımı veya bazı ilaçların kullanımı (lityum), milnasipran tedavisinin derhal sonlandırılmasını gerektiren serotonin sendromuna neden olabilir.

Serotonin sendromu, bir grup semptomun aynı anda veya birbiri ardına ortaya çıktığı bir durumdur. Bu semptomlar bazen aniden ortaya çıkabilir, hastanın hastaneye yatırılmasını gerektirebilir, hatta ölümlle sonuçlanabilir.

Serotonin sendromunda aşağıdaki semptomlar görülebilir:

- Psikiyatrik (ajitasyon, konfüzyon, hipomani, bazen koma)
- Motor (miyoklonus, tremor, hiperrefleksi, rijidite, hiperaktivite)
- Vejetatif (hipo veya hipertansiyon, taşikardi, titreme, hipertermi, terleme)
- Gastrointestinal (diyare).

Önerilen doza çok sıkı bir şekilde uyulması, bu sendromun oluşmasını önlemede en önemli faktörlerdendir.

- Selektif MAO B inhibitörleri (selejilin vb.)

Ani hipertansiyon riski.

Selektif MAO B inhibitörü tedavisinin sonlandırılması ve milnasipran tedavisinin başlaması arasında iki haftalık, milnasipran tedavisinin sonlandırılması ile MAO B inhibitörü tedavisinin başlaması arasında ise en az bir haftalık bir süre bulunmalıdır.

- 5HT1D agonistleri (sumatriptan vb.)

SSRI'den ekstrapolasyon ile

Aditif serotoninerjik etkilere bağlı olarak hipertansiyon ve koroner arterde vazokonstriksiyon riski söz konusudur.

Milnasipran tedavisinin sonlandırılması ile 5HT1D agonistleri ile tedavinin başlaması arasında bir hafta beklenmelidir.

- Glikozitler (digoksin)

Özellikle parenteral uygulamada hemodinamik etkilerde artma riski

- Adrenalin ve noradrenalin (alfa ve beta sempatomimetikler)

Parenteral uygulama ile sistemik etki söz konusu olduğunda

Aritminin de eşlik ettiği ani gelişen hipertansiyon (sempatik sinirlere adrenalin veya noradrenalin girişinin inhibisyonu).

Cilt altı veya dış etine enjeksiyon ile hemostatik etki söz konusu olduğunda uygulama sınırlandırılmalıdır. Örneęin; erişkinlerde, 10 dakika içinde 0.1mg'dan az veya bir saatte 0.3mg adrenalin uygulaması önerilir.

- Diğer İlaçlar

5-HT reuptake inhibitörleri (SSRI), serotonin-NA reuptake inhibitörleri, tramadol, St. John's Wort, triptofan ve TCA ile kombine kullanımı kontrendikedir.

Önerilmeyen Kombinasyonlar:

- Klonidin ve benzeri bileşikler (desipramin ve imipramin ile bildirilmiştir)

Klonidinin antihipertansif etkisinin inhibisyonu (adrenerjik reseptörlerle antagonizma)

- Selektif MAO-A inhibitörleri (moklobemid, toloksaton vb.)

Serotonin sendromu gelişme riski vardır ("serotonin sendromu" bölümüne bakınız).

Bu kombinasyonun mutlaka uygulanması gerekiyorsa hasta çok dikkatli takip edilmelidir. Bu tür bir kombinasyona, önerilen en düşük dozla başlanmalıdır.

- Lityum

Serotonin sendromu gelişme riski vardır ("serotonin sendromu" bölümüne bakınız).

Hastanın düzenli olarak klinik takibi yapılmalıdır.

#### **4.6.Gebelik ve laktasyon**

##### **Genel tavsiye**

Gebelik kategorisi C

##### **Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar / Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)**

Milnasipranın insanlara yönelik potansiyel riski bilinmemekle beraber yeni doğanlar için risk oluşumu rapor edildiğinden, tedavi sırasında gebe kalan ya da gebe kalmayı planlayan hastaların bu durumu hekime bildirmeleri önerilmektedir.

##### **Gebelik dönemi**

Gebe kadınlarda milnasipran kullanımıyla ilgili yeterli veri yoktur.

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik /ve-veya/ embriyonal/fetal gelişim /ve-veya/ doğum /ve-veya/ doğum sonrası gelişim üzerindeki etkiler bakımından yetersizdir (bkz. kısım 5.3). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

Hamilelikte SSRI'ne maruz kalma sonrası yenidoğanlar için risk oluşumu rapor edilmiştir ve bu durum kesilme sendromu ya da serotonin toksisitesiyle ilişkili olabilir: Taşipne, beslenme zorlukları, tremor, hipertansiyon ya da hipotoni, uyku bozuklukları, hipereksitabilite ya da daha az görülmekle birlikte uzun süreli ağlama. Bütün bu işaretler yaşamın ilk günlerinde ortaya çıkar ve genellikle kısa sürelidir ve şiddetli değildir.

IXEL, gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

##### **Laktasyon dönemi**

Düşük miktarlarda milnasipranın anne sütüne geçmesinden dolayı, ilacı kullanan annelerin çocuklarını emzirmesi kontrendikedir.

IXEL, gerekli olmadıkça emzirme döneminde kullanılmamalıdır.

##### **Üreme yeteneği / Fertilite**

Milnasipranın fertilite üzerinde potansiyel etkisi çalışılmamıştır, dolayısı ile cinsel yönden aktif olan hem erkekler hem kadınlar, tedavi süresince etkili doğum kontrol yöntemleri kullanmalıdırlar.

#### 4.7.Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Sağlıklı gönüllülerde, kognitif veya psikomotor fonksiyonlar üzerinde bir etki gözlenirse de, makine veya motorlu araç kullanımı gibi dikkat gerektiren işler sırasında mental ve fiziksel kapasitede azalmaya neden olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır.

#### 4.8.İstenmeyen etkiler

Milnasipran tedavisi sırasında gözlenen istenmeyen etkiler, genellikle tedavinin birinci veya ilk iki haftasında ortaya çıkar ve depresyon ataklarındaki iyileşmeye paralel olarak, giderek azalır. IXEL ile tedavi edilen depresif hastalarda en yaygın bildirilen ilaç advers etkileri palpasyon, kalp atım hızında artma, ağız kuruluğu, bulantı, baş ağrısı, konstipasyon, hiperhidrozis ve sıcak basmasıdır.

Advers reaksiyonlar sistem organ sınıfı ve sıklığına göre aşağıda listelenmiştir.

Sıklık tanımlaması: Çok yaygın ( $\geq 1/10$ ), yaygın ( $\geq 1/100$  ile  $< 1/10$ ), yaygın olmayan ( $\geq 1/1000$  ile  $< 1/100$ ), seyrek ( $\geq 1/10000$  ile  $< 1/1000$ ), çok seyrek ( $< 1/10000$ ), bilinmeyen (mevcut verilerden tahmin edilemiyor).

#### Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Bilinmiyor: Ekimozis<sup>(1,3)</sup>, kütanöz ya da mukoz membranda kanamalar<sup>(1,3)</sup>

#### Bağışıklık sistemi hastalıkları

Yaygın olmayan: Hipersensitivite

Seyrek: Anaflaktik şok

#### Endokrin hastalıklar

Seyrek: Uygun olmayan antidiüretik hormon salgılanması

#### Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Yaygın olmayan: Hiperlipidemi, kilo kaybı

Bilinmiyor: Hiponatremi<sup>(1,3)</sup>

#### Psikiyatrik hastalıklar

Yaygın: Ajitasyon-anksiyete, depresyon, yeme bozukluğu, uyku bozuklukları, intihar davranışları

Yaygın olmayan: Panik atak, konfüzyon durumu, delüzyon, halüsinasyon, mani, libido azalması, kabus, intihar düşüncesi

Seyrek: Derealizasyon, anormal düşünceler, psikotik bozukluklar

#### Sinir sistemi hastalıkları

Çok yaygın: Baş ağrısı



Yaygın:	Migren, titreme, baş dönmesi, dizestezi, uykusuzluk
Yaygın olmayan:	Hafıza eksikliği, akatizi, denge bozuklukları, disguzi, senkop
Seyrek:	Serebrovasküler olay, diskinezi, parkinsonizm, konvülsiyon
Bilinmiyor:	Serotonin sendromu <sup>(1)(*)</sup> , konvülsiyon

#### **Göz hastalıkları**

Yaygın olmayan:	Gözde kuruma, gözde ağrı, midriyazis, odaklanma bozuklukları, bulanık görüş, görsel bozukluklar
-----------------	---

#### **Kulak ve iç kulak hastalıkları**

Yaygın olmayan:	Çınlama, vertigo
-----------------	------------------

#### **Kardiyak hastalıklar**

Yaygın:	Taşikardi, palpitasyon
Yaygın olmayan:	Aritmi, dal blokajı, ekstrasistol, miyokard infarktüsü
Seyrek:	Anjina pektoris

#### **Vasküler hastalıklar**

Yaygın:	Sıcak basması, hipertansiyon
Yaygın olmayan:	Raynaud's sendromu, hipotansiyon, ortostatik hipotansiyon

#### **Solunum, göğüs hastalıkları ve mediastinal hastalıklar**

Yaygın olmayan:	Öksürük, dispne, nazal kuruluk, faringeal hastalıklar
-----------------	---

#### **Gastrointestinal hastalıklar**

Çok yaygın:	Bulantı
Yaygın:	Konstipasyon, diyare, abdominal ağrı, dispepsi, kusma, ağız kuruluğu
Yaygın olmayan:	Kolit, gastrit, gastrointestinal motilite bozuklukları, abdominal rahatsızlık, abdominal şişkinlik, gastroduodenal ülser, hemoroid, stomatit

#### **Hepato-bilier hastalıklar**

Yaygın olmayan:	Hepatik enzim artışı
Seyrek:	Hepatit, hepatoselüler hasar
Bilinmiyor:	Sitolitik hepatit <sup>(1)</sup>

#### **Deri ve deri altı doku hastalıkları**

Yaygın:	Pruritus, ürtiker, hiperhidrozis
Yaygın olmayan:	Ürtiker, dermatit, dermatoz
Seyrek:	Fotosensitivite reaksiyonları

#### **Kas-iskelet bozuklukları ; bağ doku ve kemik hastalıkları**

Yaygın:	İskelet-kas ağrısı
Yaygın olmayan:	Kas rijiditesi, miyalji

### **Böbrek ve idrar yolu hastalıkları**

Yaygın: Disüri, polaküri

Yaygın olmayan: Kromatüri, üriner inkontinens, üriner retansiyon

### **Üreme sistemi ve meme hastalıkları**

Yaygın: Ejakülasyon bozuklukları, erektil disfonksiyon, testiküler ağrı

Yaygın olmayan: Amenore, menoraji, menstrüel bozukluklar, metroraji, prostatla ilgili bozukluklar

### **Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar**

Yaygın: Yorgunluk

Yaygın olmayan: Ateş, göğüs ağrısı, üşüme, anormal hissetme, kırgınlık

- (1) Pazarlama sonrası gözlemlerinde raporlanan advers reaksiyonların tahmini sıklığıdır, plasebo kontrollü klinik çalışmalarda gözlenmemiştir.
- (2) Özellikle geçmişinde epilepsi öyküsü olan hastalarda gözlenmiştir.
- (3) Bkz. Bölüm 4.4.

(\* Serotonin sendromu özellikle milnasipran tedavisi başka ajanlarla kombine edildiğinde, psikiyatrik durum ve davranışlarda değişiklik (heyecan, konfüzyon, anksiyete, ajitasyon, deliryum ve yerinde duramama), motor disfonksiyonu (tremor, rijidite, miyoklonus, hiperrefleksi ve ataksi), hipotansiyon ya da hipertansiyon ve terleme, ateş, titreme gibi otonomik semptomları içeren en az üç semptomun gözlenmesiyle karakterizedir.

IXEL ile tedavi sırasında ya da tedavi sonlandırılmasının hemen ardından intihar eğilimi ve düşüncesi vakaları rapor edilmiştir. (Bkz. Bölüm 4.4)

Pazarlama sonrası deneyimler sürecinde depresyon hastalarında depresif hastalıkla ilintili bazı diğer yan etkiler raporlanmıştır :

- Psikomotor inhibisyonun eliminasyonu
- Mani atakları ile beraber duygu durum değişikliği
- Psikotik hastalarda delüzyon tekrarları (yanılsama tekrarı)
- Ani anksiyete semptomları (psikostimülan antidepresanlarla)

### Süpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir. ([www.titck.gov.tr](http://www.titck.gov.tr) ; e-posta:tufam@titck.gov.tr ; tel: 0 800 314 00 08 ; faks: 0 312 218 35 99)

#### **4.9. Doz aşımı ve tedavisi**

Milnasipran ile az sayıda doz aşımı vakası gözlenmiştir. Yüksek dozlarda görülen emetik etkisi, doz aşımı riskini oldukça sınırlamaktadır.

200 mg dozunda çok yaygın olarak (>%10), bulantı, aşırı terleme ve kabızlık gibi olaylar gözlenmektedir.

Monoterapi şeklinde uygulanan 800 mg - 1 g dozlarında gözlenen başlıca semptomlar kusma, solunum zorlukları (apne nöbetleri) ve taşikardidir.

Diğer ilaçlarla (özellikle benzodiazepinlerle) birlikte aşırı dozda alındığında (1.9-2.8 g) yukarıdaki semptomlara uyumsuzluk, hiperkapni ve bilinç bozukluğu gibi semptomlar da eklenir.

Doz aşımı tedavisi:

Milnasipranın spesifik bir antidotu yoktur. Tedavi semptomatiktir. İlacın oral olarak alımından sonra mümkün olduğu kadar çabuk mide lavajı yapılmalı ve aktif kömür uygulanmalıdır. Hasta en az 24 saat tıbbi kontrol altında bulundurulmalıdır.

## **5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER**

### **5.1.Farmakodinamik özellikler**

Farmakoterapötik grup: Diğer antidepresanlar

ATC Kodu: N06AX17

Milnasipran serotonin (5-HT) ve noradrenalin (NA) geri-alımının dual inhibitörüdür. Bir çok trisiklik antidepresanın aksine, milnasipranın  $\alpha_1$  adrenerjik veya  $H_1$  histaminerjik reseptörlere afinitesi yoktur.

Bağlanma deneyleri milnasipranın kolinerjik (muskarinik) reseptörlere afinitesi olmadığını gösterir.

Milnasipranın  $D_1$  ve  $D_2$  dopaminerjik reseptörler ile benzodiazepin ve opioid reseptörlerine de afinitesi yoktur.

İnsanlarda:

- Terapötik dozlarda, elde edilen plazma konsantrasyonları noradrenalin ve serotonin gerinalımını %50-90 oranında inhibe edecek düzeydedir.
- Milnasipran kardiyak repolarizasyon veya iletide klinik olarak önemli değişikliğe yol açmaz.
- Kognitif fonksiyonu etkilemez ve sedatif etkisi çok düşüktür .
- Milnasipran ile tedavi edilen depresif hastalarda uyku bozuklukları düzelme gösterir.
- Uykuya dalmadaki gecikme süresi azalır ve ayrıca geceleri uyanma sayısı ve paradoksal uyku başlangıcındaki gecikme artar. Toplam uyku süresi artar.

## 5.2.Farmakokinetik özellikler

### Genel özellikler

Milnasipran hidroklorür selektif noradrenerjik ve serotonerjik reuptake inhibitörü (selektif 5-HT ve Na re-uptake inhibitorler) grubuna dahil bir antidepresandır. Milnasipran oral yoldan kullanılır.

SSRI, trisiklik antidepresanlar ve klomipramine göre kıyaslandığında milnasipranın etkililiği daha az bulunmuştur.

### Emilim:

Milnasipran oral uygulamayı takiben iyi emilir. Biyoyararlanımı yaklaşık %85'dir. Bu oran gıda alımı ile değişikliğe uğramaz.

Oral olarak alındıktan sonra en yüksek plazma konsantrasyonlarına (Cmax) yaklaşık 2 saatte (Tmax) ulaşılır. Bu konsantrasyon, 50 mg'lık tek doz uygulamasını takiben 120 ng/ml'dir. Plazma konsantrasyonları tek dozda 200 mg'a kadar doza bağımlıdır.

Tekrarlayan dozların uygulandığı durumlarda, sabit plazma konsantrasyonuna 2-3 gün içinde ulaşılır. Tek doz ile karşılaştırıldığında konsantrasyondaki artış yaklaşık %70-%100 arasındadır (Cmax: 216 ng/ml). Kişiler arası farklılıklar azdır.

### Dağılım:

Proteinlere bağlanma oranı düşüktür (%13) ve doyurulabilir değildir. Milnasipranın dağılım hacmi yaklaşık 5 L/kg, total klerensi yaklaşık 40 L/saat'tir. Böbrek ve böbrek dışı klerensi eşittir.

### Biyotransformasyon:

Milnasipran esas olarak glukurokonjugasyon yoluyla metabolize olur. Klinik etkinliği olmayan çok az miktarda aktif metabolit teşhis edilmiştir.

### Eliminasyon:

Plazma eliminasyon yarı-ömrü yaklaşık 8 saattir. Eliminasyon esas olarak böbreklerden tübüler sekresyon yolu ile gerçekleşir ve (uygulanan dozun %90'ı) değişmeden atılır. Tekrarlanan dozları takiben milnasipran, tedavinin sonlandırılmasından iki-üç gün sonra tamamen atılır.

### **Hastalardaki karakteristik özellikler:**

#### Karaciğer yetersizliđi:

Karaciğer fonksiyonlarındaki bozukluk milnasipranın farmakokinetik özelliklerinde önemli bir değişikliğe neden olmaz.

#### Böbrek yetersizliđi:

Böbrek yetmezliği durumunda, böbrek fonksiyonlarındaki bozukluğun derecesine bağlı olarak milnasipran daha yavaş elimine olur.

#### Geriatrik popülasyon (65 yaşın üzerindeki hastalar):

Milnasipranın farmakokinetik özellikleri yaşlılarda belirgin olarak değişmez. Bununla birlikte, böbrek fonksiyonundaki fizyolojik değişiklik dikkate alınmalıdır.

### **5.3.Klinik öncesi güvenilirlik verileri**

Tekrarlayan dozlarda, çalışma yapılan bütün hayvan türlerinde karaciğer hedef organdır. İlk etkiler, klinik uygulamada kullanılan dozun yaklaşık 10 katı gibi yüksek dozlarda ortaya çıkar ve geri dönüşümlüdür.

Milnasipran mutajenik veya karsinojenik değildir. Deneysel olarak milnasiprana ait teratojenik veya fetotoksik bir etki gösterilmemiştir

## **6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER**

### **6.1. Yardımcı maddelerin listesi**

Kalsiyum hidrojen fosfat dihidrat

Karmelloz kalsiyum

Povidon K30

Susuz kolloidal silika

Magnezyum Stearat

Talk

Titanyum dioksit (E171)

Kırmızı demir oksit (E172)

Sarı demir oksit (E172)

Jelatin

## **6.2. Geçimsizlikler**

Bilinen herhangi bir geçimsizliği bulunmamaktadır.

## **6.3. Raf ömrü**

36 ay

## **6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler**

30°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklanmalıdır.

## **6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği**

PVC/Alüminyum blister.

## **6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler**

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller "Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği" ve "Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü yönetmeliklerine uygun olarak imha edilmelidir.

## **7. RUHSAT SAHİBİ**

PIERRE FABRE İLAÇ A.Ş

Anel İş Merkezi Saray Mah.

Site Yolu Sok. No:5/27

34768 Ümraniye - İSTANBUL

Tel : 0 216 636 74 00

Faks: 0 216 636 74 04

## **8. RUHSAT NUMARASI**

133/84

**9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ**

İlk ruhsat tarihi: 16.08.2012

Ruhsat yenileme tarihi:

**10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ**