

1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL

Milnacipran Holsten 25mg Hartkapseln
Milnacipran Holsten 50 mg Hartkapseln

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

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

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

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Hartkapsel

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

Milnacipran Holsten 50mg 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 depressiven Episoden („Major Depression“) bei Erwachsenen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die empfohlene Dosis beträgt 100mg täglich, verteilt auf zwei Gaben zu 50mg morgens und abends, am besten mit den Mahlzeiten einzunehmen.

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

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

Es werden die folgenden Dosisanpassungen empfohlen: siehe untenstehende Tabelle.

Kinder und Jugendliche

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

Behandlungsdauer

Die Therapie mit einem Antidepressivum ist symptomatisch. Wie bei allen Antidepressiva zeigt sich auch bei Milnacipran die Wirksamkeit erst nach 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 sollte 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

- 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 Herzerkrankung, 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

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 Auftre-

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

tens von suizidalem Verhalten oder Suizidgedanken und ungewöhnlicher Verhaltensänderungen hinzuweisen. Sie sollten unverzüglich medizinischen Rat einholen, wenn derartige Symptome auftreten.

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 potenziell lebensbedrohlichen Serotonin-Syndroms kommen, insbesondere bei gleichzeitiger Einnahme weiterer Arzneimittel, die das serotonerge Neurotransmittersystem beeinflussen (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*], Opioide wie Pethidin, Tramadol, Buprenorphin oder die meisten Antidepressiva (siehe 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 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 Hemmer (z. B. Moclobemid) wird nicht empfohlen.

Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Schlaflosigkeit oder Nervosität zu Beginn der Behandlung können eine vorübergehende symptomatische Behandlung erforderlich machen. Im Falle des Umschlags 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 Milnacipran abgebrochen werden. Die Behandlung mit Milnacipran 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 zu verordnen

- 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 intraokulärem Druck oder mit dem Risiko für ein Engwinkelglaukom;
- bei Patienten mit Epilepsie oder Patienten mit Epilepsie in der Vorgeschichte: Milnacipran sollte mit Vorsicht angewendet werden. Beim Auftreten von Anfällen soll die Behandlung abgebrochen werden.

Unter der Therapie mit Serotonin-Wiederaufnahmehemmern traten, wahrscheinlich aufgrund des Syndroms der inadäquaten ADH-Sekretion, Fälle von Hyponatriämie auf. Vorsicht ist geboten bei älteren Patienten, die Diuretika oder sonstige Arzneimittel einnehmen, von denen bekannt ist, dass sie eine Hyponatriämie verursachen, bei Patienten mit Zirrhose oder bei Mangelernährung.

Unter der Therapie mit Serotonin-Wiederaufnahmehemmern wurden teilweise schwerwiegende Fälle von Hämorrhagien beobachtet. Vorsicht ist geboten bei Patienten, die gleichzeitig mit oralen Antikoagulantien, mit Arzneimitteln, die die Thrombozytenfunktion beeinflussen, z.B. nicht-steroidale Antirheumatika (NSAR) und Acetylsalicylsäure, oder andere Arzneimittel, die das Blutungsrisiko erhöhen können, behandelt werden. Vorsicht ist auch geboten bei Patienten mit Blutungsanomalien in der Vorgeschichte.

Sicherheit und Wirksamkeit von Dosierungen über 100mg 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.

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

Abbruch der Behandlung

Das Risiko für Entzugsscheinungen bei SSRI und SNRI 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 Tagen der Entzugstherapie auf. Es gibt nur wenige Berichte über Entzugsscheinungen 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), selektive MAO-A-Hemmer (Linezolid, Moclobemid, Methylenblau), Johanniskraut (Hypericum perforatum), Opioide wie Pethidin,

Tramadol, Buprenorphin oder die meisten Antidepressiva (siehe auch Abschnitte 4.3 und 4.4).

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 (z. B. Iproniazid):

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).

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

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 weniger als 0,1 mg Adrenalin

in 10 Minuten oder 0,3 mg in einer Stunde beim erwachsenen Patienten.

- Orale Antikoagulanzen, Arzneimittel, die Auswirkungen auf die Thrombozytenfunktion haben, z. B. NSAR und Acetylsalicylsäure oder andere Arzneimittel, die das Blutungsrisiko erhöhen.
- Opioide: Milnacipran sollte mit Vorsicht angewandt werden wenn es zusammen mit Opioiden wie Buprenorphin angewendet wird, da das Risiko eines Serotonin-Syndroms, einer potentiell lebensbedrohlichen Erkrankung, erhöht ist (siehe Abschnitt 4.4).

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 Entzugsscheinungen oder Serotoninintoxizität in Zusammenhang gebracht: Tachypnoe, Schwierigkeiten bei der Fütterung, Tremor, Hypertonie oder Muskelhypotonie, Schlafstörungen, Übererregbarkeit oder selten lang anhaltendes Schreien.

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

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

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).

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 Woche oder den ersten beiden Wochen auf und klingen später gleichzeitig mit der Verbesserung der depressiven Episode ab.

Die folgende Tabelle auf Seite 5–6 listet Nebenwirkungen aus 13 klinischen Studien auf, davon 5 placebo-kontrollierte Studien mit depressiven Patienten (mit insgesamt 3.059 Patienten, davon 2.557 unter Milnacipran behandelt und 502 unter Placebo), für die ein kausaler Zusammenhang nicht ausgeschlossen wurde.

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

Es sind Fälle von suizidalem Verhalten und Suizidgedanken während der Milnacipran-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 Entzugs-

symptome 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 Inhibition mit suizidalem Risiko
- Stimmungsveränderungen, manische Episoden
- Reaktivierung von Wahnvorstellungen bei psychotischen Patienten
- Paroxysmale Angstsymptome (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 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 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 200mg wurden häufig (>10%) beobachtet: Übelkeit, übermäßiges Schwitzen und Verstopfung.

Bei Dosen von 800mg bis 1g in Monotherapie mit Milnacipran wurden als wesentliche Symptome beobachtet: Erbrechen, Atembeschwerden (Apnoe-Anfälle) und Tachykardie.

Bei massiven Dosen (1,9g bis 2,8g) 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 Arzneimittels erfolgen. Die medizinische Überwachung muss über mindestens 24 Stunden aufrecht erhalten 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 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

Tabelle der Nebenwirkungen

Geschätzte Häufigkeit:

Sehr häufig (≥ 1/10), häufig (≥ 1/100 bis < 1/10), gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100), selten (≥ 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	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 Sekretion von antidiuretischem Hormon	
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen				
		Hyperlipidämie verringertes Gewicht		Hyponatriämie ^{1,3}
Psychiatrische Erkrankungen				
	Agitiertheit Angst Depression Essstörungen Schlafstörungen suizidales Verhalten	Panikattacken verwirrter Zustand Wahnvorstellungen Halluzinationen Manie verringerte Libido Alpträume Suizidgedanken	Realitätsverlust abnormes Denken psychotische Störungen	Aggression
Erkrankungen des Nervensystems				
Kopfschmerzen	Migräne Tremor Benommenheit Empfindungsstörungen Somnolenz	Gedächtnisstörungen Akathisie Gleichgewichtsstörungen Geschmacksstörungen Synkope	Schlaganfall Dyskinesie Parkinsonismus Krampfanfälle	Serotonin-Syndrom ^{1,*} Krampfanfälle ^{1,2}
Augenerkrankungen				
		trockene Augen Augenschmerzen erweiterte Pupillen Akkommodationsstörung verschwommenes Sehen Sehstörungen		
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 (orthostatische) Hypo- tonie		

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 abdominelle Schmerzen Dyspepsie Erbrechen Mundtrockenheit	Colitis Gastritis gastrointestinale Mobilitätsstörungen abdominelle Beschwerden aufgeblähter Bauch gastroduodenale Ulzera Hämorrhoiden Stomatitis		
Leber- und Gallenerkrankungen				
		erhöhte Leberenzyme	Hepatitis hepatozelluläre Ver- letzungen	zytolytische Hepatitis ¹
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes				
	Juckreiz Ausschlag Hyperhidrose	Urtikaria Dermatitis Dermatose	Photosensitivitäts- reaktionen	Stevens-Johnson- Syndrom
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen				
	Schmerzen der Skelettmuskulatur	Muskelrigidität Myalgie		
Erkrankung der Nieren und Harnwege				
	Dysurie Pollakisurie	Verfärbung des Harns Harninkontinenz Harnverhalt		
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse				
	Ejakulationsstörungen Erektile Dysfunktion Hodenschmerzen	Amenorrhoe Menorrhagie Menstruations- störungen Metrorrhagie Funktionsstörung der Prostata		postpartale Hämor- rhagie [#]
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

*Serotonin-Syndrom, insbesondere wenn Milnacipran mit anderen Arzneimitteln 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.

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

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

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.

Verteilung

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

Das Verteilungsvolumen von Milnacipran beträgt etwa 5 l/kg mit einer Gesamclearance von ca. 40 l/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 Beendigung der Behandlung vollständig ausgeschieden.

Besondere Patientengruppen

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 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)

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

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

14.01.2019

10. STAND DER INFORMATION

April 2021

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig