

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Milnacipran Glenmark 25 mg Hartkapseln  
Milnacipran Glenmark 50 mg Hartkapseln

**2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG**

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

Milnacipran Glenmark 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 Glenmark 25 mg Hartkapseln  
Gelatine-Hartkapsel, Größe „4“, mit undurchsichtigem, dunkel-rosafarbenem Kapseloberteil und undurchsichtigem, rosafarbenem Kapselunterteil, bedruckt in schwarzer Tinte mit „G“ auf dem Kapseloberteil und „025“ auf dem Kapselunterteil.

Milnacipran Glenmark 50 mg Hartkapseln  
Gelatine-Hartkapsel, Größe „3“, mit undurchsichtigem, rotbraunem Kapseloberteil und undurchsichtigem, rosafarbenem Kapselunterteil, bedruckt in schwarzer Tinte mit „G“ auf dem Kapseloberteil und „050“ auf dem Kapselunterteil.

**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 Milnacipranhydrochlorid pro Tag, aufgeteilt auf zwei Dosen zu je 50 mg, 50 mg am Morgen und 50 mg am Abend, vorzugsweise einzunehmen mit den Mahlzeiten.

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Milnacipran bei der Behandlung von Episoden einer Major Depression bei Erwachsenen bei Tagesdosen über 100 mg sind 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 Symptombfreiheit zu erreichen. Die Beendigung der Behandlung mit Milnacipran sollte ausschleichend

erfolgen, um Absetzsymptome zu vermeiden (siehe Abschnitt 4.4).

Gleichzeitige Behandlung mit psychotropen Arzneimitteln

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

**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 50 mg oder 25 mg zu reduzieren, je nach Grad der Nierenfunktionsstörung (siehe Abschnitt 5.2).

Es werden die folgenden Dosisanpassungen empfohlen:

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

Kinder und Jugendliche

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

**Art der Anwendung**

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 beeinflusst 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 placebokontrollierten 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.

#### 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.

#### 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.) und reversiblen, selektiven MAO-Hemmern (z. B. Linezolid, Moclobemid und Methylenblau) wird nicht empfohlen.

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

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

Bei Auftreten eines Ikterus oder anderen Anzeichen einer Leberfunktionsstörung sollte die Therapie mit Milnacipran abgebrochen werden. Die Behandlung mit Milnacipran darf nur dann fortgesetzt werden, wenn eine andere Ursache für die Leberfunktionsstörung gefunden wurde.

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

#### **Milnacipran ist in den folgenden Fällen mit Vorsicht zu verordnen**

- Patienten mit Niereninsuffizienz  
Aufgrund einer längeren Eliminationshalbwertszeit kann eine Verringerung der Dosis erforderlich sein (siehe Abschnitt 4.2).
- Patienten mit einer Störung der Harnentleerung in der Vorgeschichte, insbesondere bei Patienten mit Prostatahypertrophie und anderen urogenitalen Störungen  
Wegen des noradrenergen Teils des Wirkmechanismus von Milnacipran ist es erforderlich, die Miktionsstörungen zu beobachten.
- Patienten mit Bluthochdruck oder Herz-erkrankungen  
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 ein Abbruch der Behandlung mit Milnacipran in Erwägung gezogen werden, wenn dies klinisch angezeigt ist.
- Patienten mit hohem intraokularem Druck oder mit dem Risiko für ein Engwinkelglaukom
- Patienten mit Epilepsie oder Patienten mit Epilepsie in der Vorgeschichte  
Milnacipran sollte mit Vorsicht angewendet werden. Beim Auftreten von Anfällen ist die Behandlung abzubrechen.

Bei Patienten, die Serotonin-Wiederaufnahmehemmer erhalten haben, 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/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 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 Dosisverringern.

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 Glenmark 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), 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 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.

##### **Gleichzeitige Anwendung nicht empfohlen**

- Alpha- und Beta-Sympathomimetika (i. m. und i. v.)  
Paroxysmale Hypertonie mit möglichen Herzrhythmusstörungen (Hemmung der Wiederaufnahme von 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 Antikoagulantien, Arzneimittel, die Auswirkungen auf die Thrombozytenfunktion haben, z. B. NSAR und Acetylsalicylsäure oder andere Arzneimittel, die das Risiko von Blutungen erhöhen.

Obwohl keine Wechselwirkung mit Alkohol nachgewiesen wurde, wird empfohlen, Alkoholkonsum zu vermeiden.

**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 die Reproduktionstoxizität (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).

Es wurde über Risiken für das Neugeborene nach Behandlung mit Serotonin-Wiederaufnahmehemmern während der Schwangerschaft berichtet. Dieses wird entweder mit Absetzerscheinungen oder Serotonin-toxizität in Zusammenhang gebracht: Tachypnoe, Schwierigkeiten bei der Nahrungsaufnahme, Tremor, Hypertonie oder Hypotonie, Schlafstörungen, Übererregbarkeit oder in selteneren Fällen lang anhaltendes Schreien. All diese Anzeichen treten in den ersten Lebenstagen auf, sind meist von kurzer Dauer und nicht schwerwiegend.

Daten aus epidemiologischen Studien deuten darauf hin, dass die Anwendung von selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern (SSRI) in der Schwangerschaft, das Risiko für das Auftreten einer primären pulmonalen Hypertonie bei Neugeborenen (PPHN, auch persistierende pulmonale Hypertonie genannt) erhöhen kann. Obwohl es keine Studien gibt, die einen Zusammenhang zwischen der Behandlung mit SNRI und dem Auftreten von PPHN untersucht haben, kann dieses potenzielle Risiko für Milnacipran nicht ausgeschlossen werden, wenn man den zugehörigen Wirkmechanismus (Inhibition der Wiederaufnahme von Serotonin) berücksichtigt.

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 Stillen kontraindiziert.

**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 dieses Arzneimittel die für die Ausführung bestimmter potenziell 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 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 Nebenwirkungen aus 13 klinischen Studien mit depressiven Patienten auf, davon 5 placebokontrollierte Studien (mit insgesamt 3 059 Patienten, davon 2 557 mit Milnacipran behandelt und 502 mit 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.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeitsangaben zugrunde gelegt: 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) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Nicht bekannt
<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>				
				Ekchymose <sup>(1) (3)</sup> Hautblutungen oder Schleimhautblutungen <sup>(1) (3)</sup>
<b>Erkrankungen des Immunsystems</b>				
		Überempfindlichkeit	Anaphylaktischer Schock	
<b>Endokrine Erkrankungen</b>				
			Inadäquate Sekretion von antidiuretischem Hormon	

<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>				
		Hyperlipidämie verringertes Gewicht		Hyponatriämie <sup>(1) (3)</sup>
<b>Psychiatrische Erkrankungen</b>				
	Agitiertheit Angst Depression Essstörungen Schlafstörungen suizidales Verhalten	Panikattacken Verwirrter Zustand Wahnvorstellungen Halluzinationen Manie verringerte Libido Alpträume Suizidgedanken	Realitätsverlust abnormes Denken Psychotische Störungen	Aggression
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>				
Kopfschmerzen	Migräne Tremor Benommenheit Empfindungsstörungen Schläfrigkeit	Gedächtnisstörungen Akathisie Gleichgewichtsstörungen Geschmacksstörungen Synkope	Schlaganfall Dyskinesie Parkinsonismus Krampfanfälle	Serotonin-Syndrom <sup>(1) (*)</sup> Krampfanfälle <sup>(1) (2)</sup>
<b>Augenerkrankungen</b>				
		trockene Augen Augenschmerzen Mydriasis Akkommodationsstörungen verschwommenes Sehen Sehstörungen		
<b>Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths</b>				
		Tinnitus Schwindel		
<b>Herzerkrankungen</b>				
	Tachykardie Palpitationen	Arrhythmie Schenkelblock Extrasystolen Myokardinfarkt	Angina Pectoris	Tako-Tsubo-Kardiomyopathie
<b>Gefäßerkrankungen</b>				
	Hitzewallungen Hypertonie	Raynaud'sches Syndrom Hypotonie orthostatische Hypotonie		
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>				
		Husten Dyspnoe Trockenheit der Nase Erkrankungen des Rachenraums		
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>				
Übelkeit	Obstipation Diarrhö Abdominelle Schmerzen Dyspepsie Erbrechen Mundtrockenheit	Kolitis Gastritis gastrointestinale Motilitätsstörungen Abdominelle Beschwerden Aufgeblähter Bauch gastroduodenale Ulzera Hämorrhoiden Stomatitis		
<b>Leber- und Gallenerkrankungen</b>				
		erhöhte Leberenzyme	Hepatitis Hepatozelluläre Verletzungen	zytolytische Hepatitis <sup>(1)</sup>

Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes				
	Juckreiz Ausschlag Hyperhidrose	Urtikaria Dermatitis Dermatose	Photosensitivitäts- reaktionen	Stevens-Johnson-Syndrom
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen				
	Schmerzen der Skelettmuskulatur	Muskelrigidität Myalgie		
Erkrankungen der Nieren und Harnwege				
	Dysurie Pollakisurie	Verfärbung des Harns Harninkontinenz Harnverhalt		
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse				
	Ejakulations- störungen Erektile Dysfunktion Hodenschmerzen	Amenorrhö Menorrhagie Menstruations- störungen Metrorrhagie Funktionsstörung der Prostata		Postpartale Hämorrhagie <sup>(4)</sup>
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort				
	Ermüdung	Pyrexie Brustschmerzen Schüttelfrost Unbehagen Krankheitsgefühl		

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

<sup>(2)</sup> insbesondere bei Patienten mit Epilepsie in der Anamnese

<sup>(3)</sup> Siehe Abschnitt 4.4.

<sup>(4)</sup> Dieses Ereignis wurde für die therapeutische Klasse der SSRI/SNRI berichtet (siehe Abschnitte 4.4 und 4.6)

<sup>(\*)</sup> Serotonin-Syndrom, insbesondere wenn Milnacipran mit anderen Arzneimitteln kombiniert wird (siehe Abschnitt 4.5). Das Serotonin-Syndrom ist charakterisiert durch das Auftreten von mindestens drei der folgenden Symptome: Veränderung des psychiatrischen Status und Verhaltens (Erregung, Verwirrtheit, Angst, Agitiertheit, Delir und Unruhe), motorische Dysfunktion (Tremor, Rigidität, Myoklonus, Hyperreflexie und Ataxie), Hypotonie oder Hypertonie und autonome Symptome wie Schwitzen, Fieber, Schüttelfrost und Diarrhö.

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 ausschleichende Dosisreduktion empfohlen (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

#### Weitere Nebenwirkungen aus Post-Marketing-Erfahrungen bei Patienten mit 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 Inhibierung mit Suizidrisiko
- Stimmungsschwankungen mit manischen Episoden
- Reaktivierung von Wahnvorstellungen bei psychotischen Patienten

- paroxysmale Angstsymptome (mit 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 dem

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte  
Abt. Pharmakovigilanz  
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3  
D-53175 Bonn  
Website: [www.bfarm.de](http://www.bfarm.de)  
anzuzeigen.

#### **4.9 Überdosierung**

Unter Milnacipran wurden Fälle von Überdosierung beobachtet.

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

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

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

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

#### Behandlung bei Überdosierung

Es gibt kein spezifisches Antidot für Milnacipran.

Die Behandlung erfolgt symptomatisch, sobald wie 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

#### Wirkmechanismus

Milnacipran ist ein Hemmstoff sowohl für die Wiederaufnahme von Serotonin (5-HT), als auch von Norepinephrin (NA). Im Gegensatz zu den meisten trizyklischen Antidepressiva hat Milnacipran keine Affinität zu  $\alpha_1$ -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 Norepinephrin- und Serotonin-Wiederaufnahme um 50 bis 90 % entsprechen.
- Die im Gastrointestinal- und Urogenitalsystem beobachteten pharmakologischen Wirkungen scheinen mit der Hemmung der Wiederaufnahme von Norepinephrin 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 der REM-Schlafphase wird erhöht. Die Gesamtschlafdauer wird erhöht.

Die Wirksamkeit von Milnacipran wurde mit der von SSRI 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 innerhalb von 2 bis 3 Tagen erreicht, mit einem Anstieg der 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 Gesamtclearance von ca. 40 l/h. Renale und nichtrenale Clearance sind äquivalent.

##### Biotransformation

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

##### Elimination

Die Plasmahalbwertszeit beträgt etwa 8 Stunden. Die Ausscheidung erfolgt im Wesentlichen über die Nieren (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 über 65 Jahre

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

##### Patienten mit Niereninsuffizienz

Die Ausscheidung von Milnacipran verringert sich proportional zum Grad der Nierenfunktionsstörung (siehe Abschnitt 4.2).

##### Patienten mit Leberinsuffizienz

Eine Leberinsuffizienz führt 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 K30  
Hochdisperses Siliciumdioxid  
Magnesiumstearat (Ph.Eur.) [pflanzlich]  
Talkum

#### Kapselhülle

Gelatine  
Titandioxid (E171)  
Eisen(III)-hydroxid-oxid x H<sub>2</sub>O (E172)  
Eisen(III)-oxid (E172)

#### Drucktinte

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

### 6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

### 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

### 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Durchsichtige PVC/PVDC//Al-Blisterpackungen oder Al//Al-Blisterpackungen

Packungsgrößen: 6, 7, 14, 20, 28, 50, 56, 100 oder 112 Hartkapseln

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

### 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

## 7. INHABER DER ZULASSUNG

Glenmark Arzneimittel GmbH  
Industriestr. 31  
82194 Gröbenzell

## 8. ZULASSUNGSNUMMERN

7009167.00.00  
7009168.00.00

## 9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

28.09.2023

## 10. STAND DER INFORMATION

September 2023

## 11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig