

FACHINFORMATION
(Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Ixel 25 mg - Kapseln

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Hartkapsel enthält 25 mg Milnacipran-Hydrochlorid, entsprechend 21,77 mg Milnacipran freie Base.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Hartkapsel

Rosa Oberteil und Unterteil, mit Aufdruck „Ixel 25“

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Behandlung von depressiven Episoden („Major Depression“) bei Erwachsenen.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Dosierung und Art der Anwendung

Die empfohlene Dosis beträgt 100 mg täglich, verteilt auf zwei Gaben zu 50 mg morgens und abends, am besten mit den Mahlzeiten einzunehmen. In diesem Fall können Ixel 50 mg - Kapseln angewendet werden.

Bei älteren Patienten ist eine Anpassung der Dosierung nicht erforderlich, sofern die Nierenfunktion normal ist (siehe Abschnitt 5.2).

Bei Niereninsuffizienz ist eine Anpassung der Dosierung erforderlich.

Es wird empfohlen, die Dosis auf 50 mg oder 25 mg zu reduzieren, je nach Einschränkung der Nierenfunktion (siehe Abschnitt 5.2).

In diesem Fall sollen Ixel 25 mg - Kapseln verwendet werden.

Folgende Anpassung der Dosierung wird empfohlen:

Kreatinin-Clearance (Clcr) ml/min	Dosierung / 24 h
Clcr \geq 60	50 mg x 2
60 > Clcr \geq 30	25 mg x 2
30 > Clcr \geq 10	25 mg

Behandlungsdauer:

Die Therapie mit einem Antidepressivum ist symptomatisch.

Wie bei allen Antidepressiva zeigt sich auch bei Milnacipran die Wirksamkeit erst nach etwa 1 bis 3 Wochen.

Die Behandlung einer Episode soll über mehrere Monate (in der Regel etwa 6 Monate) durchgeführt werden, um einen Rückfall zu vermeiden.

Milnacipran soll ausschleichend abgesetzt werden.

Psychotrope Begleitmedikationen

Zu Beginn der Behandlung kann die zusätzliche Gabe von Sedativa oder Anxiolytika hilfreich sein, um einem Auftreten oder einer Verstärkung von Angstzuständen vorzubeugen.

Anxiolytika schützen jedoch nicht unbedingt vor Suizidversuchen.

4.3 Gegenanzeigen

Dieses Medikament darf in folgenden Fällen nicht eingesetzt werden:

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile.
- in Verbindung mit irreversiblen MAO-Hemmern (siehe Abschnitt 4.5).
- in der Stillperiode.
- bei unkontrollierter Hypertonie sowie bei schwerer oder instabiler koronarer Herzkrankheit, da diese Grunderkrankungen durch eine Erhöhung des Blutdrucks oder der Herzfrequenz beeinträchtigt werden können.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung Suizid/Suizidgedanken oder klinische Verschlechterung

Depression ist mit einem erhöhten Risiko für das Auftreten von Suizidgedanken, selbstschädigendem Verhalten und Suizide (suizidale Ereignisse) verbunden. Dieses Risiko dauert an, bis es zu einer signifikanten Besserung der Symptome der Depression kommt. Da die Besserung der Symptomatik nicht während der ersten Wochen der Behandlung auftritt, sollen Patienten bis zum Eintritt der Besserung engmaschig überwacht werden. Es ist eine generelle klinische Erfahrung, dass das Suizidrisiko in den frühen Stadien einer Besserung steigt.

Bei Patienten mit suizidalen Ereignissen in der Anamnese oder solchen, die vor Beginn der Therapie stark suizidgefährdet waren, ist das Risiko von Selbstmordgedanken oder –versuchen erhöht. Diese Patienten sollen daher während der Behandlung besonders sorgfältig überwacht werden. Eine Meta-Analyse von Placebo-kontrollierten klinischen Studien mit Antidepressiva bei erwachsenen Patienten mit psychiatrischen Erkrankungen zeigte bei Patienten, die jünger als 25 Jahre sind, ein erhöhtes Suizidrisiko verglichen mit Placebo. Eine sorgfältige Überwachung der Patienten, vor allem bei jenen Patienten, die ein erhöhtes Risiko aufweisen, soll im speziellen zu Therapiebeginn und bei Dosisänderungen durchgeführt werden.

Patienten (und deren Betreuer) sollen auf die Notwendigkeit aufmerksam gemacht werden, jede klinische Verschlechterung, suizidales Verhalten oder Suizidgedanken und ungewöhnliche Verhaltensänderungen sorgsam zu überwachen und bei Auftreten derartiger Symptome unverzüglich medizinischen Rat zu suchen.

Sexuelle Funktionsstörung

Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI)/Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SNRI) können Symptome einer sexuellen Funktionsstörung

verursachen (siehe Abschnitt 4.8). Es wurden lang anhaltende sexuelle Funktionsstörungen berichtet, bei denen die Symptome trotz der Absetzung von SSRI/SNRI bestehen blieben.

Anwendung bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren

Milnacipran sollte nicht zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren angewendet werden. Suizidale Verhaltensweisen (Suizidversuch und Suizidgedanken) sowie Feindseligkeit (vorwiegend Aggressivität, oppositionelles Verhalten und Wut) wurden in klinischen Studien häufiger bei mit Antidepressiva behandelten Kindern und Jugendlichen beobachtet als bei Kindern und Jugendlichen, die mit Placebo behandelt wurden. Sollte aufgrund klinischer Notwendigkeit dennoch die Entscheidung für eine Behandlung getroffen werden, ist der Patient im Hinblick auf das Auftreten suizidaler Symptome sorgfältig zu überwachen. Darüber hinaus fehlen Langzeitdaten zur Sicherheit bei Kindern und Jugendlichen in Bezug auf Wachstum, Reifung sowie kognitive Entwicklung und Verhaltensentwicklung.

Serotonin-Syndrom:

So wie bei anderen serotonergen Medikamenten auch, kann es während der Milnacipran-Behandlung zum Auftreten eines potentiell lebensbedrohlichen Serotonin-Syndroms kommen, insbesondere bei gleichzeitiger Einnahme weiterer Medikamente, die das serotonerge Neurotransmittersystem beeinflussen (z.B. irreversible MAO-Hemmer (Iproniazid, Tranylcypromin), selektive MAO-A-Hemmer (Linezolid, Moclobemid, Methylenblau), Johanniskraut (*Hypericum perforatum*), Buprenorphin, Pethidin, Tramadol oder die meisten Antidepressiva (siehe auch Abschnitte 4.3 und 4.5).

Wenn die gleichzeitige Behandlung mit anderen serotonergen Wirkstoffen klinisch angezeigt ist, wird eine sorgfältige Beobachtung des Patienten empfohlen, insbesondere zu Beginn der Behandlung und bei Dosiserhöhungen.

Symptome eines Serotonin-Syndroms können beinhalten:

- gastrointestinale Symptome (Durchfall),
- Änderungen des psychiatrischen Status und Verhaltens (Erregung, Verwirrung, Hypomanie),
- motorische Dysfunktion (Tremor, Rigor, Myoklonus, Hyperreflexie, Ataxie),
- autonome Instabilität (labiler Blutdruck, Tachykardie, Schüttelfrost, Hyperthermie, ev. Koma).

Bei Verdacht auf ein Serotonin-Syndrom sollte je nach Schwere der Symptome eine Dosisreduktion oder ein Absetzen der Therapie in Betracht gezogen werden.

Die Verwendung von Milnacipran zusammen mit Alpha- und Beta-Sympathomimetika (i.m. und i.v.) oder mit selektiven MAO-A-Hemmern (wie zum Beispiel Linezolid, Moclobemid und Methylenblau) wird nicht empfohlen.

Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Schlaflosigkeit oder Nervosität zu Beginn der Behandlung können eine vorübergehende symptomatische Behandlung erforderlich machen.

Im Falle des Umschlagens in eine Manie soll die Behandlung mit Milnacipran abgebrochen und meist ein sedierendes Neuroleptikum verschrieben werden.

Bei Auftreten eines Ikterus oder anderen Anzeichen einer Leberfunktionsstörung sollte die Therapie mit Ixel abgebrochen werden. Die Behandlung mit Ixel sollte nur dann fortgesetzt werden, falls eine andere Ursache für die Leberfunktionsstörung gefunden wurde.

Obwohl bislang keinerlei Wechselwirkungen mit Alkohol beobachtet wurden, wird, wie bei jedem psychotropen Arzneimittel, vom Alkoholgenuß abgeraten.

Bei gesunden Probanden zeigte sich ein 20%iger Anstieg der systemischen Verfügbarkeit von Milnacipran bei Kombination mit Levomepromazin. Bei älteren oder niereninsuffizienten Patienten ist unter dieser Kombination ein noch höherer Anstieg zu vermuten.

Milnacipran ist in folgenden Fällen mit Vorsicht einzusetzen:

- bei Patienten mit Niereninsuffizienz

Die Dosierung muss gegebenenfalls aufgrund einer verlängerten Eliminationshalbwertszeit verringert werden (siehe Abschnitt 4.2);

- bei Patienten mit einer Störung der Harnentleerung in der Vorgeschichte, insbesondere bei Patienten mit Prostatahypertrophie und anderen urogenitalen Störungen. Wegen des noradrenergen Teils des Wirkmechanismus von Milnacipran ist es notwendig, die Miktionsstörungen zu beobachten;

- bei Patienten mit Bluthochdruck oder Herzerkrankungen

Zu Beginn der Behandlung, nach Dosissteigerungen sowie in regelmäßigen Abständen während der Behandlung mit Milnacipran wird für alle Patienten, besonders bei bekanntem kardiovaskulärem Risiko, ein Blutdruck- und Herzfrequenzmonitoring empfohlen. Bei anhaltendem Bluthochdruck oder anhaltender erhöhter Herzfrequenz sollte die Behandlung mit Milnacipran abgebrochen werden, wenn dies klinisch angezeigt ist.

- bei Patienten mit hohem intraokularem Druck oder mit dem Risiko für ein Engwinkelglaukom;

- bei Patienten mit Epilepsie oder mit Epilepsie in der Vorgeschichte:

Milnacipran soll mit Vorsicht angewendet werden. Beim Auftreten von Anfällen soll die Behandlung abgebrochen werden.

Unter der Therapie mit Serotonin-Wiederaufnahmehemmern traten, wahrscheinlich aufgrund des Syndroms einer unadäquaten ADH-Sekretion, Fälle von Hyponatriämie auf. Vorsicht ist geboten bei älteren Patienten, bei Patienten, die mit Diuretika oder einer anderen Behandlung behandelt werden, von der bekannt ist, dass sie eine Hyponatriämie verursacht, bei Patienten mit Zirrhose oder bei Mangelernährung.

Unter der Therapie mit Serotonin-Wiederaufnahmehemmern wurden teilweise schwerwiegende Fälle von Hämorrhagien beobachtet. SSRI/SRNI können das Risiko einer postpartalen Hämorrhagie erhöhen (siehe Abschnitte 4.6 und 4.8). Vorsicht ist geboten bei Patienten, die gleichzeitig mit oralen Antikoagulantien, mit Arzneimitteln, die die Thrombozyten-Funktion beeinflussen, z.B. nicht-steroidale Antirheumatika (NSAR) und Acetylsalicylsäure oder andere Medikamente, die das Blutungsrisiko erhöhen können, behandelt werden. Vorsicht ist auch geboten bei Patienten mit Blutungsanomalien in der Vorgeschichte.

Sicherheit und Wirksamkeit von Dosierungen über 100 mg Milnacipran pro Tag zur Behandlung von depressiven Episoden bei Erwachsenen sind nicht ausreichend untersucht worden. Bei Patienten, die mit 100 mg/Tag keine klinische Verbesserung erfahren, sollte die Behandlung abgebrochen werden.

Abbruch der Behandlung

Das Risiko für Entzugerscheinungen bei SSRIs und SNRIs kann von verschiedenen Faktoren wie der Dauer der Therapie, der Dosierung oder der Geschwindigkeit der Dosisreduktion abhängen. Im Allgemeinen sind die Entzugssymptome schwach bis moderat, bei manchen Patienten kann es aber auch zu starken Entzugssymptomen kommen. Diese treten üblicherweise in den ersten paar Tagen der Entzugstherapie auf. Es gibt nur wenige Berichte über Entzugerscheinungen bei Patienten, die versehentlich die Einnahme einer Dosis vergessen haben. Im Allgemeinen sind die Entzugssymptome selbstlimitierend und innerhalb von zwei Wochen verschwunden, bei einzelnen Patienten können sie jedoch länger andauern (2-3 Monate oder länger).

Es wird daher empfohlen, die Einnahme von Milnacipran nicht abrupt zu beenden, sondern das Medikament Schritt für Schritt auszuschleichen, besonders bei langjährigen Patienten (siehe auch Abschnitte 4.2 und 4.8).

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen Interaktionsstudien sind nur bei Erwachsenen durchgeführt worden.

* Serotonin-Syndrom:

So wie bei anderen serotonergen Medikamenten auch, kann es während der Milnacipran-Behandlung zum Auftreten eines potentiell lebensbedrohlichen Serotonin-Syndroms kommen, insbesondere bei gleichzeitiger Einnahme weiterer Medikamente, die das serotonerge Neurotransmittersystem beeinflussen (z.B. irreversible MAO-Hemmer (Iproniazid, Tranylcypromin), selektive MAO-A-Hemmer (Linezolid, Moclobemid, Methylenblau), Johanniskraut (*Hypericum perforatum*), Buprenorphin, Pethidin, Tramadol oder die meisten Antidepressiva (siehe auch Abschnitte 4.3 und 4.5).

Symptome eines Serotonin-Syndroms können beinhalten:

- gastrointestinale Symptome (Durchfall),
- Änderungen des psychiatrischen Status und Verhaltens (Erregung, Verwirrung, Hypomanie),
- motorische Dysfunktion (Tremor, Rigor, Myoklonus, Hyperreflexie, Ataxie),
- autonome Instabilität (labiler Blutdruck, Tachykardie, Schüttelfrost, Hyperthermie, ev. Koma).

KONTRAINDIZIERTE KOMBINATIONEN:

- *Irreversible MAO-Hemmer (Iproniazid, Tranylcypromin)*
Gefahr des Auftretens eines Serotonin-Syndroms* (siehe oben).

Zwischen der Beendigung der Behandlung mit einem MAO-Hemmer und dem Beginn der Behandlung mit Milnacipran ist ein Zeitraum von zwei Wochen einzuhalten, zwischen der Beendigung der Behandlung mit Milnacipran und dem Beginn der Behandlung mit einem MAO-Hemmer ein Zeitraum von mindestens einer Woche.

NICHT ZU EMPFEHLENDE KOMBINATIONEN:

- *Alpha- und Beta-Sympathomimetika (i.m. und i.v.)*
Paroxysmale Hypertonie mit möglichen Herzrhythmusstörungen (Hemmung der Wiederaufnahme von Sympathomimetika in die sympathischen Nervenfasern).
- *Selektive MAO-A-Hemmer (Linezolid, Moclobemid, Methylenblau)*
Gefahr des Auftretens eines Serotonin-Syndroms* (siehe oben).

Kann diese Kombination nicht vermieden werden, ist sehr strenge klinische Überwachung erforderlich. Beginn der Kombination mit der niedrigsten empfohlenen Dosierung.

BEI EINHALTUNG VON VORSICHTSMASSNAHMEN MÖGLICHE KOMBINATIONEN:

- *Adrenalin (gingivale und subkutane Anwendung)*

Schwere Störung des ventrikulären Rhythmus durch Steigerung der kardialen Erregbarkeit. Begrenzung der Dosis, zum Beispiel auf unter 0,1 mg Adrenalin in 10 Minuten oder 0,3 mg in einer Stunde beim erwachsenen Patienten.

- *Orale Antikoagulantien und Medikamente mit einem Einfluss auf die Blutgerinnung* z.B. NSARs, Aspirin bzw. andere Medikamente, die das Blutungsrisiko erhöhen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen derzeit keine aussagekräftigen Daten über den Gebrauch von Milnacipran in der Schwangerschaft vor.

In Tierversuchen wurde Reproduktionstoxizität nachgewiesen (siehe Abschnitt 5.3).

Es wird über ein erhöhtes Risiko für Neugeborene berichtet nach Behandlung mit Serotonin - Wiederaufnahmehemmern während der Schwangerschaft. Dieses wird entweder mit Entzugserscheinungen oder Serotonin-Toxizität in Zusammenhang gebracht: Tachypnoe, Schwierigkeiten bei der Fütterung, Tremor, Hypertonus oder Hypotonie, Schlafstörungen, Übererregbarkeit oder selten lang anhaltendes Schreien.

Alle diese Symptome treten in den ersten Lebenstagen auf und sind meist von kurzer Dauer und nicht schwerwiegend.

Beobachtungsdaten weisen auf ein erhöhtes Risiko (weniger als das 2-fache) für eine postpartale Hämorrhagie infolge einer Exposition gegenüber SSRI/SNRI innerhalb des Monats vor der Geburt hin (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8).

Epidemiologische Daten deuten darauf hin, dass die Anwendung von SSRIs in der Schwangerschaft, insbesondere in der späten Schwangerschaft, das Risiko einer persistierenden pulmonalen Hypertonie beim Neugeborenen (PPHN) erhöhen kann. Obwohl keine Studien einen Zusammenhang zwischen PPHN und SNRI-Behandlung untersucht haben, kann dieses potenzielle Risiko bei Milnacipran unter Berücksichtigung des damit verbundenen Wirkmechanismus (Hemmung der Wiederaufnahme von Serotonin) nicht ausgeschlossen werden.

Daher wird von der Verwendung von Milnacipran während der Schwangerschaft bzw. bei Frauen in gebärfähigem Alter, die keine kontrazeptiven Maßnahmen anwenden, abgeraten.

Stillzeit

Da Milnacipran geringfügig in die Muttermilch übergeht, ist Stillen kontraindiziert.

Fertilität

Milnacipran beeinflusst die Fertilität von Ratten und führt zu einer Embryo-Sterblichkeit ohne Sicherheitsbereich (siehe Abschnitt 5.3). Es liegen keine Daten zum Einfluss von Milnacipran auf die humane Fertilität vor.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Obwohl keine Beeinträchtigung der kognitiven und der psychomotorischen Funktionen bei gesunden Versuchspersonen festgestellt wurde, kann im Einzelfall das Reaktionsvermögen so weit verändert sein, dass die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr oder zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt wird.

4.8 Nebenwirkungen

Die bei der Behandlung mit Milnacipran beobachteten Nebenwirkungen treten besonders während der ersten oder den ersten beiden Wochen der Behandlung auf und klingen später gleichzeitig mit der Verbesserung der depressiven Episode ab.

Die folgende Tabelle listet Nebenwirkungen aus 13 klinischen Studien auf, davon 5 Placebo-kontrollierte Studien an depressiven Patienten (mit insgesamt 3059 Patienten, davon 2557 unter Milnacipran und 502 unter Placebo), für die ein kausaler Zusammenhang nicht ausgeschlossen wurde.

Die häufigsten unerwünschten Arzneimittelwirkungen bei Patienten, die mit Ixel im Rahmen von klinischen Studien behandelt wurden, waren Übelkeit und Kopfschmerzen.

Tabelle der Nebenwirkungen

Geschätzte Häufigkeit:

Sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1000$ bis $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1000$), sehr selten ($< 1/10.000$), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Da keine der Nebenwirkungen mit der Häufigkeit "sehr selten" auftrat, wurde die Spalte "sehr selten" nicht in die Tabelle aufgenommen.

Sehr häufig $\geq 10\%$	Häufig $\geq 1\%$ bis 10%	Gelegentlich $\geq 0,1\%$ bis 1%	Selten $< 0,1\%$	Unbekannt
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems				
				Ekchymose ⁽¹⁾⁽³⁾ - Haut- und Schleimhaut- Blutungen ⁽¹⁾⁽³⁾
Erkrankungen des Immunsystems				
		Hypersensitivität	Anaphylaktischer Schock	
Endokrine Erkrankungen				
			Inadequate Sekretion von antidiuretischem Hormon	
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen				
		Hyperlipidämie verringertes Gewicht		Hyponatriämie ⁽¹⁾⁽³⁾
Psychiatrische Erkrankungen				
	Agitiertheit - Angst	Panikattacken	Realitätsverlust - abnormes Denken	Aggression
	Depression	verwirrter Zustand	Psychotische Störungen	
	Essstörungen	Wahnvorstellungen - Halluzinationen		
	Schlafstörungen	Manie		
	Suizidales Verhalten	verringerte Libido		
		Alpträume		
		Suizidgedanken		
Erkrankungen des Nervensystems				
Kopfschmerzen	Migräne	Gedächtnisstörungen	Apoplexie	Serotonin-Syndrom ^{(1)(*)}

Sehr häufig ≥ 10%	Häufig ≥ 1% bis 10%	Gelegentlich ≥ 0,1% bis 1%	Selten < 0,1%	Unbekannt
	Tremor	Akathisie	Dyskinesie - Parkinson	Krampfanfälle ⁽¹⁾⁽²⁾
	Benommenheit - Empfindungsstörung	Gleichgewichtsstörung - Geschmacksstörungen	Krampfanfälle	
	Somnolenz	Synkope		
Augenerkrankungen				
		trockene Augen - Augenschmerzen		
		erweiterte Pupillen		
		Akkommodationsstörung verschwommenes Sehen Sehstörungen		
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths				
		Tinnitus - Schwindel		
Herzerkrankungen				
	Tachykardie	Arrhythmie - Schenkelblock -	Angina pectoris	Tako-Tsubo- Kardiomyopathie
	Palpitationen	Extrasystolen		
		Myokardinfarkt		
Gefäßerkrankungen				
	Hitzewallungen	Raynaud-Syndrom		
	Hypertonie	(Orthostatische) Hypotonie		
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums				
		Husten - Dyspnoe		
		Trockenheit der Nase - Schluckbeschwerden		
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts				
Übelkeit	Obstipation - Diarrhoe	Colitis - Gastritis		
	Abdominelle Schmerzen -	Gastrointestinale Motilitätsstörungen		
	Dyspepsie - Erbrechen	Abdominelle Beschwerden -		
	Mundtrockenheit	aufgeblähter Bauch		
		Gastroduodenale Ulzera		
		Hämorrhoiden		
		Stomatitis		
Leber- und Gallenerkrankungen				
		erhöhte Leberenzyme	Hepatitis - Hepatozelluläre Verletzungen	Zytolytische Hepatitis ⁽¹⁾
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes				
	Juckreiz - Ausschlag	Urtikaria	Photosensitivitäts- reaktionen	Stevens-Johnson- Syndrom
	Hyperhidrose	Dermatitis - Dermatose		
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen				
	Schmerzen der Skelettmuskulatur	Muskelrigidität - Myalgie		
Erkrankungen der Nieren und Harnwege				
	Dysurie - Pollakisurie	Verfärbung des Harns - Harninkontinenz -		
		Harnverhalt		
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse				
	Ejakulationsstörungen	Amenorrhoe Menorrhagie		Postpartale Hämorrhagie ⁽⁴⁾
	Erektile Dysfunktion	Menstruationsstörungen		
	Hodenschmerzen	Metrorrhagie		
		Funktionsstörung der		

Sehr häufig ≥ 10%	Häufig ≥ 1% bis 10%	Gelegentlich ≥ 0,1% bis 1%	Selten < 0,1%	Unbekannt
		Prostata		
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort				
	Fatigue	Pyrexie		
		Brustschmerzen - Schüttelfrost		
		Unbehagen - Krankheitsgefühl		

- (1) Geschätzte Häufigkeit von Nebenwirkungen, die im Rahmen der Post-Marketing Überwachung berichtet wurden; in Placebo-kontrollierten klinischen Prüfungen wurden diese nicht beobachtet.
- (2) Beobachtet besonders bei Patienten mit Epilepsie in der Anamnese
- (3) siehe Abschnitt 4.4
- (4) Dieses Ereignis wurde für die therapeutische Klasse der SSRI/SNRI berichtet (siehe Abschnitte 4.4 und 4.6).
- (*) Serotonin-Syndrom, insbesondere wenn Milnacipran mit anderen Medikamenten kombiniert wird (siehe Abschnitt 4.5). Das Serotonin-Syndrom ist charakterisiert durch das Auftreten von zumindest drei der folgenden Symptome: Änderung des psychiatrischen Status und des Verhaltens (Erregung, Verwirrung, Angst, Agitiertheit, Delir und Unruhe), motorische Dysfunktion (Tremor, Rigidität, Myoklonus, Hyperreflexie und Ataxie), Hypotonie oder Hypertonie und autonome Symptome wie Schwitzen, Fieber, Schüttelfrost und Diarrhoe.

Es sind Fälle von suizidalem Verhalten und Suizidgedanken während der Ixel-Therapie oder kurz nach Abbruch der Behandlung berichtet worden (siehe Abschnitt 4.4).

Absetzsymptome

In einigen wenigen Fällen sind potentielle Entzugssymptome nach dem Absetzen von Milnacipran berichtet worden. Im Allgemeinen sind die Symptome bei SSRIs und SNRIs schwach bis moderat und selbstlimitierend, bei manchen Patienten können aber auch stärkere Entzugssymptome auftreten und länger andauern. Es wird daher empfohlen, bei Beendigung der Behandlung das Medikament Schritt für Schritt auszuschleichen (siehe auch Abschnitte 4.2 und 4.4).

Weitere Nebenwirkungen aus Post-Marketing Erfahrungen in der Indikation Depression (Häufigkeit nicht bekannt)

Weitere Nebenwirkungen, die im Rahmen der Post-Marketing Erfahrungen berichtet wurden und die mit der Erkrankung Depression in Zusammenhang gebracht werden:

- Aufhebung der psychomotorischen Inhibierung, mit suizidalem Risiko
- Stimmungsveränderungen, manische Episoden
- Reaktivierung von Wahnvorstellungen bei psychotischen Patienten
- Paroxysmale Angestsymptome (mit psychostimulanten Antidepressiva)

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung anzuzeigen über das

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen

Traisengasse 5

1200 WIEN

ÖSTERREICH

Fax: + 43 (0) 50 555 36207

Website: <http://www.basg.gv.at/>

4.9 Überdosierung

Es wurden unter Milnacipran einige Fälle von Überdosierung beobachtet.

Bei hohen Dosen kann der einsetzende Brechreiz die Gefahr der Überdosierung wesentlich verringern.

Bei einer Dosis von 200 mg wurden häufig (> 10%) beobachtet: Übelkeit, übermäßiges Schwitzen und Verstopfung.

Bei Dosen von 800 mg bis zu 1 g in Monotherapie mit Milnacipran wurden als wesentliche Symptome beobachtet: Erbrechen, Atembeschwerden (Anfälle von Apnoe) und Tachykardie. Bei massiven Dosen (1,9 g bis 2,8 g) in Verbindung mit anderen Arzneimitteln (insbesondere Benzodiazepinen) kommen folgende Symptome dazu: Schläfrigkeit, Hyperkapnie und Bewusstseinsstörungen.

Behandlung bei Überdosierung

Es gibt kein spezifisches Antidot für Milnacipran.

Die Behandlung erfolgt symptomatisch mit einer Magenspülung und Aktivkohle und sollte möglichst rasch nach oraler Aufnahme des Medikaments erfolgen. Die medizinische Überwachung muss über mindestens 24 Stunden aufrechterhalten werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

ANTIDEPRESSIVUM

ANDERE ANTIDEPRESSIVA

ATC-Klasse: N06A X17

Milnacipran ist ein Hemmstoff sowohl für die Wiederaufnahme von Serotonin (5-HT), als auch von Noradrenalin (NA).

Im Gegensatz zu den meisten trizyklischen Antidepressiva hat Milnacipran keine Affinität zu α_1 -adrenergen oder histaminergen H_1 -Rezeptoren.

Rezeptorbindungsstudien haben gezeigt, dass Milnacipran keine signifikante Affinität zu cholinergen (muscarinischen) Rezeptoren aufweist.

Weiterhin hat Milnacipran auch keine Affinität zu dopaminergen D_1 - und D_2 -Rezeptoren oder Benzodiazepin- und Opiatrezeptoren.

Beim Menschen gilt:

- Bei therapeutischen Dosen liegen die beobachteten Plasmakonzentrationen konstant bei Werten, die einer Hemmung der Noradrenalin- und Serotonin-Wiederaufnahme um 50 bis 90% entsprechen.
- Die im Gastrointestinal- und Urogenitalsystem beobachteten pharmakologischen Wirkungen scheinen mit der Hemmung der Wiederaufnahme von Noradrenalin in Zusammenhang zu stehen, das eine antagonistische Wirkung auf Acetylcholin ausüben kann (indirekte anticholinerge Wirkung);
- Milnacipran verursacht keine klinisch signifikante Änderung der kardialen Repolarisation oder Überleitung.
- Es verändert die kognitiven Funktionen nicht und hat nur eine geringe sedierende Wirkung;
- Die Schlafstörungen von depressiven Patienten verbessern sich unter der Behandlung mit Milnacipran. Die Latenzzeiten beim Einschlafen werden ebenso wie die Häufigkeit des nächtlichen Erwachens verringert, und die Latenzzeit bis zum Eintreten des paradoxen Schlafs wird erhöht.

Die Gesamtschlafdauer wird erhöht.

Die Wirksamkeit von Milnacipran war mit jener von SSRIs und trizyklischen Antidepressiva vergleichbar und erwies sich als geringer als jene von Clomipramin.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

5.2.1 Resorption

Milnacipran wird nach oraler Einnahme gut resorbiert.

Die Bioverfügbarkeit beträgt ca. 85%.

Sie wird durch die Nahrungsaufnahme nicht beeinträchtigt.

Die Plasmaspitzenkonzentration (C_{max}) wird etwa 2 Stunden (T_{max}) nach oraler Einnahme erreicht.

Sie beträgt ca. 120 ng/ml nach einer einmaligen Gabe von 50 mg.

Die Konzentrationen steigen proportional zur Dosis bis zu 200 mg pro Gabe.

Nach mehrmaliger Gabe wird ein Steady-state nach 2 bis 3 Tagen mit einem Anstieg der Konzentrationen in der Größenordnung von 70% bis 100% gegenüber der Einmalgabe erreicht ($C_{max} = 216$ ng/ml).

Die interindividuelle Streuung ist gering.

5.2.2 Verteilung

Die Plasmaproteinbindung ist gering (13%) und nicht sättigbar.

Das Verteilungsvolumen von Milnacipran beträgt etwa 5 l/kg mit einer Gesamtclearance von ca. 40 l/h.

Renale und nichtrenale Clearance sind äquivalent.

5.2.3 Biotransformation

Der Metabolismus von Milnacipran beschränkt sich im wesentlichen auf eine Glucuronsäure-Konjugation.

Sehr geringe Konzentrationen aktiver Metaboliten ohne klinische Relevanz wurden nachgewiesen.

5.2.4 Elimination

Die Plasmahalbwertszeit beträgt etwa 8 Stunden.

Die Ausscheidung erfolgt im Wesentlichen über die Niere (90% der verabreichten Dosis) mit einer tubulären Sekretion des unveränderten Produkts.

Nach wiederholter Gabe ist Milnacipran zwei bis drei Tage nach Beendigung der Behandlung vollständig ausgeschieden.

5.2.5 Risikopatienten

Patienten mit Leberinsuffizienz

Eine Leberinsuffizienz verursacht keine signifikante Änderung der pharmakokinetischen Eigenschaften von Milnacipran.

Patienten mit Niereninsuffizienz

Bei Niereninsuffizienz wird die Ausscheidung von Milnacipran proportional zum Grad der Beeinträchtigung der Nierenfunktion verzögert (siehe Abschnitt 4.2).

Patienten über 65 Jahre

Die pharmakokinetischen Parameter von Milnacipran ändern sich beim älteren Patienten nicht signifikant. Es empfiehlt sich jedoch, die physiologischen Veränderungen der Nierenfunktion zu berücksichtigen (siehe Abschnitt 4.2).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Die Hauptzielorgane sind die Leber, wahrscheinlich aufgrund eines adaptiven Mechanismus, sowie das Nervensystem. Milnacipran ist weder mutagen noch krebserregend. Milnacipran beeinflusst die Fertilität von Ratten und führt zu einer Embryo-Sterblichkeit ohne Sicherheitsbereich. Die Untersuchungsergebnisse geben keinen Hinweis auf ein teratogenes Potential von Milnacipran.

Die Anwendung von Milnacipran bei Ratten während des letzten Drittels der Trächtigkeit bzw. während der Stillzeit ergab Anzeichen von Toxizität bei den weiblichen Tieren sowie Auswirkungen auf Überleben, Wachstum und Entwicklung der Jungtiere. Bei Dosierungen, die zu einer geringeren Zunahme des Körpergewichts führten, kam es zu Auswirkungen auf die Fortpflanzungsfähigkeit der Jungtiere (gestörte Fertilität bei weiblichen Tieren).

Aus den prä- und postnatalen Entwicklungsstudien konnte kein Sicherheitsbereich (keine therapeutische Breite) für die Anwendung beim Menschen abgeleitet werden.

Bei stillenden Ratten konnte beobachtet werden, dass Milnacipran und/oder seine Metaboliten in die Muttermilch übergehen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Calciumhydrogenphosphat-Dihydrat

Carmellose-Calcium

Povidon K 30

Wasserfreies hochdisperses Siliciumdioxid

Magnesiumstearat

Talkum

Kapselhülle:

Oberteil und Unterteil (rosa): Titandioxid (E 171), rotes Eisenoxid (E 172), gelbes Eisenoxid (E 172), Gelatine

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30°C lagern

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

14 Kapseln in Blistern (PVC-Aluminium)

28 Kapseln in Blistern (PVC-Aluminium)

56 Kapseln in Blistern (PVC-Aluminium)

112 Kapseln in Blistern (PVC-Aluminium)

14 Kapseln in einer Flasche (PP) mit einem Verschluss (PE)

28 Kapseln in einer Flasche (PP) mit einem Verschluss (PE)

56 Kapseln in einer Flasche (PP) mit einem Verschluss (PE)

112 Kapseln in einer Flasche (PP) mit einem Verschluss (PE)

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine speziellen Hinweise.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Zulassungsinhaber

PIERRE FABRE MEDICAMENT

Les Cauquillous

81500 Laval, Frankreich

Vertrieb

GERMANIA PHARMAZEUTIKA GesmbH

Schuselkagasse 8, 1150 Wien

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

1-22709

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

11. September 1998 / 6. Dezember 2006

10. STAND DER INFORMATION

Juli 2022

VERSCHREIBUNGSPFLICHT / APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.

VERFÜGBARE PACKUNGSGRÖSSEN IN ÖSTERREICH

28 und 56 Kapseln