

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

IXEL 25 mg kapseli, kova

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kova kapseli sisältää 25 mg milnasipraanihydrokloridia, joka vastaa 21,77 mg milnasipraaniemästä.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1

3. LÄÄKEMUOTO

Kapseli, kova.

Vaaleanpunainen kansi ja runko, merkintä 'Ixel 25'.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Masennustilojen hoito aikuisilla.

4.2 Annostus ja antotapa

Annos ja antotapa

Suosittelu annos on 100 mg vuorokaudessa jaettuna kahteen 50 mg:n annokseen, 1 kapseli aamulla ja illalla mieluiten aterioiden aikana.

Tässä annostuksessa käytetään 50 mg:n kapseleita.

Vanhemmilla henkilöillä annoksen säätäminen ei ole tarpeellista, jos munuaistoiminta on normaali (ks. Farmakokinetiikka).

Potilailla, joilla on munuaisten vajaatoiminta, annoksen säätäminen on tarpeellista. Suositeltua annosta vähennetään 50 mg:aan tai 25 mg:aan riippuen munuaisten vajaatoiminnan vaikeusasteesta (ks. Farmakokinetiikka).

Tässä annostuksessa käytetään 25 mg:n kapseleita.

Seuraavaa annoksen säätämistapaa suositellaan.

Kreatiniinipuhdistuma (Pt-Krea-Cl) (ml/min)	Annos/24 h
Pt-Krea-Cl \geq 60	50 mg x 2
60>Pt-Krea-Cl \geq 30	25 mg x 2
30>Pt-Krea-Cl \geq 10	25 mg

Hoidon kesto:

Masennustilojen lääkehoito on oireenmukaista.

Kuten muillakin masennuslääkkeillä milnasipraanin vaikutus alkaa vasta tietyn viiveen jälkeen, joka voi vaihdella yhdestä kolmeen viikkoon.

Sairauden uusiutumisen estämiseksi yhden masennusjakson lääkehoidon tulisi jatkua useita kuukausia (tavallisesti n. 6 kuukautta).

Milnasipraanihoito tulee keskeyttää asteittain.

Muu samanaikainen psykiatrilääkehoito

Rauhoittavan tai anksiolyyttisen lääkityksen samanaikainen antaminen voi olla hyödyllistä hoidon alussa ahdistusoireiden esiintymisen tai pahenemisen estämiseksi.

Kuitenkaan anksiolyyttiset lääkeaineet eivät välttämättä suojaa potilasta itsemurhayrityksiltä.

4.3 Vasta-aiheet

Milnasipraanilääkitystä ei pidä koskaan käyttää seuraavissa tapauksissa:

- yliherkkyys milnasipraanille tai apuaineille
- samanaikaisesti irreversiibelien MAO:n estäjien kanssa (ks. Yhteisvaikutukset)
- imetyksen aikana
- huonossa hoitotasapainossa oleva verenpainetauti, vaikea tai epävakaa sepelvaltimotauti, sillä verenpaineen nousu tai sykkeen nopeutuminen saattavat pahentaa olemassa olevia sairauksia

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Itsemurha/itsemurha-ajatukset tai masennuksen paheneminen

Masennukseen liittyy lisääntynyt alttius itsemurha-ajatuksiin, itsensä vahingoittamiseen ja itsemurhiin (itsemurhaan liittyvät tapahtumat). Tämä alttius säilyy kunnes itse taudissa tapahtuu merkittävää paranemista. Koska paranemista ei ehkä tapahdu ensimmäisten viikkojen aikana hoidon aloituksesta, tulee potilaita seurata tarkoin siihen saakka, että paranemista tapahtuu. Kliinisen kokemuksen perusteella tiedetään, että itsemurha-alttius kasvaa taudin paranemisen alkuvaiheessa.

Potilaat, joilla on aiemmin ollut itsemurha-ajatuksia tai -käyttäytymistä, tai joilla on merkittävässä määrin itsemurhaan liittyviä ajatuksia ennen hoidon aloitusta, ovat alttiimpia itsemurha-ajatuksille ja -yrityksille, ja heitä tulee tarkkailla erityisesti hoidon aikana. Meta-analyysi lumekontrolloiduilla psykiatrisilla aikuispotilailla tehdyistä masennuslääketutkimuksista osoitti, että alle 25-vuotiailla potilailla alttius itsemurhakäyttäytymiseen lisääntyi masennuslääkettä saaneilla verrattuna lumelääkettä saaneisiin. Riskialttiita potilaita tulee seurata tarkkaan etenkin hoidon alkuvaiheessa ja kun tehdään muutoksia annostukseen. Potilaiden (ja heidän hoitajiensa) tulee kiinnittää huomiota mahdollisen masennuksen pahenemiseen, itsemurhakäyttäytymisen tai -ajatusten lisääntymiseen tai outoon käytökseen. Jos tällaista esiintyy, tulee välittömästi hakeutua lääkärin hoitoon.

Seksuaalinen toimintahäiriö

Selektiiviset serotoniinin takaisinoton estäjät (SSRI-lääkkeet / serotoniinin ja noradrenaliinin takaisinoton estäjät (SNRI-lääkkeet) voivat aiheuttaa seksuaalisen toimintahäiriön oireita (katso kohta 4.8). Ilmoituksia on tehty pitkäkestoisista seksuaalisista toimintahäiriöistä, joiden oireet ovat jatkuneet SSRI-/SNRI-lääkkeen käytön lopettamisesta huolimatta.

Käyttö lapsilla ja alle 18-vuotiailla nuorilla

Milnasipraania ei tule käyttää lasten ja alle 18-vuotiaiden nuorten hoitoon.

Suisidaalista käyttäytymistä (itsemurhayrityksiä ja itsemurha-ajatuksia) sekä vihamielisyyttä (pääasiassa aggressiota, vastustavaa käyttäytymistä ja vihaa) havaittiin kliinisissä tutkimuksissa useammin masennuslääkettä saaneilla lapsilla ja nuorilla kuin lumelääkettä saaneilla lapsilla ja nuorilla. Jos hoitopäätös kliinisen tarpeen perusteella silti tehdään, pitäisi potilasta seurata tarkasti suisidaalisten oireiden ilmaantumisen varalta. Lisäksi pitkän aikavälin turvallisuutta koskevat tiedot lasten ja nuorten

kasvamisesta, kypsymisestä sekä kognitiivisesta kehityksestä ja käyttäytymisen kehityksestä ovat puutteelliset.

Serotoniinioireyhtymä

Kuten muillakin serotonergisillä aineilla, milnasipraanihoidon yhteydessä saattaa kehittyä serotoniinioireyhtymä, joka voi olla hengenvaarallinen. Tämä on mahdollista erityisesti silloin, jos samanaikaisesti käytetään muita serotonergiseen neurotransmitterijärjestelmään vaikuttavia lääkkeitä (kuten irreversiibelit MAO:n estäjät (iproniatsidi), MAO-A:n estäjät (linetsolidi, moklobemidi, metyleenisininen), mäkikuisma [*Hypericum perforatum*], petidiini, tramadoli, useimmat masennuslääkkeet (ks. kohdat 4.3 ja 4.5)).

Serotoniinioireyhtymän oireita voivat olla:

- ruoansulatushäiriöt (ripuli),
- psykiatriset ja käyttäytymisen muutokset (agitaatio, sekavuus, hypomania)
- motoriset toimintahäiriöt (vapina, lihasjäykkyys, pakkoliikkeet, heijasteiden kiihtyneisyys ja ataksia)
- autonomisen hermoston epävakaus (epävakaa verenpaine, sydämen tiheälyöntisyys, vilunväristykset, hypertermia, mahdollisesti kooma).

Milnasipraania ei suositella käytettäväksi samanaikaisesti α - ja β -sympatomimeettien (lihaksen- tai laskimonsisäinen käyttö) tai MAO-A:n estäjien (kuten linetsolidin, moklobemidin ja metyleenisinisen) kanssa.

Käyttöön liittyvät varotoimenpiteet

Potilaat, joilla on unettomuutta tai hermostuneisuutta hoidon alkuvaiheessa, saattavat tarvita lyhytkestoista, oireenmukaista hoitoa.

Jos potilaan tila muuttuu selvästi maaniseksi, milnasipraanihoito täytyy keskeyttää ja yleensä korvata sedatiivisella antipsykootilla.

Ixel-valmisteen käyttö on keskeytettävä, jos potilaalle ilmaantuu keltaisuutta tai muita maksan toimintahäiriöön viittaavia merkkejä. Ixel-hoitoa ei pidä aloittaa uudelleen, ellei näille oireille ole löydetty muuta syytä.

Vaikka yhteisvaikutuksia alkoholin kanssa ei ole osoitettu, tulee alkoholin nauttimista välttää, kuten muidenkin psykenlääkkeiden kanssa.

Terveillä vapaaehtoisilla milnasipraanipitoisuus elimistössä nousi 20 %:lla, kun lääkitykseen yhdistettiin levomepromatsiini. Suurempi pitoisuuden nousu voi olla mahdollista iäkkäämmillä potilailla tai munuaisten vajaatoimintapotilailla, jos näitä lääkkeitä käytetään yhdessä.

Seuraavissa tapauksissa varovaisuutta pitää noudattaa annettaessa milnasipraania:

- *potilaat, joilla on munuaisten vajaatoiminta:*

Annostusta saatetaan joutua pienentämään eliminaation puoliintumisajan pidentymisen vuoksi (ks. Annostus ja antotapa);

- *potilaat, joilla esiintynyt virtsaamisvaikeuksia, erityisesti potilaat, joilla on eturauhasen liikakasvu ja muita urogenitaalisia sairauksia:*

milnasipraanin vaikutusmekanismin noradrenergisen osatekijän vuoksi virtsaamishäiriöiden seuranta on tarpeellista;

- *potilaat, joilla on kohonnut verenpaine tai sydänsairaus:*

Verenpainetta ja sydämen sykettä seurataan kaikilta potilailta milnasipraanihoidon alussa, annostosten yhteydessä sekä määrääjain hoidon aikana. Tarkempaa seurantaa suositellaan potilaille, joilla on tiedossa oleva sydän-verisuonisairauden riski. Jos potilaan verenpaine tai syke ovat jatkuvasti koholla, milnasipraanihoidon keskeyttämisestä on harkittava, mikäli tämä on kliinisesti perusteltua.

- potilaat, joilla on kohonnut silmänpaine tai silmänpainetaudin (ahdaskulmaglaukooma) riski

- potilaat, joilla on todettu epilepsia:

Varovaisuutta tulee noudattaa ja mikäli potilaalle tulee epileptinen kohtaus, tulee hoito keskeyttää.

Mahdollisesti antidiureettisen hormonin liikaerityssyndroomasta johtuvaa hyponatremiaa on todettu serotoniinin takaisinoton estäjää käyttävillä potilailla. Varovaisuutta on noudatettava hoidettaessa vanhuksia, diureetteja käyttäviä tai potilaita, jotka saavat muuta hyponatremiaa aiheuttavaa hoitoa tai potilaita, joilla on kirroosi tai ravitsemushäiriö.

Verenvuototapauksia, joissakin tapauksissa vakavia, on todettu serotoniinin takaisinoton estäjien käytön yhteydessä. Varovaisuutta tulee noudattaa hoidettaessa potilaita, jotka saavat samanaikaisesti oraalisia antikoagulantteja, verihutaleiden toimintaan vaikuttavia lääkkeitä (esim. tulehduskipulääkkeet ja aspiriini) tai muita lääkkeitä, jotka saattavat lisätä verenvuotoriskiä. Varovaisuus on myös tarpeen niiden potilaiden kohdalla, joilla on aiemmin todettu verenvuotohäiriöitä.

Milnasipraanin tehoa ja turvallisuutta aikuisten vakavan masennuksen hoidossa annoksella > 100 mg/vrk ei ole vahvistettu. Potilailla, jotka eivät ole kliinisesti hyötäneet annoksesta 100 mg/vrk, hoito on lopetettava.

Hoidon lopettaminen

Serotoniinin takaisinoton estäjiin sekä serotoniinin ja noradrenaliinin takaisinoton estäjiin liittyvä vieroitusoireiden riski saattaa riippua useista tekijöistä, mm. hoidon kestosta ja annoksesta sekä annoksen pienentämisnopeudesta. Oireet ovat yleensä lieviä tai kohtalaisia, mutta voivat joillakin potilailla olla vaikeitakin. Ne ilmenevät tavallisesti ensimmäisten päivien aikana hoidon lopettamisesta, mutta erittäin harvoin on todettu oireita myös silloin, kun potilaalta on epähuomiossa jäänyt annos ottamatta. Nämä oireet helpottuvat yleensä itsekseen ja loppuvat kahden viikon sisällä, vaikkakin saattavat joillakin potilailla pitkittyä (2-3 kuukautta tai kauemmin).

Tämän vuoksi on suositeltavaa, että milnasipraanihoitoa lopetettaessa annosta pienennetään vähitellen eikä lopeteta äkillisesti pitkään jatkuneen käytön jälkeen (ks. kohta 4.2 ja 4.8).

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yhteisvaikutuksia on tutkittu ainoastaan aikuisilla.

*Serotoniinioireyhtymä:

Kuten muillakin serotonergisillä aineilla, milnasipraanihoidon yhteydessä saattaa kehittyä serotoniinioireyhtymä, joka voi olla hengenvaarallinen. Tämä on mahdollista erityisesti silloin, jos samanaikaisesti käytetään muita serotonergiseen neurotransmitterijärjestelmään vaikuttavia lääkkeitä (kuten irreversiibelit MAO:n estäjät (iproniatsidi), MAO-A:n estäjät (linetsolidi, moklobemidi, metyleenisininen), mäkikuisma [*Hypericum perforatum*], petidiini, tramadoli, useimmat masennuslääkkeet (ks. kohdat 4.3 ja 4.5)).

Serotoniinioireyhtymän oireita voivat olla:

- ruoansulatushäiriöt (ripuli),
- psykiatriset ja käyttäytymisen muutokset (agitaatio, sekavuus, hypomania)
- motoriset toimintahäiriöt (vapina, lihasjäykkyys, pakkoliikkeet, heijasteiden kiihtyneisyys ja ataksia)
- autonomisen hermoston epävakaus (epävakaata verenpaine, sydämen tiheälyöntisyys, vilunväristykset, hypertermia, mahdollisesti kooma).

Vasta-aiheet lääkeyhdistelmät

Irreversiibelit MAO:n estäjät (iproniatsidi)

Serotoniinioireyhtymän* riski (ks. edellä).

MAO-estäjähoitoa lopettamisen ja milnasipraanihoidon aloittamisen välillä pitää olla kahden viikon tauko, ja milnasipraanihoidon lopettamisen ja MAO:n estäjällä hoidon aloittamisen välillä ainakin yhden viikon tauko.

Yhdistelmähoidot, joita ei suositella

α- ja β-sympatomimeetit (lihaksen- tai laskimonsisäisesti)

Kohtauksellinen hypertensio, johon mahdollisesti liittyy rytmihäiriö (sympatomimeettisen aineen soluunoton esto sympaattiseen hermopäätteeseen).

MAO-A:n estäjät (linetsolidi, moklobemidi, metyleenisininen)

Serotoniinioireyhtymän* riski (ks. edellä).

Jos tätä yhdistelmää ei voida välttää, potilasta on seurattava hyvin huolellisesti.

Yhdistelmähoito tulee aloittaa pienimmällä suositellulla annoksella.

Yhdistelmät, jotka vaativat käyttöön liittyviä varotoimia

Adrenaliini (anto ikeniin tai subkutaanisesti)

Lisääntyneestä ventrikulaarisesta ärtyvyydestä johtuva vakava kammiooperäinen rytmihäiriö.

Annostelurajoitus esim. alle 0,1 mg adrenaliinia 10 minuutissa tai 0,3 mg tunnissa aikuisille.

Suun kautta otettavat antikoagulantit, verihituleiden toimintaan vaikuttavat lääkkeet, esim. NSAID:t ja aspiriini tai muut lääkkeet, jotka saattavat lisätä vuotoriskiä

4.6 Raskaus ja imetys

Raskaus

Milnasipraanin käytöstä raskaana oleville naisille ei ole riittävästi tietoja.

Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3).

Kun serotoniinin takaisinoton estäjä on käytetty raskauden aikana, vastasyntyneellä on todettu mahdollisesti niistä johtuvia vieroitusoireyhtymiä tai serotoniinitoksisuuteen liittyviä oireita, kuten takypneaa, imemisvaikeuksia, vapinaa, hypertoniaa tai hypotoniaa, unihäiriöitä, yliärtyvyyttä tai harvoin pitkittynyttä itkua. Oireet ilmenevät ensimmäisinä päivinä syntymän jälkeen, ja ne ovat yleensä lyhytkestoisia ja lieviä.

Näin ollen milnasipraanin käyttöä ei suositella raskauden aikana eikä sellaisten naisten hoitoon, jotka voivat tulla raskaaksi ja jotka eivät käytä ehkäisyä.

Imetys

Imettäminen on vasta-aiheinen, koska pieniä määriä milnasipraania erittyy rintamaitoon.

Hedelmällisyys

Milnasipraani vaikutti raskauteen ja aiheutti alkiokuolleisuutta ilman turvamarginaalia (ks. kohta 5.3).

Vaikuttavan aineen milnasipraanin vaikutuksista ihmisen hedelmällisyyteen ei ole saatavissa tietoja.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Vaikka kognitiivisissa ja psykomotorisissa toiminnoissa ei ole havaittu mitään muutoksia terveillä vapaaehtoisilla, milnasipraanilääkitys voi vähentää tiettyjen vaarallisten tehtävien kuten koneiden käyttöön tai autolla ajoon tarvittavaa henkistä ja fyysistä suorituskykyä.

4.8 Haittavaikutukset

Milnasipraanihoidon aikana todetut haittavaikutukset tulevat esiin pääasiassa hoidon ensimmäisen viikon tai ensimmäisten kahden viikon aikana ja häviävät myöhemmin masennustilan samanaikaisesti tapahtuvan

paranemisen yhteydessä.

Seuraavassa taulukossa on esitetty haittavaikutukset, joiden kausaliteettia ei poissuljettu 13 kliinisessä tutkimuksessa, joihin sisältyi 5 lumekontrolloitua kliinistä tutkimusta (yhteensä 3 059 masennusta sairastavaa potilasta, joista 2 557 oli mielisäipraania ja 502 lumelääkettä saanutta potilasta).

Hoidettaessa masennuspotilaita Ixel-valmisteella kliinisissä tutkimuksissa todettuja yleisimpiä haittavaikutuksia olivat pahoinvointi ja päänsärky.

Haittavaikutustaulukko

Arvioitu esiintymistiheys:

Hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin). Yleisyysluokkaan ”hyvin harvinainen” kuuluvia haittavaikutuksia ei ole raportoitu, minkä vuoksi sarake ”hyvin harvinainen” on poistettu taulukosta.

Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Tuntematon
Veri ja imukudos				
				Mustelmat ⁽¹⁾⁽³⁾ ihon tai limakalvojen verenvuodot ⁽¹⁾⁽³⁾
Immuunijärjestelmä				
		Yliherkkyys	Anafylaktinen sokki	
Umpieritys				
			Antidiureettisen hormonin epätarkoituksenmuka inen erityis	
Aineenvaihdunta ja ravitseminen				
		Hyperlipidemia		Hyponatremia ⁽¹⁾⁽³⁾
		Painon lasku		
Psykkiset häiriöt				
	Kiihtyneisyys – ahdistus Masennus Syömishäiriö Unihäiriöt Itsetuhoisen käyttäytyminen	Paniikkikohtaus Sekavuus Harhaisuus- Hallusinaatiot Mania Libidon heikentyminen Painajaiset Itsemurha-ajatukset	Derealisaatio – epänormaali ajattelu Psykoottiset häiriöt	Aggressio
Hermosto				
Päänsärky	Migreeni Vapina Heitehuimaus – Tuntohäiriöt Uneliaisuus	Muistin heikkeneminen Akatisia Tasapainohäiriö – Makuhäiriö Pyörtyminen	Aivoverenkiertohäiri öt Dyskinesia – Parkinsonismi Kouristukset	Serotoniinisyndroom a ^{(1)(*)} Kouristukset ⁽¹⁾⁽²⁾
Silmät				
		Silmien kuivuminen – Silmäkipu Mydriaasi Silmän mukautumishäiriö –		

		Näön hämärtyminen – Näön heikkeneminen		
Kuulo ja tasapainoelin				
		Tinnitus – Huimaus		
Sydän				
	Takykardia Sydämentykytys	Arytmia – Haarakatkos – Lisälyönnit Sydäninfarkti	Angina pectoris	Takotsubo- kardiomyopatia
Verisuonisto				
	Kuumat aallot Hypertensio	Raynaud'n oireyhtymä Hypotensio – Ortostaattinen hypotensio		
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina				
		Yskä – Dyspnea Nenän kuivuminen – Nieluoireet		
Ruoansulatuselimistö				
Pahoinvointi	Ummetus – Ripuli Vatsakipu – Dyspepsia – Oksentelu Suun kuivuminen	Koliitti – gastriitti Ruokatorven motiliteettihäiriö Vatsavaivat – vatsan turvotus Gastroduodenaalinen haava Peräpukamat Suutulehdus		
Maksa ja sappi				
		Maksaentsyymien nousu	Hepatiitti – Maksasoluvaurio	Sytolyttinen hepatiitti ⁽¹⁾
Iho ja ihonalainen kudos				
	Kutina – Ihottuma Liikahikoilu	Urtikaria Dermatiitti - Dermatoosi	Valoherkistymä	Stevens–Johnsonin oireyhtymä
Luusto, lihakset ja sidekudos				
	Tuki- ja liikuntaelimestön kipu	Lihasten jäykkyys - Myalgia		
Munuaiset ja virtsatiet				
	Dysuria - Pollakisuria	Kromaturia – Virtsainkontinenssi – Virtsauampi		
Sukupuolielimet ja rinnat				
	Ejakulaatiohäiriöt Erektiohäiriöt Kiveskipu	Amenorrea Menorragia Vuotohäiriöt Metrorragia Eturauhashäiriöt		
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat				

	Väsymys	Kuume Rintakipu – Vilunväristykset – Epänormaali olo – Huonovointisuus		
--	---------	--	--	--

(1) Valmisteen markkinoille tulon jälkeen raportoitujen haittavaikutusten arvioitu esiintymistiheys; ei ole todettu lumekontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa.

(2) Todettu erityisesti potilailla, joilla on aiemmin todettu epilepsia

(3) Ks. kohta 4.4

(*) Serotoniinireyhtymä, erityisesti silloin, kun milnasipraania käytetään muiden lääkeaineiden kanssa (ks. kohta 4.5). Oireyhtymään liittyy vähintään kolme seuraavista oireista: psyykkisen tilan ja käyttäytymisen muutokset (jännittyneisyys, sekavuus, ahdistuneisuus, kiihtyneisyys, delirium, levottomuus), motoriset häiriöt (vapina, jäykkyys, myoklonus, hyperrefleksia ja ataksia), hypo- tai hypertensio sekä autonomiset oireet, kuten hikoilu, kuume, vapina ja ripuli.

Itsemurha-ajatuksia ja -käyttäytymistä on raportoitu Ixel-hoidon aikana tai pian hoidon lopettamisen jälkeen (ks. kohta 4.4.).

Vieroitusoireet

Milnasipraanihoidon lopettamisen jälkeen on raportoitu muutamasta tapauksesta, joihin on saattanut liittyä vieroitusoireita. Serotoniinin takaisinoton estäjillä sekä serotoniinin ja noradrenaliinin takaisinoton estäjillä oireet ovat yleensä lieviä tai kohtalaisia ja paranevat itsekseen, mutta voivat joillakin potilailla olla vaikeita tai pitkittyä. Tämän vuoksi on suositeltavaa, että milnasipraanihoitoa lopetettaessa annosta pienennetään vähitellen (ks. kohta 4.2 ja 4.4).

Muut reaktiot, joita on todettu myyntiluvan myöntämisen jälkeen käyttöaiheessa masennus (esiintymistiheys tuntematon)

Jotkut haittatapahtumat voivat liittyä depressiivisen sairauden luonteeseen:

- psykomotorisen estyneisyyden poistuminen, johon liittyy itsemurhariski
- mielialan vaihtelut, joihin liittyy maniajaksoja
- psykoottisten potilaiden harhaisuuden uudelleen aktivoituminen
- kohtaukselliset tuskaisuusoireet (aktivoivien antidepressiivisten lääkkeiden kanssa)

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Milnasipraanilla on raportoitu harvoja yliannostustapauksia.

Milnasipraanin suurten annosten oksennuttava vaikutus voi merkittävästi vähentää yliannostusriskiä. 200 mg:n annoksella on yleisesti todettu seuraavia oireita (> 10 %): pahoinvointia, liiallista hikoilua ja ummetusta.

Milnasipraaniannosten ollessa 800 mg - 1 g monoterapiassa esiintyy pääasiallisina oireina oksentelua, hengitysvaikeuksia (hengittämättömyyskohtaukset) ja takykardiaa.

Erittäin suurten annosten jälkeen (1,9 g - 2,8 g) yhdessä muiden lääkkeiden (erityisesti bentsodiatsepiinien)

kanssa esiintyy lisäksi seuraavia oireita: uneliaisuutta, hyperkapniaa ja tajunnan häiriöitä.

Yliannostuksen hoito:

Milnasipraanille ei ole olemassa spesifistä antidoottia.

Hoito on oireenmukainen, vatsahuuhtelu ja lääkehiilen anto suoritetaan mahdollisimman pian lääkkeen ottamisen jälkeen. Potilaan tarkkailua on jatkettava ainakin 24 tunnin ajan.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

DEPRESSIOLÄÄKE.

MUUT DEPRESSIOLÄÄKKEET

ATC koodi: N06AX17

Milnasipraani estää (5-HT) serotoniinin sekä noradrenaliinin takaisinoton.

Useimmista trisyklisistä masennuslääkkeistä poiketen milnasipraani ei sitoudu α_1 -adrenergisiin tai H_1 -histaminergisiin reseptoreihin. Reseptoritutkimukset osoittavat, että milnasipraani ei sitoudu merkittävästi kolinergisiin (muskariini-) reseptoreihin. Milnasipraanilla ei myöskään ole vaikutusta D_1 - tai D_2 -dopaminergisiin reseptoreihin, bentsodiatsepiini- tai opioidireseptoreihin.

Ihmisillä:

- terapeuttisilla annoksilla plasmapitoisuuksien on todettu olevan jatkuvasti tasolla, joka vastaa 50 % - 90 % noradrenaliinin ja serotoniinin takaisinoton estoa.
- maha-suolikanavassa ja urogenitaalisessa järjestelmässä havaitut farmakologiset vaikutukset näyttävät liittyvän noradrenaliinin takaisinoton estoon, jolla saattaa olla asetyylikoliinia estävä vaikutus (epäsuora antikolinerginen vaikutus).
- milnasipraani ei aiheuta merkittäviä kliinisiä muutoksia sydämen repolarisaatioon tai johtumiseen.
- se ei vaikuta kognitiiviseen toimintaan ja sen sedatiivinen vaikutus on vähäinen.
- milnasipraanilla hoidettujen depressiopotilaiden unihäiriöt vähenevät.

Nukahtamiseen kuluva latenssiaika lyhenee, yöllisiä heräämisiä on vähemmän ja paradoksaalisen unen alkamiseen kuluva latenssiaika pitenee.

Unen kokonaiskesto pitenee.

Verrattaessa milnasipraanin tehoa serotoniiniselektiivisten ja trisyklisten depressiolääkkeiden tehoon huomattiin tehon olevan vähäisempi kuin klomipramiinin teho.

5.2 Farmakokineetiikka

Imeytyminen

Milnasipraani imeytyy hyvin suun kautta annostelun jälkeen.

Ruokailu ei vaikuta hyötyosuuteen, joka on noin 85 %.

Huippupitoisuus plasmassa (C_{max}) saavutetaan n. 2 tunnissa (T_{max}) suun kautta annostelun jälkeen.

Tämä pitoisuus on n. 120 ng/ml 50 mg:n kerta-annoksen jälkeen.

Pitoisuudet ovat annoksesta riippuvia aina 200 mg:aan asti antokertaa kohti.

Toistuvassa annostelussa vakaa tila saavutetaan 2 - 3 päivän kuluessa pitoisuuden noustua noin 70 %:sta 100 %:iin kerta-annokseen verrattuna (C_{max} : 216 ng/ml).

Yksilöiden välinen vaihtelu on vähäistä.

Jakaantuminen

Sitoutuminen proteiineihin on vähäistä (13 %) eikä se saturoidu.

Milnasipraanin jakaantumistilavuus on n. 5 l/kg kokonaispuhdistuman ollessa n. 40 l/h.

Munuaispuhdistuma ja munuaisten ulkopuolella tapahtuva puhdistuma ovat yhtäsuuret.

Biotransformaatio

Milnasipraani metaboloituu pääasiassa glukuronidikonjugaatiolla.

On löydetty hyvin pieniä määriä aktiivisia metaboliitteja, joilla ei ole kliinistä merkitystä.

Eliminoituminen

Eliminoitumisen puoliintumisaika plasmassa on noin 8 tuntia.

Milnasipraani eliminoituu pääasiassa (90 %) munuaisten tubulussekreetion kautta muuttumattomana.

Toistuvan annostelun jälkeen milnasipraani eliminoituu täydellisesti 2 - 3 päivän kuluessa hoidon lopettamisesta.

Riskipotilaat

Potilaat, joiden maksan toiminta on heikentynyt.

Maksan toiminnan heikentyminen ei muuta merkittävästi milnasipraanin farmakokinetiikkaa.

Potilaat, joilla on munuaisten vajaatoiminta

Milnasipraanin eliminaatio hidastuu munuaisten vajaatoimintapotilailla suhteessa munuaisten toiminnan heikentymiseen (ks. Annostus ja antotapa).

Yli 65-vuotiaat potilaat

Milnasipraanin farmakokinetiikka ei merkittävästi muutu iäkkäillä potilailla.

Munuaisten toiminnan fysiologiset muutokset tulisi kuitenkin ottaa huomioon (ks. Annostus ja antotapa).

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Pääasialliset kohde-elimet ovat maksa todennäköisesti mukautuvuutensa vuoksi sekä hermosto.

Milnasipraani ei ole mutageeninen eikä karsinogeeninen.

Milnasipraani vaikutti rottien hedelmällisyyteen ja aiheutti alkiokuolleisuutta ilman turvamarginaalia.

Tutkimustietojen perusteella milnasipraani ei ole teratogeeninen.

Milnasipraanin antaminen rotille tiineyden viimeisen kolmanneksen ja imetyksen aikana aiheutti emoissa toksisuuden merkkejä ja vaikutti poikasen elinkelpoisuuteen, kasvuun ja kehitykseen. Sellaisilla annoksilla, jotka hidastavat painonnousua on vaikutusta poikasten lisääntymisparametreihin (naaraiden heikentynyt hedelmällisyys). Ihmisen altistuksen turvamarginaalia ei ole vahvistettu pre- ja postnataalisten kehitystutkimusten perusteella.

Milnasipraanin ja sen metaboliittuen on havaittu erittyvän äidinmaitoon, kun milnasipraania annettiin imettäville rotille.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Kalsiumvetyfosfaattidihydraatti

Karmelloosikalsium

Povidoni K30

Vedetön kolloidinen piidioksidi
Magnesiumstearaatti
Talkki

Kapselin kuori:

Kapselin kansi ja runko (vaaleanpunainen): titaanidioksidi (E171), punainen ja keltainen rautaoksidi (E172) sekä liivate.

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

3 vuotta

6.4 Säilytys

Säilytä alle +30°C.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koko

Polyvinyyliloridi/alumiinifolioläpipainopakkaus, sisältäen 14, 28, 56 tai 112 kapselia.

Polypropyleenipullo, joissa polyetyleenikorkki, sisältäen 14, 28, 56 tai 112 kapselia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Käyttö- ja käsittelyohjeet

Ei oleellinen.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Pierre Fabre Pharma Norden AB
Karlavägen 108
115 26 STOCKHOLM
Ruotsi

8. MYYNTILUVAN NUMERO

13571

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/ UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

21.09.1998 / 6.12.2006

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

5.12.2019