ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Milnacipran Rivopharm® 25 mg Hartkapseln
Milnacipran Rivopharm® 50 mg Hartkapseln

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Hartkapsel enthält 25 mg Milnacipran-Hydrochlorid (entsprechend 21,77 mg Milnacipran) oder 50 mg Milnacipran-Hydrochlorid (entsprechend 43,55 mg Milnacipran).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Hartkapsel
Milnacipran Rivopharm 25 mg Hartkapseln: Karamellfarbene opake Hartkapsel der Größe 4, mit weißem bis nahezu weißem Pulver.
Milnacipran Rivopharm 50 mg Hartkapseln: Karamellrote opake Hartkapsel der Größe 3, 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

Zum Einnehmen.

Erwachsene

Die empfohlene Dosis beträgt 100 mg täglich, verteilt auf zwei Gaben von je 1 Hartkapsel zu 50 mg morgens und abends, am besten mit den Mahlzeiten einzunehmen.
In diesem Fall verwenden Sie die 50 mg Hartkapseln.

Besondere Patientengruppen

Kinder und Jugendliche
Eine Anwendung von Milnacipran wird bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

Ältere Patienten
Eine Dosierungsanpassung ist nicht erforderlich, sofern die Nierenfunktion normal ist (siehe Abschnitt 5.2)

Patienten mit Niereninsuffizienz:
Eine Dosierungsanpassung ist erforderlich.
Es wird empfohlen, die Dosis auf 50 mg oder 25 mg zu reduzieren, je nach Einschränkung der Nierenfunktion (siehe Abschnitt 5.2). In diesem Fall sollen die Hartkapseln zu 25 mg verwendet werden.

Folgende Anpassung der Dosierung wird empfohlen:

Kreatinin-Clearance (Clcr) (ml/min)	**Dosierung / 24 Stunden**
ClCr > 60	50 mg x 2
60 > ClCr ≥ 30	25 mg x2
30 > ClCr ≥ 10	25 mg

Dauer der Behandlung
Die Behandlung mit einem Antidepressivum ist symptomatisch.
Wie bei allen Antidepressiva zeigt sich auch bei Milnacipran die Wirksamkeit erst nach einer gewissen Verzögerung, die etwa 1 bis 3 Wochen betragen kann.
Die Behandlung einer Episode soll über mehrere Monate (in der Regel etwa 6 Monate) durchgeführt werden, um einen Rückfall zu vermeiden.
Die Behandlung mit Milnacipran soll ausschleichend abgesetzt werden.

Psychotrope Begleitmedikationen
Zu Beginn der Behandlung kann die zusätzliche Gabe von Sedativa oder Anxiolytika hilfreich sein, um einem Auftreten oder einer Verstärkung von Angstzuständen vorzubeugen.
Anxiolytika schützen jedoch nicht unbedingt vor Suizidversuchen.

4.3 Gegenanzeigen

Dieses Arzneimittel DARF in folgenden Fällen NICHT ANGEWENDET WERDEN:

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- in Verbindung mit irreversiblen MAO-Hemmern, selektiven MAO-B-Hemmern, Digitalis und 5-HT_{1D}-Agonisten (Sumatriptan, etc.) (siehe Abschnitt 4.5).
- in der Stillzeit,
- bei unkontrollierter Hypertonie sowie bei schwerer oder instabiler koronarer Herzkrankheit, da diese Grunderkrankungen durch eine Erhöhung des Blutdrucks oder der Herzfrequenz beeinträchtigt werden können.

Dieses Arzneimittel darf in folgenden Fällen im Allgemeinen nicht eingesetzt werden:

- in Verbindung mit parenteralem Adrenalin und Noradrenalin, Clonidin und verwandten Stoffen und selektiven MAO-A-Hemmern (siehe Abschnitt 4.5)
- bei Prostatahypertrophie und anderen urogenitalen Störungen

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
Eine Depression ist mit einem erhöhten Risiko für das Auftreten von Suizidgedanken, selbstschädigendem Verhalten und Suiziden (suizidale Ereignisse) verbunden. Dieses Risiko dauert an, bis es zu einer signifikanten Besserung der Symptome der Depression kommt. Da die Besserung der Symptomatik erst nach mehreren Wochen der Behandlung auftritt, sollen Patienten bis zum

Eintritt der Besserung engmaschig überwacht werden. Klinische Erfahrungen zeigen, dass das Suizidrisiko in den frühen Stadien einer Besserung steigt.
Bei Patienten mit suizidalen Ereignissen in der Anamnese oder solchen, die vor Beginn der Therapie stark suizidgefährdet waren, ist das Risiko von Selbstmordgedanken oder –versuchen erhöht. Diese Patienten sollen daher während der Behandlung besonders sorgfältig überwacht werden.
Eine Meta-Analyse von Placebo-kontrollierten klinischen Studien mit Antidepressiva bei erwachsenen Patienten mit psychiatrischen Erkrankungen zeigte bei Patienten unter 25 Jahren ein erhöhtes Suizidrisiko verglichen mit Placebo.
Eine sorgfältige Überwachung der Patienten, vor allem bei jenen Patienten, die ein erhöhtes Risiko aufweisen, soll durchgeführt werden, besonders zu Therapiebeginn und bei nachfolgender Dosisanpassung. Patienten (und deren Betreuer) sollen auf die Notwendigkeit aufmerksam gemacht werden, jede klinische Verschlechterung, suizidales Verhalten oder Suizidgedanken und ungewöhnliche Verhaltensänderungen sorgsam zu überwachen und bei Auftreten derartiger Symptome unverzüglich medizinischen Rat zu suchen.

Kinder und Jugendliche

Die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren

Milnacipran sollte nicht zur Behandlung bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren angewendet werden. Suizidale Verhaltensweisen (Suizidversuche 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 bei anderen serotoninergen Wirkstoffen kann die Entwicklung eines potenziell lebensbedrohlichen Serotonin-Syndroms unter Milnacipran-Behandlung auftreten, insbesondere bei gleichzeitiger Anwendung anderer Arzneimittel, die das serotonerge Neurotransmittersystem beeinflussen können (wie irreversible MAO-Hemmer (Iproniazid)), A selektive MAO-Hemmer (Linezolid, Moclobemid, Methylenblau), Johanniskraut [Hypericum perforatum], Buprenorphin, Pethidin, Tramadol, die meisten Antidepressiva (siehe Abschnitte 4.3 und 4.5)).

Wenn eine begleitende Behandlung mit anderen serotonergen Mitteln klinisch gerechtfertigt ist, wird eine sorgfältige Beobachtung des Patienten empfohlen, insbesondere während der Behandlungseinleitung und Dosissteigerungen.

Symptome des Serotonin-Syndroms können sein:
- Verdauungssymptome (Durchfall),
- Veränderungen des psychatrischen Zustandes und Verhaltens (Ruhelosigkeit, Verwirrung, Hypomanie),
- motorische Dysfunktion (Tremor, Starrheit, Myoklonus, Hyperreflexie und Ataxie),
- Autonome Instabilität (labiler Blutdruck, Tachykardie, Zittern, Hyperthermie, möglicherweise Koma).

Bei Verdacht auf ein Serotonin-Syndrom sollte je nach Schwere der Symptome eine Dosisreduktion oder ein Abbruch der Behandlung erwogen werden

Die gleichzeitige Anwendung von Milnacipran mit Alpha- und Beta-Sympathomimetika (IM und IV Anwendung) wird nicht empfohlen.

Vorsichtsmaßnahmen beim Gebrauch

Patienten mit Schlaflosigkeit oder Nervosität zu Beginn der Behandlung können eine vorübergehende symptomatische Behandlung benötigen.

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

Milnacipran Rivopharm sollte bei Patienten mit Gelbsucht oder anderen Anzeichen einer Leberfunktionsstörung abgesetzt werden. Die Behandlung mit Milnacipran Rivopharm sollte nicht fortgesetzt werden, es sei denn, es kann eine andere Ursache festgestellt werden.

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 erhöhtem Blutdruck oder erhöhter Herzfrequenz sollte ein Abbruch der Behandlung mit Milnacipran in Erwägung gezogen werden, wenn dies klinisch gerechtfertigt ist.

- Bei Patienten mit hohem Augeninnendruck oder mit dem Risiko eines Engwinkelglaukoms;

- Bei Patienten mit Epilepsie oder mit Epilepsie in der Vorgeschichte:
  Die Behandlung mit Milnacipran soll mit Vorsicht angewendet und beim Auftreten von Anfällen abgebrochen werden.

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

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

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Milnacipran zur Behandlung von depressiven Episoden bei Erwachsenen bei höheren Dosierungen als 100 mg pro Tag wurden nicht nachgewiesen. Bei Patienten, die keinen klinischen Nutzen mit 100 mg pro Tag erfahren, sollte die Behandlung abgebrochen werden.

Absetzen der Behandlung

Das Risiko von Entzugsreaktionen, die bei SSRIs und SNRIs beobachtet werden, kann von mehreren Faktoren abhängen, einschließlich der Dauer der Therapie, der Dosierung und der Geschwindigkeit der Dosisreduktion.
Im Allgemeinen sind die Symptome leicht bis mäßig; Bei manchen Patienten können sie jedoch stark ausgeprägt sein. Sie treten normalerweise innerhalb der ersten paar Tage nach Absetzen der Behandlung auf. Aber sehr selten wird über solche Symptome bei Patienten berichtet, die versehentlich eine Dosis nicht genommen haben. Im Allgemeinen sind diese Symptome selbstlimitierend und verschwinden innerhalb von zwei Wochen. Bei einigen Personen können sie jedoch länger anhalten (2-3 Monate oder länger).

Es wird daher empfohlen, Milnacipran nach Absetzen der Behandlung schrittweise auszuschleichen und nach längerem Gebrauch nicht abrupt abzubrechen (siehe Abschnitte 4.2 und 4.8).

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

KONTRAINDIZIERTE KOMBINATIONEN

Mit irreversiblen MAO-Hemmern (Iproniazid)
Gefahr des Auftretens eines Serotonin Syndroms (siehe Abschnitt 4.4)
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.

Die strikte Einhaltung der empfohlenen Dosierung ist ein wesentlicher Faktor, um das Auftreten dieses Syndroms zu verhindern.

Mit selektiven MAO-B-Hemmern (*Selegilin*)
Gefahr paroxystischer Hypertonie.
Zwischen der Beendigung der Behandlung mit einem MAO-B-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-B-Hemmer ein Zeitraum von mindestens einer Woche.

Mit 5-HT1D-Agonisten (*Sumatriptan*, etc.)
In Analogie zu den selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern.
Gefahr von Hypertonie und koronarer arterieller Vasokonstriktion durch additive serotoninerge Wirkung.
Zwischen der Beendigung der Behandlung mit Milnacipran und dem Beginn der Behandlung mit 5-HT1D-Agonisten ist ein Zeitraum von einer Woche einzuhalten.

Mit Digitalis (Digoxin, etc.)
Risiko einer Potenzierung der hämodynamischen Wirkungen, vor allem bei parenteraler Gabe

Mit Alpha- und Beta-Sympathomimetika *(i.m. und i.v. Anwendung)*
Paroxystische Hypertonie mit möglichen Herzrhythmusstörungen (Hemmung der Wiederaufnahme von Epinephrin oder Norepinephrin in die sympathischen Nervenfasern).

Mit Clonidin und verwandten Stoffen
Hemmung der blutdrucksenkenden Wirkung von Clonidin (Antagonismus im Bereich der adrenergen Rezeptoren).

Mit Selektiven MAO-A-Hemmern (Linezolid, Moclobemid, Toloxaton, Methylenblau)

Gefahr des Auftretens eines serotoninergen Syndroms* (siehe Abschnitt 4.4)
Kann diese Kombination nicht vermieden werden, ist sehr strenge klinische Überwachung des Patienten erforderlich. Diese Kombination ist mit der niedrigsten empfohlenen Dosierung zu beginnen.

Mit Adrenalin (*gingivale und subkutane Anwendung*)
Schwere Störung des ventrikulären Rhythmus durch Erhöhung der kardialen Erregbarkeit. Begrenzung der Dosis, zum Beispiel auf unter 0,1 mg Adrenalin in 10 Minuten oder 0,3 mg in einer Stunde beim erwachsenen Patienten.

KOMBINATIONEN, BEI DENEN BESONDER VORSICHTSMASSNAHMEN ERFORDERLICH SIND

Mit oralen Antikoagulanzien
Arzneimittel, die eine Wirkung auf die Thrombozytenfunktion haben, z.B. NSAIDs und Aspirin oder andere Medikamente, die das Risiko von Blutungen erhöhen können

Mit Diuretika
Gefahr der Hyponatriämie (siehe Abschnitt 4.4)

Mit Lithium oder mit Buprenorphin
Gefahr des Auftretens eines *Serotonin Syndroms** (siehe Abschnitt 4.4). Regelmäßige klinische Überwachung des Patienten erforderlich.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine adäquaten Daten zur Anwendung von Milnacipran bei Schwangeren vor. In Tierversuchen wurde Reproduktionstoxizität nachgewiesen (siehe Abschnitt 5.3).

Nach Behandlung mit Serotonin-Wiederaufnahmehemmern während der Schwangerschaft wird über ein erhöhtes Risiko für Neugeborene berichtet. Dieses wird entweder mit Entzugserscheinungen oder Serotonin-Toxizität in Zusammenhang gebracht: Tachypnoe, Essstörungen, Tremor, Hypertonus oder Hypotonie, Schlafstörungen, Übererregbarkeit oder selten lang anhaltendes Schreien. Alle diese Symptome treten in den ersten Lebenstagen auf und sind meist von kurzer Dauer und nicht schwerwiegend.

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 eine geringe Mengen an Milnacipran in die Muttermilch ausgeschieden werden ist die Anwendung von Milnacipran während der Stillzeit 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 die Medikation die geistigen und körperlichen Fähigkeiten reduzieren, die für die Durchführung bestimmter gefährlicher Tätigkeiten erforderlich sind, wie z.B. das Bedienen von Maschinen oder das Führen von Kraftfahrzeugen.

4.8 Nebenwirkungen

Die bei der Behandlung von Depressionen mit Milnacipran beobachteten Nebenwirkungen treten besonders während der ersten oder den ersten beiden Wochen der Behandlung auf und klingen später gleichzeitig mit der Verbesserung der depressiven Phase ab.
Die folgende Tabelle listet Nebenwirkungen aus 13 klinischen Studien auf, davon 5 Placebo-kontrollierte Studien an depressiven Patienten (mit insgesamt 3.059 Patienten, davon 2.557 unter Milnacipran und 502 unter Placebo), für die ein kausaler Zusammenhang nicht ausgeschlossen wurde. Die am häufigsten berichteten unerwünschten Arzneimittelwirkungen bei depressiven Patienten, die mit Milnacipran im Rahmen von klinischen Studien behandelt wurden, waren Übelkeit und Kopfschmerzen.

<u>Tabelle der Nebenwirkungen bei Depression</u>

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 (≥ 1/10)	**Häufig (≥ 1/100 bis <1/10)**	**Gelegentlich (≥ 1/1.000 bis <1/100)**	**Selten (≥ 1/10.000 bis <1/1.000)**	**Unbekannt**
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 Essstörungen Schlafstörungen Suizidales Verhalten	Panikattacken Verwirrung Wahnvorstellung Halluzinationen Manische Episoden Verringerte Libido Alpträume	Realitätsverlust abnormes Denken Psychotische Erkrankungen	Aggression

		Suizidgedanken		
Erkrankungen des Nervensystems				
Kopfschmerzen	Migräne Tremor Schwindel Empfindungsstörungen Somnolenz	Gedächtnis-störungen Akathisie Gleichgewichts-störungen Geschmacks-störungen Synkope	Zerebrovaskuläre Störung Dyskinesie Parkinsonismus Krampfanfälle	Serotonin-Syndrom (1)(*) Krampfanfälle (1)(2)
Augenerkrankungen				
		Augentrockenheit Augenschmerzen Pupillen-erweiterung Akkommodations-störung verschwommenes Sehen Sehverschlechte-rung		
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 Hypotonie		
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraumes und des Mediastinums				
		Husten Dyspnoe Trockenheit der Nase Schluckbeschwerden		
Erkrankungen des Gastointestinaltrakts				
Übelkeit	Obstipation Diarrhö Abdominalschmerzen Dyspepsie Erbrechen Mundtrockenheit	Colitis Gastritis Gastrointestinale Mobilitäts-störungen Abdominelle Beschwerden Blähbauch Magen- und Duodenalgeschw		

		Stomatitis		
Leber- und Gallenerkrankungen				
		Erhöhte Leberenzyme	Hepatitis Leberschäden	Zytolytische Hepatitis [1]
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes				
	Juckreiz Hautauschlag Hyperhidrose	Urtikaria Dermatitis Dermatose	Photosensitivitäts-reaktion	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 Menstruationsstörungen Metrorrhagie Funktionsstörung der Prostata		postpartale Hämorrhagie(**)
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 Abschnitt 4.5). Das Serotonin-Syndrom ist charakterisiert durch das Auftreten von zumindest drei der folgenden Symptome: Änderung des psychiatrischen Zustandes 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).

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

Entzugserscheinungen
Nach Absetzen der Milnacipran-Behandlung wurden einige Fälle potenzieller Entzugsreaktionen berichtet. Im Allgemeinen sind die Symptome für SSRIs und SNRIs leicht bis mäßig und selbstlimitierend; bei manchen Patienten können sie jedoch schwerwiegend und / oder anhaltend sein.

Es wird daher empfohlen, wenn eine Milnacipran-Behandlung nicht mehr erforderlich ist, ein schrittweises Absetzen durch Dosisverringerung durchzuführen (siehe Abschnitt 4.2 und 4.4).
Zusätzliche Reaktionen, die nach Markteinführung in der Depressionsindikation berichtet wurden (Häufigkeit nicht bekannt)

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

- Aufhebung der psychomotorischen Inhibierung, mit suizidalem Risiko
- Stimmungsveränderungen mit manischen Episoden
- Reaktivierung von Wahnvorstellungen bei psychotischen Patienten
- Paroxysmale Angstsymptome (bei psychostimulierenden 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 über das
Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5
1200 WIEN
ÖSTERREICH
Fax: + 43 (0) 50 555 36207
Website: http://www.basg.gv.at/
anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Fälle von Überdosierung wurden unter Milnacipran beobachtet.
Bei hohen Dosen kann der einsetzende Brechreiz die Gefahr der Überdosierung wesentlich verringern.
Bei einer Dosis von 200 mg wurden häufig (> 10%) beobachtet: Übelkeit, übermäßiges Schwitzen und Verstopfung.
Bei Dosen von 800 mg bis zu 1 g bei einer Monotherapie mit Milnacipran wurden als wesentliche Symptome beobachtet: Erbrechen, Atembeschwerden (Anfälle von Apnoe) und Tachykardie.
Bei massiven Dosen (1,9 g bis 2,8 g) in Verbindung mit anderen Arzneimitteln (insbesondere Benzodiazepinen) kommen folgende Symptome dazu: Schläfrigkeit, Hyperkapnie und Bewusstseinsstörungen.

Behandlung bei Überdosierung
Es gibt kein spezifisches Antidot für Milnacipran.
Die Behandlung erfolgt symptomatisch mit einer Magenspülung und Aktivkohle und sollte möglichst rasch nach oraler Aufnahme erfolgen.
Die medizinische Überwachung muss über mindestens 24 Stunden aufrechterhalten 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 α1-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.

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 Gesamtclearance 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 verabreichten Dosis) mit einer tubulären Sekretion des unveränderten Produkts.
Nach wiederholter Gabe ist Milnacipran zwei bis drei Tage nach Beendigung der Behandlung vollständig ausgeschieden.

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

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

Patienten über 65 Jahre
Die pharmakokinetischen Parameter von Milnacipran ändern sich beim älteren Patienten nicht signifikant. Es empfiehlt sich jedoch, die physiologischen Veränderungen der Nierenfunktion zu berücksichtigen (siehe Abschnitt 4.2)

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Die Hauptzielorgane sind die Leber, wahrscheinlich aufgrund eines adaptiven Mechanismus, sowie das Nervensystem. Milnacipran ist weder mutagen noch krebserregend. Milnacipran beeinflusst die Fertilität von Ratten und führt zu einer Embryo- Sterblichkeit ohne Sicherheitsbereich. Die Untersuchungsergebnisse geben keinen Hinweis auf ein teratogenes Potential von Milnacipran.
Die Anwendung von Milnacipran bei Ratten während des letzten Drittels der Trächtigkeit bzw. während der Stillzeit ergab Anzeichen von Toxizität bei den weiblichen Tieren sowie Auswirkungen auf Überleben, Wachstum und Entwicklung der Jungtiere. Bei Dosierungen, die zu einer geringeren Zunahme des Körpergewichts führten, kam es zu Auswirkungen auf die Fortpflanzungsfähigkeit der Jungtiere (gestörte Fertilität bei weiblichen Tieren).

Aus den prä- und postnatalen Entwicklungsstudien konnte kein Sicherheitsbereich 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

Pulver
Calciumhydrogenphosphat-Dihydrat
Carmellose-Calcium
Povidon K 30
Wasserfreies hochdisperses Siliciumdioxid
Magnesiumstearat
Talkum

Kapselhülle
rotes Eisenoxid (E172)
Titandioxid (E171)
gelbes Eisenoxid (E172)
Gelatine

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

36 Monate

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30°C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Aluminium/PVC-PVDC Blister.

Packungen mit 14, 28 und 56 Hartkapseln.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Holsten Pharma GmbH
Hahnstraße 31-35
60528 Frankfurt am Main
Deutschland

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

Milnacipran Rivopharm 25 mg Hartkapseln:
Z.Nr.: 136522

Milnacipran Rivopharm 50 mg Hartkapseln:
Z.Nr.: 136523

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassungen: 28.09.2015
Datum der Verlängerung der Zulassungen: 22.06.2020

10. STAND DER INFORMATION

Juli 2024

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT
Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten