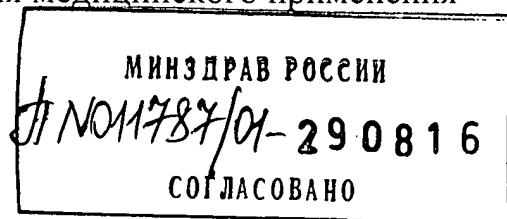


МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

по применению лекарственного препарата для медицинского применения

Иксел



Регистрационный номер: П N011787/01

Торговое название препарата: Иксел

Международное непатентованное название: милнаципран

Лекарственная форма: капсулы

Состав

1 капсула содержит

	Количество, мг	
	капсулы 25 мг	капсулы 50 мг
<i>Активное вещество:</i>		
милнаципрана гидрохлорид	25,00	50,00
<i>Вспомогательные вещества:</i>		
кальция гидрофосфата дигидрат	50,925	101,85
кармеллоза кальция	22,150	44,30
Повидон К30	2,10	4,20
кремния диоксид коллоидный	0,625	1,25
магния стеарат	2,10	4,20
тальк	2,10	4,20
<i>Оболочка капсулы:</i>	<i>Крышечка / корпус</i>	<i>Крышечка / корпус</i>
титана диоксид	0,286 / 0,494	0,392 / 0,294
краситель железа оксид красный	0,024 / 0,042	0,033 / 0,139
краситель железа оксид желтый	0,036 / 0,062	0,049 / 0,132
желатин	до 14,3 / 24,7	до 19,6 / 29,4

Описание

Капсулы 25 мг:

Твердые желатиновые капсулы № 4, крышечка – оранжево-розового цвета с черного цвета оттиском «IXEL», корпус – оранжево-розового цвета с черного цвета оттиском «25».

Капсулы 50 мг:

Твердые желатиновые капсулы № 3, крышечка – оранжево-розового цвета с черного цвета оттиском «IXEL», корпус – оранжево-коричневого цвета с черного цвета оттиском «50».

Содержимое капсул для обеих дозировок: порошок от белого до почти белого цвета, допускается наличие конгломератов (комочков), которые при надавливании стеклянной палочкой легко превращаются в порошок.

Фармакотерапевтическая группа: антидепрессант

Код АТХ: N06AX17

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Милнаципран является селективным ингибитором обратного захвата моноаминов (серотонина (5 НТ) и норадреналина).

Милнаципран не связывается с м-холинорецепторами, α_1 -адренорецепторами, H_1 -гистаминовыми рецепторами, а также D_1 и D_2 -дофаминергическими, бензодиазепиновыми и опиоидными рецепторами.

Милнаципран практически не оказывает влияния на реполяризацию или проводимость сердца.

Милнаципран не оказывает влияния на когнитивную функцию и обладает незначительным седативным эффектом.

Милнаципран эффективен при нарушениях сна у пациентов с депрессивными состояниями: сокращается время засыпания, снижается число ночных пробуждений, увеличивается временной период до начала быстрой фазы сна, увеличивается общая продолжительность сна.

Эффективность милнаципрана сравнима с эффективностью селективных ингибиторов обратного захвата серотонина и трициклических антидепрессантов, но уступает кломипрамину.

Фармакокинетика

Всасывание

После приема внутрь милнаципран хорошо всасывается. Биодоступность составляет около 85 % и не зависит от особенностей и режима питания. Максимальная концентрация в плазме крови (C_{max}) достигается приблизительно через 2 ч (T_{max}) после приема внутрь. После приема препарата в однократной дозе 50 мг C_{max} составляет около 120 нг/мл. Дозозависимое увеличение C_{max} отмечалось при приеме препарата в дозах до 200 мг. После повторных приемов препарата равновесная концентрация достигается в течение 2-3 суток, при этом она на 70 % - 100 % больше, чем после приема однократной дозы (C_{max} : 216 нг/мл).

Межиндивидуальная вариабельность низкая.

Распределение

Связывание с белками плазмы крови низкое (13%) и ненасыщаемое. Объем распределения милнаципрана составляет около 5 л/кг при общем клиренсе около 40 л/час. Почечный и непочечный клиренс одинаковы.

Метаболизм

Милнаципран практически не метаболизируется, активного метаболита не существует, конъюгирует с глюкуроновой кислотой.

Выведение

Период полувыведения ($T_{1/2}$) милнаципрана составляет около 8 часов. Выведение в неизменном виде преимущественно через почки (90% введенной дозы) за счет тубулярной секреции.

По окончании курсового лечения милнаципран полностью выводится из организма в течение 2-3 суток после прекращения приема препарата.

Особые группы пациентов

Пациенты с нарушениями функции печени

Нарушение функции печени не приводит к значимым изменениям фармакокинетических параметров милнаципрана.

Пациенты с почечной недостаточностью

Скорость выведения милнаципрана снижается пропорционально степени изменения функции почек.

Пациенты старше 65 лет

Фармакокинетические параметры милнаципрана у пожилых пациентов существенно не изменяются. Однако, при подборе дозы необходимо принимать во внимание физиологическое изменение функции почек у пожилых пациентов.

Данные доклинических исследований безопасности

Согласно данным доклинических исследований, органом-мишенью при многократном приеме милнаципрана является печень. Нежелательные эффекты развивались при применении высоких доз, примерно в 10 раз превышающих терапевтическую дозу, и являлись обратимыми.

Доклинические данные, полученные в ходе исследований токсичности, генотоксичности и репродуктивной токсичности милнаципрана, не выявили потенциальных рисков для здоровья человека. Милнаципран не является ни мутагенным, ни канцерогенным.

Показания к применению

Лечение большого депрессивного эпизода у взрослых.

Противопоказания

Гиперчувствительность к милнаципрану или другим компонентам препарата;
совместное применение с необратимыми ингибиторами моноаминоксидазы;
период грудного вскармливания;

неконтролируемая артериальная гипертензия, тяжелое или нестабильное течение ишемической болезни сердца (поскольку эти состояния могут усугубляться вследствие побочных эффектов препарата).

Не рекомендуется применять препарат Иксел у пациентов в возрасте менее 18 лет в связи с отсутствием долгосрочных данных по безопасности и эффективности.

С осторожностью

Пациентам с бессонницей или нервозностью на начальном этапе лечения может потребоваться временная симптоматическая терапия.

Применение милнаципрана у пациентов, имеющих в анамнезе манию и/или гипоманию должно осуществляться с осторожностью в связи с потенциальной возможностью обострения этих состояний. Если у пациента наблюдается переход к выраженной мании, применение милнаципрана должно быть прекращено.

При выявлении признаков поражения печени на фоне приема препарата Иксел его применение должно быть прекращено до выяснения причины.

Данные о взаимодействии милнаципрана с алкоголем отсутствуют, тем не менее, рекомендуется избегать употребление алкоголя в период применения препарата Иксел.

Милнаципран следует назначать с осторожностью в следующих случаях:

- У пациентов с почечной недостаточностью: может потребоваться снижение дозы в связи с удлинением $T_{1/2}$ милнаципрана.
- У пациентов, имеющих в анамнезе нарушение оттока мочи, в частности, у пациентов с гиперплазией предстательной железы и другими болезнями мочеполовой системы: в связи с норадренергическим компонентом механизма действия милнаципран потенциально может вызывать (усиливать) нарушения оттока мочи, что требует соответствующего контроля.

- У пациентов с артериальной гипертензией или заболеваниями сердца: милнаципран потенциально может вызывать повышение артериального давления и учащение сердечного ритма. Перед началом лечения милнаципраном, в период подбора доз и в период лечения требуется контролировать уровень артериального давления и частоту сердечных сокращений. Пациентам с повышенным артериальным давлением и/или заболеваниями сердечно-сосудистой системы перед назначением милнаципрана желательно подобрать эффективную терапию. В случае стойкого повышения артериального давления или частоты сердечных сокращений необходимо рассмотреть вопрос о прекращении терапии милнаципраном.

- У пациентов с высоким внутриглазным давлением или риском развития закрытоугольной глаукомы.

- У пациентов с эпилепсией (в том числе в анамнезе): в случае возникновения судорог следует полностью прекратить применение препарата Иксел.

Наблюдались случаи гипонатриемии при применении ингибиторов обратного захвата серотонина, возможно, в связи с синдромом неадекватной секреции антидиуретического гормона. Необходима осторожность при применении милнаципрана у пожилых пациентов, у пациентов, принимающих диуретики или другие препараты, вызывающие гипонатриемию, а также у пациентов с циррозом печени или нарушениями питания.

Описаны случаи развития кровотечений, иногда серьезных, при применении ингибиторов обратного захвата серотонина. Необходима осторожность при совместном применении милнаципрана с пероральными антикоагулянтами, антиагрегантами (в том числе ацетилсалициловой кислотой, другими нестероидными противовоспалительными препаратами), а также другими препаратами, повышающими риск возникновения кровотечения. Также следует соблюдать осторожность при применении милнаципрана у пациентов, имеющих нарушения свертываемости крови в анамнезе.

Применение во время беременности и в период грудного вскармливания

Беременность

Клинические данные по применению милнаципрана во время беременности отсутствуют.

Доклинические исследования не выявили прямого или косвенного неблагоприятного влияния на протекание беременности, развитие эмбриона и плода, роды или постнатальное развитие.

Сообщалось о неонатальном риске (риск у новорожденного) после применения ингибиторов обратного захвата серотонина во время беременности. Данный риск может быть связан с синдромом досрочного прекращения применения препарата либо с токсичностью серотонина.

Не рекомендуется применять препарат Иксел во время беременности.

Грудное вскармливание

Милнаципран проникает в грудное молоко. Препарат Иксел противопоказан в период грудного вскармливания.

Способ применения и дозы

Препарат принимают внутрь, предпочтительно во время еды.

Пациентам с нормальной функцией почек:

рекомендованная суточная доза составляет 100 мг. Суточную дозу принимают в 2 приема по 50 мг (по одной капсуле 50 мг утром и вечером).

Пациентам с почечной недостаточностью:

необходимо уменьшить дозу препарата в зависимости от степени снижения функции почек.

Рекомендуется следующая схема подбора дозы:

Клиренс креатинина (КК) (мл/мин)	Суточная доза
$КК \geq 60$	50 мг x 2 раза
$60 > КК \geq 30$	25 мг x 2 раза
$30 > КК \geq 10$	25 мг

Продолжительность терапии

Терапия антидепрессантами является симптоматической. Эффективность милнаципрана проявляется в среднем через 1-3 недели постоянного приема. Для предотвращения рецидива лечение должно продолжаться в течение нескольких месяцев (обычно около 6 месяцев). Длительность применения препарата устанавливает лечащий врач.

Безопасность и эффективность милнаципрана при применении в суточной дозе свыше 100 мг для лечения большого депрессивного эпизода не установлены. В случае отсутствия эффективности при приеме препарата Иксел в дозе 100 мг в сутки, следует прекратить применение препарата.

Прекращение терапии

Во избежание развития синдрома отмены прекращение терапии следует осуществлять постепенно. Нельзя допускать резкого прекращения лечения после длительного применения препарата.

Побочное действие

Нежелательные реакции систематизированы по системно-органным классам и перечислены в соответствии со следующей градацией:

очень частые ($\geq 1/10$), частые (от $\geq 1/100$ до $< 1/10$),

нечастые (от $\geq 1/1000$ до $< 1/100$), редкие (от $\geq 1/10000$ до $< 1/1000$),

очень редкие ($< 1/10000$), частота неизвестна (единичные сообщения, частота не может быть оценена по имеющимся данным).

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы

Частота неизвестна: кровоизлияния в коже и слизистых оболочках (экхимоз).

Нарушения со стороны иммунной системы

Нечасто: гиперчувствительность.

Редко: анафилактический шок.

Нарушения со стороны эндокринной системы

Редко: синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона.

Нарушения со стороны обмена веществ и питания

Нечасто: гиперлипидемия, снижение веса.

Частота неизвестна: гипонатриемия.

Нарушения психики

Часто: возбуждение, беспокойство, депрессия, расстройство пищевого поведения, нарушение сна, суицидальное поведение (попытки суицида и суицидальные мысли).

Нечасто: паническая атака, спутанность сознания, бред, галлюцинации, мания, снижение либидо, кошмарные сновидения, суицидальная направленность мышления.

Редко: дереализация, патологическое мышление, психическое расстройство.

Частота неизвестна: агрессия.

Нарушения со стороны нервной системы

Очень часто: головная боль.

Часто: мигрень, тремор, ощущение головокружения, дизестезия (расстройство чувствительности), сонливость.

Нечасто: нарушение памяти, акатизия, нарушение равновесия, нарушение вкусовосприятия, обморок.

Редко: острое нарушение мозгового кровообращения, дискинезия, дрожательный паралич (паркинсонизм), судороги.

Частота неизвестна: серотониновый синдром (описание см. в разделе «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»), судороги.

Нарушения со стороны органа зрения

Нечасто: ощущение сухости глаз, боль в глазах, мидриаз, нарушение аккомодации, нечеткое зрение, нарушение зрения.

Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения

Нечасто: ощущение шума в ушах, вертиго.

Нарушения со стороны сердца

Часто: тахикардия, ощущение сердцебиения.

Нечасто: нарушение сердечного ритма, блокада ножки пучка Гиса, экстрасистолия, инфаркт миокарда.

Редко: стенокардия.

Нарушения со стороны сосудов

Часто: ощущение «приливов» крови к голове, повышение артериального давления.

Нечасто: болезнь Рейно, снижение артериального давления, ортостатическая гипотензия.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения

Нечасто: кашель, диспноэ, сухость слизистой оболочки носа, фарингеальные расстройства.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта

Очень часто: тошнота.

Часто: запор, диарея, боль в животе, расстройство пищеварения, рвота, сухость во рту.

Нечасто: колит, гастрит, нарушение моторики желудочно-кишечного тракта, ощущение дискомфорта в желудочно-кишечном тракте, вздутие живота, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, геморрой, стоматит.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей

Нечасто: повышение концентрации ферментов печени в плазме крови.

Редко: гепатит, гепатоцеллюлярные нарушения.

Частота неизвестна: цитолитический гепатит.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

Часто: зуд, сыпь, повышенное потоотделение.

Нечасто: аллергическая сыпь (крапивница), дерматит, дерматоз.

Редко: реакции фотосенсибилизации.

Частота неизвестна: синдром Стивенса - Джонсона.

Нарушения со стороны костно-мышечной системы и соединительной ткани

Часто: мышечно-скелетная боль.

Нечасто: ригидность мышц, миалгия.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей

Часто: затрудненное мочеиспускание, учащенное мочеиспускание.

Нечасто: хроматурия, недержание мочи, задержка мочеиспускания.

Нарушения со стороны половых органов и молочной железы

Часто: нарушения эякуляции, эректильная дисфункция, тестикулярная боль.

Нечасто: аменорея, гиперменорея, нарушение менструации, маточное кровотечение, нарушение функции предстательной железы.

Общие расстройства и нарушения в месте введения

Часто: ощущение усталости.

Нечасто: лихорадка, боль в груди, озноб, плохое самочувствие, общее недомогание.

Передозировка

Симптомы:

После приема дозы 200 мг: тошнота, повышенное потоотделение, запор.

После приема дозы от 800 мг до 1000 мг (в монотерапии): рвота, затрудненное дыхание, тахикардия.

После приема дозы от 1900 мг до 2800 мг (в сочетании с другими препаратами, в частности, бензодиазепинами) к описанным выше симптомам добавляются сонливость, гиперкапния, нарушения сознания.

Лечение:

Специфического антидота к милнаципрану не существует.

Лечение симптоматическое. Рекомендуется срочное промывание желудка, прием активированного угля. Медицинское наблюдение за пациентом должно продолжаться не менее 24 часов.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Представленная в разделе информация основана на исследованиях лекарственных взаимодействий милнаципрана у взрослых пациентов.

Серотониновый синдром

Серотониновый синдром может развиваться при совместном применении милнаципрана с препаратами, влияющими на серотонинергическую нейромедиаторную систему (необратимые ингибиторы моноаминоксидазы (МАО) (ипрониазид), селективные ингибиторы МАО типа А (линезолид, моклобемид, метиленовый синий), петидин, трамадол, большая часть антидепрессантов, трава зверобоя (*Hypericum perforatum*)). Серотониновый синдром представляет потенциальную опасность для жизни пациента.

Симптомы: нарушения пищеварения (диарея), изменения психического состояния и поведения (возбуждение, спутанность сознания, гипомания), нарушения двигательной функции (тремор, ригидность, миоклония, гиперрефлексия, атаксия), нарушения вегетативной нервной системы (неустойчивое артериальное давление, тахикардия, дрожь, гипертермия, возможна кома).

Противопоказанные комбинации

При совместном применении милнаципрана с необратимыми ингибиторами моноаминоксидазы (МАО) (ипрониазид) – риск возникновения серотонинового синдрома. Интервал между окончанием терапии ингибитором МАО и началом терапии препаратом Иксел должен составлять не менее двух недель. Интервал между завершением терапии препаратом Иксел и началом терапии ингибитором МАО должен составлять не менее одной недели.

Нерекомендуемые комбинации

При совместном применении с альфа- и бета- адреномиметическими средствами (для парентерального введения) – риск пароксизмальной гипертензии с возможной аритмией (подавление захвата катехоламинов симпатическими нервными волокнами).

При совместном применении с обратимыми ингибиторами МАО (линезолид, моклобемид, толлоксатон, метиленовый синий) - риск развития серотонинового синдрома. Если применения данной комбинации

невозможно избежать, то необходимо осуществлять тщательное медицинское наблюдение за пациентом. Применение данной комбинации следует начинать с самой низкой рекомендованной дозы.

Комбинации, требующие осторожности

Следует соблюдать осторожность при совместном применении с эпинефрином (для введения подкожно или в десну) – риск серьезного нарушения желудочкового ритма в результате повышения возбудимости миокарда. Необходимо ограничить скорость введения эпинефрина до менее 0,1 мг/10 мин или 0,3 мг/1 час.

При совместном применении с препаратами лития - риск развития серотонинового синдрома. Необходимо регулярное медицинское наблюдение.

Следует соблюдать осторожность при совместном применении с пероральными антикоагулянтами, с препаратами, влияющими на функцию тромбоцитов (например, нестероидные противовоспалительные препараты, аспирин) или другими препаратами, повышающими риск развития кровотечения.

При совместном применении с сердечными гликозидами (дигоксин) - (парентеральный путь введения) - риск усиления гемодинамических эффектов.

При совместном применении с левомепромазином системная экспозиция милнаципрана повышалась на 20% у здоровых добровольцев. Более значимое повышение можно ожидать у пожилых пациентов или пациентов с нарушением функции почек.

Особые указания

Суицид, суицидальные мысли или ухудшение клинических симптомов

Депрессия связана с повышенным риском возникновения суицидальных мыслей, причинения себе вреда и суицида. Данный риск сохраняется до наступления значимой ремиссии. Необходимо внимательное наблюдение за

состоянием пациента в течение первых нескольких недель лечения или более, до наступления улучшения клинических симптомов. Согласно накопленному клиническому опыту, риск суицида может повышаться на ранних стадиях выздоровления.

Известно, что пациенты с суицидальными событиями в анамнезе, или пациенты, проявляющие значительно выраженное суицидальное мышление еще до начала лечения, имеют более высокий риск возникновения суицидальных мыслей или попыток самоубийства. Такие пациенты должны находиться под тщательным медицинским наблюдением в течение всего периода лечения. Мета-анализ плацебо-контролируемых клинических исследований антидепрессантов с участием взрослых пациентов с психическими нарушениями показал, что у пациентов моложе 25 лет повышен риск суицидального поведения при приеме антидепрессантов по сравнению с приемом плацебо.

Лекарственная терапия, особенно на начальном этапе и при коррекции дозы, должна сопровождаться тщательным медицинским наблюдением, особенно за пациентами из группы высокого риска.

Пациентов, а также лиц, осуществляющих уход за пациентами, следует предупредить о необходимости контролировать любые проявления клинического ухудшения, суицидального поведения или мыслей, а также необычных изменений в поведении, и незамедлительно обращаться за консультацией к специалисту при появлении этих симптомов.

Применение у пациентов в возрасте младше 18 лет

Суицидальное поведение (попытка суицида и суицидальные мысли) и враждебность (агрессия, оппозиционное поведение и гнев) были более частыми явлениями в клинических исследованиях у детей и подростков, принимавших антидепрессанты, по сравнению с пациентами, принимавшими плацебо.

Отсутствуют долгосрочные данные по безопасности применения милнаципрана у детей и подростков в отношении роста, созревания, когнитивного и поведенческого развития.

Препарат Иксел не рекомендуется применять у пациентов в возрасте младше 18 лет.

Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами

В исследованиях у здоровых добровольцев не сообщалось об изменениях со стороны когнитивных или психомоторных функций. Тем не менее, при применении препарата возможно снижение ментальных и физических способностей, необходимых для выполнения потенциально опасных видов деятельности, требующих повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

Форма выпуска

Капсулы 25 мг, 50 мг.

По 14 капсул в блистере из ПВХ и алюминиевой фольги.

По 2 или 4 блистера вместе с инструкцией по медицинскому применению в картонную пачку.

Срок годности

3 года.

Не использовать по истечении срока годности.

Условия хранения

При температуре не выше 30 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Условия отпуска из аптек

Отпускают по рецепту

Владелец регистрационного удостоверения / Производитель:

Пьер Фабр Медикамент Продакшн

45, площадь Абель Ганс,

92100, Булонь, Франция

Организация, принимающая претензии потребителей:

ООО «Пьер Фабр»

Россия, 119435, Москва, Саввинская наб., 15

Тел.: (495)789-9533

Факс: (495)789-9534

Email: info.pfrussia@pierre-fabre.com

Представитель фирмы



М.Е. Черкасова
Черкасова М.Е.