



1 BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Milnacipran Micro Labs 25 mg Hartkapseln

Milnacipran Micro Labs 50 mg Hartkapseln

2 QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Milnacipran Micro Labs 25 mg Hartkapseln

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

Milnacipran Micro Labs 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 Micro Labs 25 mg Hartkapseln

Gelatine-Hartkapsel der Größe "4" mit Aufdruck „MN" auf dem rosa, undurchsichtigen Oberteil und „25" auf dem rosa, undurchsichtigen Unterteil, gefüllt mit weißem bis cremefarbenem körnigem Pulver.

Milnacipran Micro Labs 50 mg Hartkapseln

Gelatine-Hartkapsel der Größe "3" mit Aufdruck "MN" auf dem rosa, undurchsichtigen Oberteil und "50" auf dem rostfarbenen, undurchsichtigen Unterteil, gefüllt mit weißem bis cremefarbenem körnigem Pulver.

4 KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Behandlung von Episoden einer Major Depression bei Erwachsenen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die empfohlene Dosis beträgt 100 mg Milnacipranhydrochlorid pro Tag, aufgeteilt auf zwei Dosen von je 50 mg, 1 Kapsel morgens und 1 Kapsel abends, vorzugsweise mit einer Mahlzeit.

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.

Begleitende psychotrope Behandlung:

Die gleichzeitige Verordnung eines Sedativums oder Anxiolytikums kann zu Beginn der Behandlung sinnvoll sein, um der Entwicklung oder Verschlimmerung von Angstzuständen entgegenzuwirken.

Allerdings schützen Antisymptomika den Patienten nicht unbedingt vor Suizidversuchen.

Besondere Patientengruppen

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 (KrCl) (ml/min)	Dosis/24h
KrCl $\geq$ 60	2 x 50 mg
60 > KrCl $\geq$ 30	2 x 25 mg
30 > KrCl $\geq$ 10	1 x 25 mg

Kinder und Jugendliche

Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Milnacipran Micro Labs 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 Abschnitt 4.5)

- Stillzeit
- unkontrollierte Hypertonie, schwere oder instabile koronare Herzerkrankung, da diese Grunderkrankungen durch eine Erhöhung des Blutdrucks oder der Herzfrequenz verschlimmert 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 Auftretens von suizidalem Verhalten oder Suizidgedanken und ungewöhnlicher Verhaltensänderungen hinzuweisen. Sie sollten unverzüglich medizinischen Rat einholen, wenn derartige Symptome auftreten.

Serotonin-Syndrom:

Während der Behandlung mit Milnacipran kann es zum Auftreten eines potenziell lebensbedrohlichen Serotonin-Syndroms kommen, insbesondere bei gleichzeitiger Anwendung anderer Arzneimittel, die das serotonerge Neurotransmittersystem beeinflussen können (z.B. irreversible MAO-Hemmer (Iproniazid, Tranylcypromin), selektive MAO-A-Hemmer (Linezolid, Moclobemid, Methylenblau), Johanniskraut (Hypericum perforatum), Buprenorphin, Pethidin, Tramadol, die meisten Antidepressiva (siehe Abschnitte 4.3 und 4.5).

Symptome eines Serotonin-Syndroms können sein:

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

Wenn der Verdacht auf ein Serotonin-Syndrom besteht, sollte in Abhängigkeit von der Schwere der Symptome eine Dosisreduktion oder ein Absetzen der Behandlung in Betracht gezogen werden.

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

Sexuelle Funktionsstörung

Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI)/Serotonin-Norepinephrin-Wiederaufnahmehemmer (SNRI) können Symptome einer sexuellen Funktionsstörung verursachen (siehe Abschnitt 4.8). Es wurden langfristige sexuelle Funktionsstörungen berichtet, bei denen die Symptome trotz des Absetzens von SSRI/SNRI bestehen blieben.

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

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 vom Alkoholkonsum abgeraten.

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);

- bei Patienten mit einer Störung der Harnentleerung in der Vorgeschichte, insbesondere bei 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 intraokulärem Druck oder Risiko für ein 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 geboten bei älteren Patienten, bei Patienten, die Diuretika oder sonstige Arzneimittel einnehmen, von denen bekannt ist, dass sie eine Hyponatriämie verursachen und bei Patienten mit Zirrhose oder Mangelernährung.

In Verbindung mit der Anwendung von Serotonin-Wiederaufnahmehemmern wurden Fälle von zum Teil schweren Hämorrhagien berichtet.

SSRI/SNRI 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 Thrombozytenfunktion beeinflussen, z.B. nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR) und Acetylsalicylsäure, oder mit anderen Arzneimitteln, die das Blutungsrisiko erhöhen können, behandelt werden. Vorsicht ist auch geboten bei Patienten mit Blutungsanomalien in der Vorgeschichte.

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).

Anwendung bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren:

Milnacipran Micro Labs 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.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

Serotonin-Syndrom:

Während der Behandlung mit Milnacipran kann es zum Auftreten eines potenziell lebensbedrohlichen Serotonin-Syndroms kommen, insbesondere bei gleichzeitiger Anwendung anderer Arzneimittel, die das serotonerge Neurotransmittersystem beeinflussen können (z.B. irreversible MAO-Hemmer (Iproniazid, Tranylcypromin), reversible selektive MAO-A-Hemmer (Linezolid, Moclobemid, Methylenblau), Johanniskraut (Hypericum perforatum), Buprenorphin, Pethidin, Tramadol, die meisten Antidepressiva (siehe Abschnitte 4.3 und 4.5).

Symptome eines Serotonin-Syndroms können sein:

- gastrointestinale Symptome (Durchfall)
- Veränderungen des psychiatrischen Status und Verhaltens (Agitiertheit, Verwirrtheit, Hypomanie)



- motorische Störungen (Tremor, Rigor, Myoklonus, Hyperreflexie, Ataxie)
- autonome Instabilität (labiler Blutdruck, Tachykardie, Schüttelfrost, Hyperthermie, möglicherweise Koma)

Gleichzeitige Anwendung kontraindiziert

- Irreversible MAO-Hemmer (z.B. Iproniazid, Tranylcypromin) Risiko 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.

Gleichzeitige Anwendung nicht empfohlen

- Alpha- und Beta-Sympathomimetika (i. m. und i. v.): Bei einer systemischen Wirkung durch parenterale Anwendung. Paroxysmale Hypertonie mit möglichen Herzrhythmusstörungen (Hemmung der Wiederaufnahme der Sympathomimetika in die sympathischen Nervenfasern).
- Selektive MAO-A-Hemmer (Linezolid, Moclobemid, Methylenblau) Risiko des Auftretens eines Serotonin-Syndroms (siehe oben). 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 Antikoaganzien, 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.

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, embryonale/fetale 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 Serotoninintoxikation in Zusammenhang gebracht: Tachypnoe, Schwierigkeiten bei der Nahrungsaufnahme, Tremor, Hypertonie, 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.

Aus Vorsichtsgründen soll daher eine Anwendung von Milnacipran während der Schwangerschaft vermieden werden.

Stillzeit

Da geringe Mengen von Milnacipran in die Muttermilch ausgeschieden werden, ist Milnacipran während der Stillzeit kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

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

Obwohl 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 listet die Nebenwirkungen auf, die in 13 klinischen Studien mit depressiven Patienten, einschließlich 5 placebokontrollierten Studien (insgesamt 3 059 Patienten: 2 557 wurden mit Milnacipran behandelt und 502 erhielten ein Placebo), beobachtet wurden und für die ein kausaler Zusammenhang nicht ausgeschlossen werden kann.

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

Tabellarische Liste der Nebenwirkungen

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	
Nicht bekannt	Ekchymose (1) (3) Haut- und Schleimhautblutungen (1)(3)
Erkrankungen des Immunsystems	
Gelegentlich	Hypersensibilität
Selten	Anaphylaktischer Schock
Endokrine Erkrankungen	
Selten	Inadäquate Sekretion von antidiuretischem Hormon
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	
Gelegentlich	Hyperlipidämie, Gewichtsverlust
Nicht bekannt	Hyponatriämie (1)
Psychiatrische Erkrankungen	
Häufig	Agitiertheit, Angst, Depression, Essstörungen, Schlafstörungen, Suizidales Verhalten
Gelegentlich	Panikattacken, Verwirrtheit, Wahnvorstellungen, Halluzinationen, Manie, Verringerte Libido, Alpträume, Suizidgedanken
Selten	Realitätsverlust, abnormes Denken, Psychotische Störungen
Nicht bekannt	Aggression
Erkrankungen des Nervensystems	
Sehr häufig	Kopfschmerzen
Häufig	Migräne, Tremor, Schwinde, Empfindungsstörungen, Somnolenz
Gelegentlich	Gedächtnisstörungen, Akathisie, Gleichgewichtsstörungen, Geschmacksstörungen, Synkope
Selten	Schlaganfall, Dyskinesie, Parkinsonismus, Krampfanfälle
Nicht bekannt	Serotonin-Syndrom (1) (*), Krampfanfälle
Augenerkrankungen	
Gelegentlich	trockene Augen, Augenschmerzen, Mydriasis, Akkommodationsstörung, verschwommenes Sehen, Sehstörungen
Herzkrankungen	
Häufig	Tachykardie, Palpitationen
Gelegentlich	Arrhythmien, Schenkelblock, Extrasystolen, Myokardinfarkt
Selten	Angina pectoris
Nicht bekannt	Tako-Tsubo-Kardiomyopathie
Gefäßerkrankungen	
Häufig	Hitzewallungen, Hypertonie
Gelegentlich	Raynaud-Syndrom, Hypotonie, Orthostatische Hypotonie
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums	
Gelegentlich	Husten, Dyspnoe, Trockene Nase, Pharyngeale Beschwerden
Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes	
Sehr häufig	Übelkeit
Häufig	Obstipation, Diarrhöe, Abdominalschmerzen, Dyspepsie, Erbrechen, Mundtrockenheit
Gelegentlich	Colitis, Gastritis, Gastrointestinale Mobilitätsstörungen, Abdominelle Beschwerden,

	Meteorismus, Hämorrhoiden, Stomatitis	Gastroduodenale Ulzera,
Leber- und Gallenerkrankungen		
Gelegentlich	Erhöhte Leberenzymwerte	
Selten	Hepatitis, Leberzellschädigung	
Nicht bekannt	Zytolitische Hepatitis	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes		
Häufig	Juckreiz, Hautausschlag, Hyperhidrose	
Gelegentlich	Urtikaria, Dermatitis, Dermatose	
Selten	Photosensitivitätsreaktionen	
Nicht bekannt	Stevens-Johnson-Syndrom	
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen		
Häufig	Schmerzen der Skelettmuskulatur	
Gelegentlich	Muskelrigidität, Myalgie	
Erkrankung der Nieren und Harnwege		
Häufig	Dysurie, Pollakisurie	
Gelegentlich	Verfärbung des Urins, Harninkontinenz, Harnverhalt	
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse		
Häufig	Ejakulationsstörung, Erektile Dysfunktion, Hodenschmerzen	
Gelegentlich	Amenorrhoe, Menorrhagie, Menstruationsstörungen, Metrorrhagie, Funktionsstörung der Prostata	
Nicht bekannt	Postpartale Hämorrhagie (4)	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		
Häufig	Ermüdung	
Gelegentlich	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 Arzneimitteln kombiniert wird (siehe Abschnitt 4.5), ist charakterisiert durch das Auftreten von mindestens drei der folgenden Symptome: Veränderung des psychiatrischen Status und Verhaltens (Erregung, Verwirrtheit, Angstgefühl, Agitiertheit, Delir und Unruhe), motorische Störungen (Tremor, Rigidität, Myoklonus, Hyperreflexie und Ataxie), Hypotonie oder Hypertonie und autonome Symptome wie übermäßiges Schwitzen, Fieber, Schüttelfrost und Diarrhoe.		

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

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

Im Allgemeinen sind die Absetzsymptome bei SSRI und SNRI 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 ausschließliche Dosisreduktion empfohlen (siehe 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-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
- Paroxysmale Angstzustände (bei psychomotorischen 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

Unter Milnacipran wurden einige Fälle von Überdosierung beobachtet.

Bei hohen Dosen kann der emetische Effekt das Risiko einer Überdosierung deutlich begrenzen. Bei einer Dosis von 200 mg wurden häufig (> 10 %) die folgenden Symptome beobachtet: 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 (einschließlich Benzodiazepine) treten insbesondere die folgenden Symptome auf: Schläfrigkeit, Hyperkapnie und Bewusstseinsstörungen.

Behandlung bei 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 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, dass 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 wurde mit der von SSRIs und trizyklischen Antidepressiva verglichen und erwies sich als geringer als die von Clomipramin.

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 Einnahme erreicht. Sie beträgt ca. 120 ng/ml nach einer einmaligen Dosis 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 erreicht, mit erhöhten Plasmakonzentrationen von 70 % bis 100 % verglichen mit der Einmalgabe ($C_{max} = 216$ 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 Gesamtklärung von ca. 40 l/h.

Renale und nicht renale Clearance sind äquivalent.

Biotransformation

Der Metabolismus von Milnacipran beschränkt sich im Wesentlichen auf eine Glucoronidierung. Sehr geringe Mengen aktiver Metaboliten ohne klinische Relevanz wurden nachgewiesen.

Elimination

Die Plasmahalbwertszeit beträgt etwa 8 Stunden.

Die Ausscheidung erfolgt hauptsächlich über den Urin (90 % der eingenommenen 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 über 65 Jahre

Die pharmakokinetischen Parameter von Milnacipran ändern sich beim älteren Patienten nicht signifikant. Die physiologischen Veränderungen der Nierenfunktion sollten jedoch berücksichtigt werden (siehe Abschnitt 4.2)

Patienten mit Nierenfunktionsstörung

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

Patienten mit Leberfunktionsstörung

Störungen der Leberfunktion führen nicht zu signifikanten Änderungen der pharmakokinetischen Parameter von Milnacipran.

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 kanzerogen.

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

Kapselhülle

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

Druckfarbe

- Schellack
- Propylenglycol (E1520)
- Konzentrierte Ammoniak-Lösung
- Eisen(II, III)-oxid (E172)
- Kaliumhydroxid

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind bezüglich der Temperatur keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC/EVOH/PCTFE//Aluminium-Blisterpackungen in Umkartons

Packungen mit 10, 14, 20, 28, 50, 56, 98, 100, 112 Hartkapseln

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung.

Keine besonderen Anforderungen.

7 INHABER DER ZULASSUNG

Micro Labs GmbH
Lyoner Straße 14
60528 Frankfurt
Deutschland

8 ZULASSUNGSNUMMERN

7007687.00.00

7007688.00.00

9 DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

30.März2023

10 STAND DER INFORMATION

März 2023

11 VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig