

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Milnacipran Holsten 25 mg Hartkapseln
Milnacipran Holsten 50 mg Hartkapseln

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Milnacipran Holsten 25 mg Hartkapseln
Jede Hartkapsel enthält 25 mg Milnacipranhydrochlorid (entsprechend 21,77 mg Milnacipran).

Milnacipran Holsten 50 mg Hartkapseln
Jede Hartkapsel enthält 50 mg Milnacipranhydrochlorid (entsprechend 43,55 mg Milnacipran).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Hartkapsel

Milnacipran Holsten 25 mg Hartkapseln
Karamellfarbene opake Hartkapsel der Größe 4, mit weißem bis nahezu weißem Pulver.

Milnacipran Holsten 50 mg Hartkapseln
Hartkapsel der Größe 3 mit rotem Kapselunterteil und opak karamellfarbenem Kapseloberteil mit weißem bis nahezu weißem 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.

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.

Behandlungsdauer

Die Wirkung von Milnacipran tritt erst nach 1 bis 3 Wochen ein.

Patienten sollten über einen ausreichend langen Zeitraum, im Allgemeinen 6 Monate, behandelt werden, um Symptombefreiheit zu erreichen.

Die Beendigung der Behandlung mit Milnacipran sollte ausschleichend erfolgen, um Absetzsymptome zu vermeiden (siehe Abschnitt 4.4).

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Eine Dosierungsanpassung ist nicht erforderlich, sofern die Nierenfunktion normal ist (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 (siehe Tabelle)

Kinder und Jugendliche

Eine Anwendung von Milnacipran wird bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren nicht empfohlen.

Art der Anwendung

Milnacipran Holsten ist zum Einnehmen.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- gleichzeitige Anwendung mit irreversiblen MAO-Hemmern (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5)
- Stillzeit
- unkontrollierte Hypertonie, schwere oder instabile koronare Herzkrankung, da diese Grunderkrankungen durch steigenden Blutdruck oder steigende Herzfrequenz beeinflusst werden können

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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.

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.

Kreatinin-Clearance (Clcr) (ml/min)	Dosis/24 Stunden
ClCr ≥ 60	2 x 50 mg
60 > ClCr ≥ 30	2 x 25 mg
30 > ClCr ≥ 10	1 x 25 mg

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.

Serotonin-Syndrom

Bei der Behandlung mit Milnacipran kann es zu einem potenziell lebensbedrohlichen Serotonin-Syndrom kommen, insbesondere bei gleichzeitiger Anwendung anderer Arzneimittel, die das serotonerge Neurotransmittersystem beeinflussen können (z. B. irreversible MAO-Hemmer (z. B. Iproniazid), reversible MAO-Hemmer (z. B. Linezolid, Methylenblau), selektive, reversible, MAO-A Hemmer (z. B. Moclobemid), 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.), reversiblen MAO-Hemmern (z. B. Linezolid und Methylenblau) und selektiven, reversiblen MAO-A-Hemmern (z. B. Moclobemid) wird nicht empfohlen.

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

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 Hyponatriämie 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 Hyponatriämie 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.

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 ausschließlich 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.

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.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

Gleichzeitige Anwendung kontraindiziert

- Irreversible MAO-Hemmer (z. B. Iproniazid):
Risiko des Auftretens eines Serotonin-Syndroms.

Bei der Behandlung mit Milnacipran kann es zu einem potenziell lebensbedrohlichen Serotonin-Syndrom kommen, insbesondere bei gleichzeitiger Anwendung anderer Arzneimittel, die das serotonerge Neurotransmittersystem beeinflussen können (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

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).
- Reversible MAO-Hemmer (z. B. Linezolid, Methylenblau) und selektive, reversible MAO-A Hemmer (z. B. Moclobemid):

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 0,1mg Adrenalin in 10 Minuten oder 0,3 mg in einer Stunde zu begrenzen.
- Orale Antikoagulanzen, Arzneimittel, die Auswirkungen auf die Thrombozytenfunktion haben, z. B. NSAR und Acetylsalicylsäure oder andere Arzneimittel, die das Risiko von Blutungen erhöhen.

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.

Obwohl es keine Hinweise auf eine Wechselwirkung mit Alkohol gibt, wird vom Alkoholgenuss abgeraten.

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).

Über Risiken für die Entwicklung des Neugeborenen nach Exposition gegenüber Serotonin-Wiederaufnahmehemmern während der Schwangerschaft wurde berichtet. Dies wird entweder mit Absetzer-

scheinungen 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 potentiell 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 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.

Tabelle der Nebenwirkungen

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).

Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Nicht bekannt
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems				
				Ekchymose ^{1,3} Haut- und Schleimhaut- Blutungen ^{1,3}
Erkrankungen des Immunsystems				
		Hypersensibilität	Anaphylaktischer Schock	
Endokrine Erkrankungen				
			Inadäquate ADH-Sekretion	
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen				
		Hyperlipidämie Gewichtsverlust		Hyponatriämie ^{1,3}
Psychiatrische Erkrankungen				
	Agitiertheit Angst Depression Verhaltensstörungen Essstörungen Schlafstörungen Suizidales Verhalten	Panikattacken Verwirrung Wahnvorstellung Halluzinationen Manische Episoden Verringerte Libido Alpträume Suizidgedanken	Realitätsverlust abnormes Denken Psychotische Erkrankungen	Aggression
Erkrankungen des Nervensystems				
Kopfschmerzen	Migräne Tremor Schwindel Empfindungsstörungen Somnolenz	Gedächtnisstörungen Akathisie Gleichgewichtsstörungen Geschmacksstörungen Synkope	Schlaganfall Dyskinesie Parkinsonismus Krampfanfälle	Serotonin-Syndrom ^{1,*} Krampfanfälle ^{1,2}
Augenerkrankungen				
		Augentrockenheit Augenschmerzen Pupillenerweiterung Akkommodationsstörung verschwommenes Sehen Sehver schlechterung		
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths				
		Tinnitus Schwindel		
Herzerkrankungen				
	Tachykardie Palpitationen	Arrhythmie Schenkelblock Extrasystolen Myokardinfarkt	Angina Pectoris	Tako-Tsubo- Kardiomyopathie
Gefäßerkrankungen				
	Hitzewallungen Hypertonie	Raynaud-Syndrom Hypotonie Orthostatische Hypertonie		

Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Nicht bekannt
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraumes und des Mediastinums				
		Husten Dyspnoe Trockenheit der Nase Schluckbeschwerden		
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts				
Übelkeit	Obstipation Diarröe Abdominalschmerzen Dyspepsie Erbrechen Mundtrockenheit	Colitis Gastritis Gastrointestinale Mobilitätsstörungen Abdominelle Beschwerden Meteorismus Gastroduodenal- geschwür Hämorrhoiden Stomatitis		
Leber- und Gallenerkrankungen				
		Erhöhte Leberenzyme	Hepatitis Leberschäden	Zytolytische Hepatitis ¹
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes				
	Juckreiz Hautauschlag Hyperhidrose	Urtikaria Dermatitis Dermatose	Photosensitivitäts- reaktionen	Stevens-Johnson- Syndrom
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen				
	Schmerzen der Skelettmuskulatur	Muskelsteife Myalgie		
Erkrankung der Nieren und Harnwege				
	Dysurie Pollakisurie	Verfärbung des Harns Harninkontinenz Harnverhalten		
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse				
	Ejakulationsstörungen Erektile Dysfunktion Hodenschmerzen	Amenorrhoe Menorrhagie Menstruations- störungen Metrorrhagie Funktionsstörung der Prostata		
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort				
	Ermüdung	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

*Ein Serotonin-Syndrom, insbesondere wenn Milnacipran mit anderen Arzneimittel kombiniert wird (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).

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

Absetzsyndrom

Über einige Fälle von möglichen Absetzreaktionen wurde nach Beendigung der Behandlung mit Milnacipran berichtet. (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 Inhibierung 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 200mg wurden häufig die folgenden Symptome beobachtet (>10 %):

Übelkeit, übermäßiges Schwitzen und Verstopfung.

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

Nach Einnahme einer hohen Dosis

(1,9g bis 2,8g) 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: Psychoanaleptika; Antidepressiva, andere Antidepressiva, ATC-Code: N06AX17

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 H1-Rezeptoren. Rezeptorbindungsstudien haben gezeigt, dass Milnacipran keine signifikante Affinität zu cholinergen (muscarinischen) Rezeptoren aufweist. Weiterhin hat Milnacipran auch keine Affinität zu dopaminergen D1- und D2-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.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Milnacipran wird nach oraler Anwendung 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 Anwendung erreicht.

Sie beträgt ca. 120ng/ml nach einer einmaligen Gabe von 50mg. Die Konzentrationen steigen proportional zur Dosis bis zu 200mg 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.

Verteilung

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

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

Renale und nichtrenale Clearance sind äquivalent.

Biotransformation

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

Sehr geringe Konzentrationen aktiver Metaboliten ohne klinische Relevanz wurden nachgewiesen.

Elimination

Die Plasmahalbwertszeit beträgt etwa 8 Stunden.

Die Ausscheidung erfolgt im Wesentlichen über die Niere (90 % der eingenommenen Dosis) mit einer tubulären Sekretion des unveränderten Wirkstoffs. Nach wiederholter Gabe ist Milnacipran zwei bis drei Tage nach Been-

digung der Behandlung vollständig ausgedient.

Besondere Patientengruppen

Patienten über 65 Jahren

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)

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).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Bei der wiederholten Gabe erwies sich die Leber bei allen untersuchten Tierarten als das Zielorgan. Die ersten beobachteten Wirkungen sind reversibel und treten bei hohen Dosierungen auf, die etwa dem Zehnfachen der therapeutischen Dosis beim Menschen entsprechen. Milnacipran ist weder mutagen noch kanzerogen. Die Untersuchungsergebnisse geben keinen Hinweis auf ein teratogenes oder fötotoxisches Potential von Milnacipran.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Kapselinhalt

Calciumhydrogenphosphat-Dihydrat
Carmellose-Calcium
Povidon K 30
Hochdisperses Siliciumdioxid
Talkum
Magnesiumstearat (Ph.Eur.) [pflanzlich]

Kapselhülle

Gelatine
Eisen(III)-oxid (E172)
Titandioxid (E171)
Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E172)

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

Al/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

DOUBLE-E PHARMA LTD.
17 Corrig Road, Sandyford
Dublin 18
Irland

8. ZULASSUNGSNUMMERN

98823.00.00
98824.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

14.01.2019

10. STAND DER INFORMATION

Juli 2019

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig