

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

MILNAneurax® 25 mg
Hartkapseln
MILNAneurax® 50 mg
Hartkapseln

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG
Milnaneurax® 25 mg

Eine Hartkapsel enthält 25 mg Milnacipranhydrochlorid.

Milnaneurax® 50 mg

Eine Hartkapsel enthält 50 mg Milnacipranhydrochlorid.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Hartkapsel

Milnaneurax® 25 mg

Hartkapseln Größe 3 mit einem hellrosa Kapseloberteil und Kapselunterteil. Die Hartkapsel enthält ein weißes bis gelbliches Pulver.

Milnaneurax® 50 mg

Hartkapseln Größe 3 mit einem rötlich-braunen Kapseloberteil und einem hellrosa Kapselunterteil. Die Hartkapsel enthält ein weißes bis gelbliches Pulver.

4. KLINISCHE ANGABEN
4.1 Anwendungsgebiete

Behandlung von Episoden einer Major Depression bei Erwachsenen

4.2 Dosierung und Art der Anwendung
Dosierung

Die empfohlene Dosis beträgt 100 mg pro Tag, verteilt auf zwei Gaben von je 50 mg, einzunehmen vorzugsweise mit den Mahlzeiten.

Ältere Patienten:

Bei normaler Nierenfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Patienten mit Nierenfunktionsstörung:

Eine Dosisanpassung ist erforderlich. In Abhängigkeit vom Grad der Nierenfunktionsstörung wird eine Reduzierung der Dosis auf 50 mg oder 25 mg empfohlen (siehe Abschnitt 5.2).

Es werden die folgenden Dosisanpassungen empfohlen:

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

Behandlungsdauer

Wie auch bei der Behandlung mit anderen Antidepressiva tritt die Wirkung von Milnacipran erst nach 1 bis 3 Wochen ein.

Patienten sollten über einen ausreichend langen Zeitraum, im Allgemeinen 6 Monate, behandelt werden, um Symptombfreiheit zu erreichen. Die Beendigung der Behandlung mit Milnacipran sollte ausschleichend erfolgen, um Absetzsymptome zu vermeiden.

Art der Anwendung

Milnaneurax® ist zum Einnehmen.

4.3 Gegenanzeigen

Das Arzneimittel darf in den folgenden Fällen unter keinen Umständen angewendet werden:

- bei Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- zusammen mit irreversiblen MAO-Hemmern (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5)
- während der Stillzeit
- bei unkontrollierter Hypertonie, schwerer oder instabiler koronarer Herzkrankung, da diese Grunderkrankungen durch steigenden Blutdruck oder steigende Herzfrequenz beeinträchtigt werden können

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

Depressive Erkrankungen sind mit einem erhöhten Risiko für die Auslösung von Suizidgedanken, selbstschädigendem Verhalten und Suizid (Suizid-bezogene Ereignisse) verbunden. Dieses erhöhte Risiko besteht, bis es zu einer signifikanten Linderung der Symptome kommt. Da diese nicht unbedingt schon während der ersten Behandlungswochen auftritt, sollten die Patienten daher bis zum Eintritt einer Besserung engmaschig überwacht werden. Die bisherige klinische Erfahrung zeigt, dass das Suizidrisiko zu Beginn einer Behandlung ansteigen kann.

Bei Patienten mit suizidalem Verhalten in der Anamnese oder solchen, die vor der Therapie ausgeprägte Suizidabsichten hatten, ist das Risiko für die Auslösung von Suizidgedanken oder -versuchen erhöht. Sie sollten daher während der Behandlung besonders sorgfältig überwacht werden. Eine Meta-Analyse von Placebo-kontrollierten klinischen Studien zur Anwendung von Antidepressiva bei Erwachsenen mit psychiatrischen Störungen zeigte für Patienten unter 25 Jahren, die Antidepressiva einnahmen, ein erhöhtes Risiko für suizidales Verhalten im Vergleich zu Placebo.

Die Arzneimitteltherapie sollte mit einer engmaschigen Überwachung der Patienten, vor allem der Patienten mit hohem Suizidrisiko, insbesondere zu Beginn der Behandlung und nach Dosisanpassungen einhergehen. Patienten (und deren Betreuer) sind auf die Notwendigkeit einer Überwachung hinsichtlich jeder klinischen Verschlechterung, des Auftretens von suizidalem Verhalten oder Suizidgedanken und ungewöhnlicher Verhaltensänderungen hinzuweisen.

Sie sollten unverzüglich medizinischen Rat einholen, wenn derartige Symptome auftreten.

Anwendung bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren:

Milnacipran sollte nicht bei 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:

Wie auch bei anderen serotonergen Arzneimitteln kann es bei der Behandlung mit Milnacipran zu einem potenziell lebensbedrohlichen Serotonin-Syndrom kommen, insbesondere bei gleichzeitiger Anwendung anderer Arzneimittel, die das serotonerge Neurotransmittersystem beeinflussen können (z. B. irreversible MAO-Hemmer (Iproniazid), selektive MAO-A-Hemmer (Linezolid, Moclobemid, Methylenblau), Johanniskraut [*Hypericum perforatum*], Pethidin, Tramadol, die meisten Antidepressiva (siehe Abschnitte 4.3 und 4.5).

Symptome des Serotonin-Syndroms sind:

- gastrointestinale Symptome (Diarrhoe)
- Veränderungen des psychiatrischen Status und Verhaltens (Agitiertheit, Verwirrtheit, Hypomanie)
- motorische Störungen (Tremor, Rigor, Myoklonus, Hyperreflexie und Ataxie)
- autonome Instabilität (labiler Blutdruck, Tachykardie, Schüttelfrost, Hyperthermie, möglicherweise Koma)

Die Anwendung von Milnacipran zusammen mit Alpha- und Beta-Sympathomimetika (i. m. und i. v.) und selektiven MAO-A-Hemmern (z. B. Linezolid, Moclobemid und Methylenblau) wird nicht empfohlen.

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.

Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Bei Patienten, die zu Beginn der Behandlung unter Schlaflosigkeit oder Nervosität leiden, ist möglicherweise eine vorüber-

gehende symptomatische Therapie erforderlich.

Entwickelt sich beim Patienten eine deutliche Manie, ist die Behandlung mit Milnacipran abzubrechen und in den meisten Fällen ein Antipsychotikum mit sedierender Wirkung zu verordnen.

Die Behandlung mit Milnacipran ist abzubrechen, wenn Patienten Ikterus oder sonstige Anzeichen einer Leberfunktionsstörung entwickeln.

Die Behandlung mit Milnacipran darf erst dann fortgesetzt werden, wenn der Nachweis für eine andere Ursache erbracht wurde.

Obwohl es keine Hinweise auf eine Wechselwirkung mit Alkohol gibt, wird wie bei allen anderen Psychopharmaka vom Alkoholgenuss abgeraten.

Bei der Anwendung von Milnacipran zusammen mit Levomepromazin bei gesunden Probanden stieg die systemische Verfügbarkeit von Milnacipran um 20 %. Bei älteren Patienten oder Patienten mit Nierenfunktionsbeeinträchtigung ist bei gemeinsamer Anwendung der Arzneimittel mit einem höheren Anstieg zu rechnen.

Milnacipran ist in den folgenden Fällen mit Vorsicht zu verordnen:

- Patienten mit Niereninsuffizienz: Aufgrund einer längeren Eliminationshalbwertszeit kann eine Verringerung der Dosis erforderlich sein (siehe Abschnitt 4.2).
- Patienten mit einer Störung der Harnentleerung in der Vorgeschichte, insbesondere Patienten mit Prostatahypertrophie und anderen urogenitalen Störungen: Die noradrenerge Komponente des Wirkmechanismus von Milnacipran macht eine Kontrolle der Miktionsstörung erforderlich.
- Patienten mit Hypertonie oder Herzerkrankungen: Bei allen Patienten und insbesondere bei Patienten mit bekanntem kardiovaskulärem Risiko wird zu Beginn der Behandlung, nach Dosiserhöhungen und in regelmäßigen Abständen während der Behandlung mit Milnacipran eine Überwachung von Blutdruck und Herzfrequenz empfohlen. Bei anhaltend hohem Blutdruck oder erhöhter Herzfrequenz sollte ein Abbruch der Behandlung mit Milnacipran in Erwägung gezogen werden, wenn dies klinisch angezeigt ist.
- Patienten mit hohem intraokularem Druck oder Risiko für Engwinkelglaukom
- Patienten mit Epilepsie oder Patienten mit Epilepsie in der Vorgeschichte: Milnacipran sollte mit Vorsicht angewendet werden und die Behandlung ist abzubrechen, wenn der Patient einen Anfall erleidet.

Bei Patienten, die Serotonin-Wiederaufnahmehemmer erhalten, sind Fälle von Hypo-natriämie aufgetreten; dies ist wahrscheinlich auf das Syndrom der inadäquaten ADH-Sekretion zurückzuführen. Vorsicht ist bei älteren Patienten geboten, die Diuretika oder sonstige Arzneimittel einnehmen, von denen bekannt ist, dass sie zu Hypo-

natriämie führen, sowie bei Patienten mit Zirrhose oder Malnutrition.

In Verbindung mit der Anwendung von Serotonin-Wiederaufnahmehemmern wurden Fälle von zum Teil schweren Hämorrhagien berichtet. Vorsicht ist geboten bei Patienten, die gleichzeitig Gerinnungshemmer einnehmen, Arzneimittel, die die Thrombozytenfunktion beeinflussen, z. B. NSAR und Acetylsalicylsäure, oder andere Arzneimittel, die das Blutungsrisiko erhöhen. Vorsicht ist auch bei Patienten mit Blutungsstörungen in der Vorgeschichte geboten.

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Milnacipran bei der Behandlung von Episoden einer Major Depression von Erwachsenen bei Tagesdosen über 100 mg ist nicht erwiesen. Bei Patienten, bei denen mit einer Tagesdosis von 100 mg keine klinische Besserung eintritt, sollte die Behandlung beendet werden.

Beendigung der Behandlung:

Das mit der Anwendung von SSRI und SNRI verbundene Risiko von Absetzsymptomen kann von verschiedenen Faktoren abhängen, wie der Dauer der Therapie, der Dosierung und der Geschwindigkeit der Dosisverringerung.

Im Allgemeinen sind die Absetzsymptome leicht bis mäßig ausgeprägt, bei einigen Patienten sind jedoch auch starke Absetzsymptome möglich. Sie treten im Allgemeinen in den ersten Tagen nach Beendigung der Behandlung auf; aber es gibt sehr seltene Berichte über Absetzerscheinungen bei Patienten, die versehentlich die Einnahme einer Dosis vergessen haben. Im Allgemeinen sind diese Symptome selbstlimitierend und verschwinden innerhalb von zwei Wochen, wenn sie auch bei einigen Patienten zwei bis drei Monate oder noch länger anhalten können.

Deshalb wird bei längerer Einnahme empfohlen, die Behandlung mit Milnacipran nicht abrupt, sondern ausschleichend zu beenden (siehe Abschnitte 4.2 und 4.8).

Gleichzeitige Behandlung mit psychotropen Arzneimitteln:

Die gleichzeitige Behandlung mit einem Sedativum oder Anxiolytikum kann zu Beginn der Behandlung sinnvoll sein, um der Entwicklung oder Verschlimmerung von Angstzuständen entgegenzuwirken.

Anxiolytika schützen jedoch nicht unbedingt vor der Aufhebung der Antriebshemmung.

SSRI/SNRI können das Risiko einer postpartalen Hämorrhagie erhöhen (siehe Abschnitte 4.6 und 4.8).

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

Serotonin-Syndrom

Wie auch bei anderen serotonergen Arzneimitteln kann es bei der Behandlung mit Milnacipran zu einem potenziell lebensbedrohlichen Serotonin-Syndrom kommen, insbesondere bei gleichzeitiger Anwendung anderer Arzneimittel, die das serotonerge Neurotransmittersystem beeinflussen können (z. B. irreversible MAO-Hemmer (Iproniazid), selektive MAO-A-Hemmer (Linezolid, Moclobemid, Methylenblau), Johanniskraut [*Hypericum perforatum*], Pethidin, Tramadol, die meisten Antidepressiva (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8)).

Symptome des Serotonin-Syndroms sind:

- gastrointestinale Symptome (Diarrhoe)
- Veränderungen des psychiatrischen Status und Verhaltens (Agitiertheit, Verwirrtheit, Hypomanie)
- motorische Störungen (Tremor, Rigor, Myoklonus, Hyperreflexie und Ataxie)
- autonome Instabilität (labiler Blutdruck, Tachykardie, Schüttelfrost, Hyperthermie, möglicherweise Koma)

Gleichzeitige Anwendung kontraindiziert

- Irreversible MAO-Hemmer (z. B. Iproniazid):

Risiko des Auftretens eines Serotonin-Syndroms.

Zwischen dem Ende der Behandlung mit einem MAO-Hemmer und dem Beginn der Behandlung mit Milnacipran sollten zwei Wochen liegen und zwischen dem Ende der Behandlung mit Milnacipran und dem Beginn der Behandlung mit einem MAO-Hemmer mindestens eine Woche.

Gleichzeitige Anwendung nicht empfohlen

- Alpha- und Beta-Sympathomimetika (i. m. und i. v.):

Paroxystische Hypertonie mit möglichen Herzrhythmusstörungen (Hemmung der Wiederaufnahme des Sympathomimetikums in die sympathischen Nervenfasern).

- Selektive MAO-A-Hemmer (Linezolid, Moclobemid, Methylenblau):

Risiko des Auftretens eines Serotonin-Syndroms.

Wenn sich diese Kombination nicht vermeiden lässt, ist der Patient sehr sorgfältig zu überwachen. Diese Kombinationsbehandlung sollte mit der niedrigsten empfohlenen Dosierung begonnen werden.

Kombinationen, die Vorsichtsmaßnahmen erfordern

- Adrenalin (Anwendung am Zahnfleisch und subkutane Anwendung):

Schwere Störung des ventrikulären Rhythmus durch Steigerung der kardialen Erregbarkeit.

Die Dosierung ist bei Erwachsenen auf z. B. weniger als 0,1 mg Adrenalin in 10 Minuten oder 0,3 mg in einer Stunde zu begrenzen.

- Orale Antikoagulantien, Arzneimittel, die Auswirkungen auf die Thrombozytenfunktion haben, z. B. NSAR und Ace-

tylsalicylsäure oder andere Arzneimittel, die das Risiko von Blutungen erhöhen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Bisher liegen keine hinreichenden Erfahrungen mit der Anwendung von Milnacipran bei Schwangeren vor.

Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf Schwangerschaft, fetale/neonatale Entwicklung, den Geburtsvorgang oder die postnatale Entwicklung (siehe Abschnitt 5.3).

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).

Über Risiken für die Entwicklung des Neugeborenen nach Exposition gegenüber Serotonin-Wiederaufnahmehemmern während der Schwangerschaft wurde berichtet. Dies wird entweder mit Absetzerscheinungen oder Serotoninintoxizität in Zusammenhang gebracht: Tachypnoe, Schwierigkeiten bei der Nahrungsaufnahme, Tremor, Hypertonie oder Muskelhypotonie, Schlafstörungen, Übererregbarkeit und in eher seltenen Fällen lang andauerndes Schreien. All diese Erscheinungen treten in den ersten Lebenstagen des Säuglings auf, sind meist von kurzer Dauer und nicht schwerwiegend.

Als vorbeugende Maßnahme empfiehlt sich deshalb ein Verzicht auf die Einnahme von Milnacipran während der Schwangerschaft.

Stillzeit

Da geringe Mengen von Milnacipran in die Muttermilch übergehen, ist Stillen kontraindiziert.

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

Obgleich bei gesunden Erwachsenen keine Beeinträchtigung der kognitiven oder motorischen Funktionen festgestellt wurde, kann das Arzneimittel die für die Ausführung bestimmter gefährlicher Aufgaben (wie das Bedienen von Maschinen oder das Führen von Fahrzeugen) erforderlichen körperlichen und geistigen Funktionen beeinträchtigen.

4.8 Nebenwirkungen

Die während der Behandlung depressiver Patienten mit Milnacipran beobachteten Nebenwirkungen treten zumeist während der ersten Woche oder in den ersten beiden Behandlungswochen auf und klingen später zusammen mit der Besserung der depressiven Episode ab.

Die folgende Tabelle gibt eine Übersicht über Nebenwirkungen, für die ein kausaler Zusammenhang nicht ausgeschlossen werden kann, und die in dreizehn klinischen

Tabelle 1: Tabelle der Nebenwirkungen bei Depression

Geschätzte Häufigkeit:

Sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$), 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 ($\geq 0,01\%$ bis $< 0,1\%$)	Nicht bekannt
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems				
				Ekchymose ⁽¹⁾⁽³⁾ , Hautblutungen oder Schleimhautblutungen ⁽¹⁾⁽³⁾
Erkrankungen des Immunsystems				
		Überempfindlichkeit	Anaphylaktischer Schock	
Endokrine Erkrankungen				
			Inadäquate ADH-Sekretion	
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen				
		Hyperlipidämie, Gewichtsabnahme		Hyponatriämie ⁽¹⁾⁽³⁾
Psychiatrische Erkrankungen				
	Agitiertheit, Ängstlichkeit, Depression, Essstörungen, Schlafstörungen, suizidales Verhalten	Panikattacken, Verwirrtheit, Wahnvorstellungen, Halluzinationen, Manie, verminderte Libido, Alpträume, Suizidgedanken	Realitätsverlust, abnormes Denken, psychotische Störungen	Aggression
Erkrankungen des Nervensystems				
Kopfschmerzen	Migräne, Tremor, Schwindel, Empfindungsstörungen, Schläfrigkeit	Gedächtnisstörungen, Akathisie, Gleichgewichtsstörungen, Geschmacksstörungen, Synkope	Schlaganfall, Dyskinesie, Parkinsonismus, Krampfanfälle	Serotonin-Syndrom ^{(1)(*)} , Krampfanfälle ⁽¹⁾⁽²⁾
Augenerkrankungen				
		Trockene Augen, Augenschmerzen, Mydriasis, Akkommodationsstörungen, verschwommenes Sehen, Sehstörungen		
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths				
		Tinnitus, Schwindel		
Herzerkrankungen				
	Tachykardie, Palpitationen	Herzrhythmusstörungen, Schenkelblock, Extrasystolen, Myokardinfarkt	Angina Pectoris	Tako-Tsubo-Kardiomyopathie
Gefäßerkrankungen				
	Hitzewallungen, Hypertonie	Raynaud'sches Phänomen, Hypotonie, orthostatische Hypotonie		

Fortsetzung auf Seite 4

Fortsetzung Tabelle 1:

Sehr häufig (≥ 10 %)	Häufig (≥ 1 % bis < 10 %)	Gelegentlich (≥ 0,1 % bis < 1 %)	Selten (≥ 0,01 % bis < 0,1 %)	Nicht bekannt
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums				
		Husten, Dyspnoe, trockene Nase, Erkrankungen des Rachenraums		
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts				
Übelkeit	Verstopfung, Diarrhoe, Bauchschmerzen, Dyspepsie, Erbrechen, Mundtrockenheit	Kolitis, Gastritis, gastrointesti- nale Motilitäts- störungen, Bauch- beschwerden, Bauchblähung, gastroduodenale Geschwüre, Hämorrhoiden, Stomatitis		
Leber- und Gallenerkrankungen				
		Erhöhte Leber- werte	Hepatitis, Leberzellschädi- gung	Zytolytische Hepatitis ⁽¹⁾
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes				
	Pruritus, Hautausschlag, Hyperhidrose	Urtikaria, Dermatitis, Dermatose	Lichtempfindlich- keitsreaktionen	Stevens-John- son-Syndrom
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen				
	Schmerzen der Skelettmuskulatur	Muskelrigidität, Myalgie		
Erkrankungen der Nieren und Harnwege				
	Schwierigkeiten beim Harnlassen, häufiges Harn- lassen	Abnorme Urin- färbung, Harninkontinenz, Harnverhalten		
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse				
	Ejakulations- störungen, Erektionsstörung, Hodenschmerzen	Ausbleiben der Regelblutung, verstärkte Regel- blutung, Menstruations- störungen, intermenstruelle Uterusblutung, Prostataerkrankung		Postpartale Hämorrhagie (**)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort				
	Müdigkeit	Fieber, Brust- schmerz, Schüttel- frost, Unbehagen, Unwohlsein		

(1) Geschätzte Häufigkeit von Nebenwirkungen, die im Rahmen der Post-Marketing-Beobachtung berichtet wurden; bei den placebokontrollierten klinischen Studien wurden diese nicht beobachtet.

(2) Insbesondere bei Patienten mit Epilepsie in der Anamnese beobachtet.

(3) Siehe Abschnitt 4.4.

(*) Ein Serotonin-Syndrom kann auftreten, insbesondere bei Anwendung von Milnacipran zusammen mit anderen Arzneimitteln (siehe Abschnitt 4.5). Es ist gekennzeichnet durch mindestens drei Symptome einschließlich Veränderungen des psychiatrischen Zustands und Verhaltens (Erregung, Verwirrtheit, Angstgefühl, Agitiertheit, Delirium und Unruhe), motorische Dysfunktion (Tremor, Rigidität, Myoklonus, Hyperreflexie und Ataxie), Hypotonie oder Hypertonie und autonome Symptome wie Schwitzen, Fieber, Schüttelfrost und Diarrhoe.

(**) Dieses Ereignis wurde für die therapeutische Klasse der SSRI/SNRI berichtet (siehe Abschnitte 4.4 und 4.6).

Studien einschließlich fünf placebokontrollierter klinischer Studien mit depressiven Patienten (insgesamt 3.059 Patienten: 2.557 wurden mit Milnacipran behandelt und 502 erhielten ein Placebo) beobachtet wurden.

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen bei depressiven Patienten, die in den klinischen Studien mit Milnacipran behandelt wurden, waren Übelkeit und Kopfschmerzen.

Siehe Tabelle 1.

Über Fälle suizidalen Verhaltens und suizidaler Gedanken wurde während der Behandlung mit Milnacipran und unmittelbar nach Beendigung der Behandlung berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

Absetzsyndrom

Über einige Fälle von möglichen Absetzreaktionen wurde nach Beendigung der Behandlung mit Milnacipran berichtet.

Bei SSRI und SNRI sind die Absetzsymptome im Allgemeinen leicht bis mäßig stark ausgeprägt und selbstlimitierend; bei einigen Patienten können sie jedoch stärker sein und/oder länger andauern. Wenn die Behandlung mit Milnacipran nicht mehr erforderlich ist, wird deshalb eine ausschleichende Dosisreduktion empfohlen (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

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

Einige andere Nebenwirkungen, die während der Post-Marketing-Beobachtung berichtet wurden und die mit der Erkrankung Depression in Zusammenhang gebracht werden:

- Aufhebung der psychomotorischen Inhibition mit Suizidrisiko
- Stimmungsschwankungen mit manischen Episoden
- Reaktivierung von Wahnvorstellungen bei psychotischen Patienten

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 dem

Bundesinstitut für Arzneimittel und
Medizinprodukte
Abt. Pharmakovigilanz
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
D-53175 Bonn
Website: www.bfarm.de

anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Es sind Fälle von Überdosierung beobachtet worden.

Bei hohen Dosen kann der emetische Effekt das Risiko einer Überdosierung deutlich begrenzen.

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

Bei als Monotherapie angewendeten Dosen zwischen 800 mg bis 1 g wurden hauptsächlich Erbrechen, Atembeschwerden (Apnoe-Anfälle) und Tachykardie beobachtet.

Nach Einnahme einer hohen Dosis (1,9 g bis 2,8 g) zusammen mit anderen Arzneimitteln (vorrangig Benzodiazepine) treten insbesondere die folgenden weiteren Symptome auf: Schläfrigkeit, Hyperkapnie und Bewusstseinsänderungen.

Therapie einer Überdosierung

Es gibt kein spezifisches Antidot für Milnacipran.

Die Behandlung ist symptomatisch, sobald als möglich nach der Einnahme sollte eine Magenspülung vorgenommen und Aktivkohle verabreicht werden. Der Patient sollte mindestens 24 Stunden lang medizinisch überwacht werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe:
Antidepressiva, andere Antidepressiva
ATC-Code: N06AX17

Milnacipran ist ein dualer Wiederaufnahmehemmer von Serotonin (5-HT) und Noradrenalin (NA).

Im Gegensatz zu vielen trizyklischen Antidepressiva hat Milnacipran keine Affinität zu α_1 -Adrenorezeptoren oder Histamin-H1-Rezeptoren.

Experimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf eine Affinität von Milnacipran zu cholinergen Rezeptoren (Muskarinrezeptoren).

Milnacipran hat auch keine Affinität zu Dopamin-D1- und -D2-, Benzodiazepin- und Opioidrezeptoren.

Für die Anwendung beim Menschen gilt Folgendes:

- Bei der therapeutischen Dosis liegen die beobachteten Plasmakonzentrationen bei Werten, die einer Hemmung der Noradrenalin- und Serotonin-Wiederaufnahme um 50 bis 90 % entsprechen.
- Die beobachteten pharmakologischen Wirkungen auf das gastrointestinale und urogenitale System scheinen mit einer Hemmung der Wiederaufnahme von Noradrenalin im Zusammenhang zu stehen und können eine antagonistische Wirkung auf Acetylcholin haben (indirekte anticholinerge Wirkung).
- Milnacipran bewirkt keine signifikanten klinischen Veränderungen bei der Repolarisation oder der kardialen Erregungsleitung.

- Milnacipran beeinträchtigt nicht kognitive Tests und hat nur eine geringe sedierende Wirkung.
- Bei depressiven Patienten verbessern sich die Schlafstörungen unter der Behandlung mit Milnacipran. Die Latenzzeiten beim Einschlafen werden ebenso wie die Häufigkeit des nächtlichen Aufwachens verringert. Die Latenzzeit bis zum Eintritt des REM-Schlafs erhöht sich. Die Gesamtschlafdauer wird länger.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Nach oraler Gabe wird Milnacipran gut resorbiert. Die Bioverfügbarkeit beträgt etwa 85 %, und die gleichzeitige Nahrungsaufnahme hat keine Auswirkungen auf die Bioverfügbarkeit.

Die Plasmaspitzenkonzentration (C_{max}) wird etwa zwei Stunden (T_{max}) nach Einnahme erreicht. C_{max} beträgt etwa 120 ng/ml nach einer einmaligen Gabe von 50 mg. Die Plasmakonzentrationen steigen proportional zur Dosis bis zu 200 mg pro Gabe.

Nach mehrmaliger Gabe wird die Steady-state-Konzentration innerhalb von zwei bis drei Tagen erreicht, wobei sich die Plasmakonzentration im Vergleich zur Einmalgabe von etwa 70 % auf 100 % erhöht ($C_{max} = 216$ ng/ml). Die individuelle Variabilität ist gering.

Verteilung

Die Bindung an Plasmaproteine ist begrenzt (13 %) und nicht sättigbar.

Das Verteilungsvolumen von Milnacipran beträgt etwa 5 l/kg. Die Gesamtclearance beträgt etwa 40 l/h.

Renale und nichtrenale Clearance sind äquivalent.

Biotransformation

Der Metabolismus von Milnacipran beschränkt sich im Wesentlichen auf die Glucuronidierung.

Es wurden sehr geringe Mengen an aktiven Metaboliten ohne klinische Relevanz nachgewiesen.

Elimination

Die Eliminationshalbwertszeit beträgt etwa acht Stunden.

Die Ausscheidung erfolgt hauptsächlich über den Urin (90 % der angewendeten Dosis) mit einer tubulären Sekretion des unveränderten Wirkstoffs.

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

Besondere Patientengruppen

Patienten mit Leberfunktionsstörung:

Störungen der Leberfunktion haben keine signifikanten Auswirkungen auf die pharmakokinetischen Parameter von Milnacipran.

Patienten mit Nierenfunktionsstörung:

Die Ausscheidung von Milnacipran wird proportional zum Grad der Nierenfunktionsstörung vermindert (siehe Abschnitt 4.2).

Patienten über 65 Jahre:

Die pharmakokinetischen Parameter von Milnacipran ändern sich mit dem Alter nicht wesentlich. Eine Dosisanpassung ist jedoch erforderlich, wenn die Nierenfunktion auf Werte reduziert ist, für die eine Dosisanpassung empfohlen wird (siehe Abschnitt 4.2).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Nach wiederholter Gabe scheint die Leber bei allen untersuchten Spezies das Zielorgan zu sein. Die ersten Wirkungen wurden bei hohen Dosen beobachtet, die etwa der zehnfachen therapeutischen Dosis beim Menschen entsprechen, und sie sind reversibel.

Milnacipran ist weder mutagen noch kancerogen.

Die durchgeführten Studien haben keine Hinweise auf teratogene oder fetotoxische Wirkungen von Milnacipran ergeben.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Kapselinhalt

Calciumhydrogenphosphat
Croscarmellose-Natrium
Hochdisperses Siliciumdioxid
Magnesiumstearat (Ph. Eur.)
Talkum

Kapselhülle

Titandioxid (E 171)
Eisen(III)-oxid (E 172)
Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (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

Aluminium/PVC-Blisterpackungen oder Aluminium/PVC-PVDC-Blisterpackungen

Packungsgrößen:

20, 50 und 100 Hartkapseln

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

neuraxpharm
Arzneimittel GmbH
Elisabeth-Selbert-Straße 23
40764 Langenfeld
Tel. 02173 / 1060 - 0
Fax 02173 / 1060 - 333

8. ZULASSUNGSNUMMERN

93716.00.00
93717.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

16.03.2016 / 13.08.2020

10. STAND DER INFORMATION

12/2020

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig