

FACHINFORMATION
(Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Ixel 50 mg - Kapseln

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Hartkapsel enthält 50 mg Milnacipran-Hydrochlorid, entsprechend 43,55 mg Milnacipran freie Base.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Hartkapsel

Rosa Oberteil, rostfarbenes Unterteil, mit Aufdruck „Ixel 50“

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Behandlung von depressiven Episoden („Major Depression“) bei Erwachsenen.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Dosierung und Art der Anwendung

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.

Bei älteren Patienten ist eine Anpassung der Dosierung nicht erforderlich, sofern die Nierenfunktion normal ist (siehe Abschnitt 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften).

Bei Niereninsuffizienz ist eine Anpassung der Dosierung erforderlich.

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

In diesem Fall sollen Ixel 25 mg - Kapseln verwendet werden.

Folgende Anpassung der Dosierung wird empfohlen:

Kreatinin-Clearance
(Clcr) ml/min

Dosierung / 24 h

Clcr \geq 60	50 mg x 2
60 > Clcr \geq 30	25 mg x 2
30 > Clcr \geq 10	25 mg

Behandlungsdauer:

Die Therapie mit einem Antidepressivum ist symptomatisch.

Wie bei allen Antidepressiva zeigt sich auch bei Milnacipran die Wirksamkeit erst nach etwa 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 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 Medikament darf in folgenden Fällen nicht eingesetzt werden:

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile.
- in Verbindung mit nichtselektiven MAO-Hemmern, selektiven MAO-B-Hemmern, Digitalis und 5-HT_{1D}-Agonisten (Sumatriptan...) (siehe Abschnitt 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln).
- in der Stillperiode.

Dieses Medikament 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 Abschnitte 4.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen bei der Anwendung und 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln).
- bei Prostatahypertrophie und anderen urogenitalen Störungen

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Suizid/Suizidgedanken oder klinische Verschlechterung

Depression ist mit einem erhöhten Risiko für das Auftreten von Suizidgedanken, selbstschädigendem Verhalten und Suizide (suizidale Ereignisse) verbunden. Dieses Risiko dauert an, bis es zu einer signifikanten Besserung der Symptome der Depression kommt. Da die Besserung der Symptomatik nicht während den ersten Wochen der Behandlung auftritt, sollen Patienten bis zum Eintritt der Besserung engmaschig überwacht werden. Es ist eine generelle klinische Erfahrung, 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, die jünger als 25 Jahre sind, ein erhöhtes Suizidrisiko verglichen mit Placebo. Eine sorgfältige Überwachung der Patienten, vor allem bei jenen Patienten, die ein erhöhtes Risiko aufweisen, soll im speziellen bei Therapiebeginn und bei Dosisänderungen durchgeführt werden.

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.

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.

Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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

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

- bei Patienten mit Niereninsuffizienz

Die Dosierung muss gegebenenfalls aufgrund einer verlängerten Eliminationshalbwertszeit verringert werden (siehe Abschnitt 4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung);

- 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

Es wird empfohlen, die klinische Überwachung zu verstärken, da Milnacipran bei einigen Patienten die Herzfrequenz leicht erhöhen kann;

- bei Patienten mit Engwinkelglaukom

- bei Patienten mit Epilepsie oder mit Epilepsie in der Vorgeschichte:

Milnacipran soll mit Vorsicht angewendet werden. Beim Auftreten von Anfällen soll die Behandlung abgebrochen werden.

Unter der Therapie mit Serotonin-Wiederaufnahmehemmern traten, wahrscheinlich aufgrund des Syndroms einer unadäquaten 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. 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 oder andere Medikamente, die das Blutungsrisiko erhöhen können, behandelt werden. Vorsicht ist auch geboten bei Patienten mit Blutungsanomalien in der Vorgeschichte.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

KONTRAINDIZIERTE KOMBINATIONEN:

- *Nichtselektive MAO-Hemmer (Iproniazid)*

Gefahr des Auftretens eines serotoninergen Syndroms* (siehe unten)

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.

* *Serotoninerges Syndrom:*

Manche Überdosierungen oder bestimmte Arzneimittel (Lithium) können ein serotoninerges Syndrom verursachen, was einen sofortigen Abbruch der Behandlung mit Milnacipran erforderlich macht.

Das serotoninerge Syndrom manifestiert sich durch das gleichzeitige oder sukzessive (eventuell plötzliche) Auftreten einer Gruppe von Symptomen, die eine stationäre Aufnahme erforderlich machen und sogar zum Tod führen können.

Zu diesen Symptomen gehören:

- psychiatrische (Erregung, Verwirrung, Hypomanie, möglicherweise Koma),
- motorische (Myoklonien, Tremor, Hyperreflexie, Rigor, Hyperaktivität),
- vegetative (Hypo- oder Hypertonie, Tachykardie, Schüttelfrost, Hyperthermie, Schweißausbrüche),
- gastrointestinale (Durchfall).

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

- *Selektive MAO-B-Hemmer (Selegilin)*

Gefahr hypertoner Krisen.

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.

- *5-HT_{1D}-Agonisten (Sumatriptan...)*

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-HT_{1D}-Agonisten ist ein Zeitraum von einer Woche einzuhalten.

- *Digitalis (Digoxin...)*

Risiko einer Potenzierung der hämodynamischen Wirkungen, vor allem bei parenteraler Gabe.

NICHT ZU EMPFEHLENDE KOMBINATIONEN:

- *Adrenalin, Noradrenalin (Alpha- und Beta-Sympathomimetika)*

Bei systemischer Behandlung auf parenteralem Weg.

Hypertone Krise mit möglichen Herzrhythmusstörungen (Hemmung der Wiederaufnahme von Adrenalin oder Noradrenalin in die sympathischen Nervenfasern).

- *Clonidin und verwandte Stoffe (berichtet für Desipramin und Imipramin)*

Hemmung der blutdrucksenkenden Wirkung von Clonidin (Antagonismus im Bereich der adrenergen Rezeptoren).

- *Selektive MAO-A-Hemmer (Moclobemid, Toloxaton)*

Gefahr des Auftretens eines serotoninergen 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, Noradrenalin (Alpha- und Beta-Sympathomimetika)*

Wenn sie zur Hämostase mittels subkutaner oder gingivaler Injektionen verabreicht werden:

Hypertone Krise mit möglichen Rhythmusstörungen (Hemmung der Wiederaufnahme von Adrenalin oder Noradrenalin in die sympathischen Nervenfasern).

Begrenzung der Dosis, zum Beispiel auf unter 0,1 mg Adrenalin in 10 Minuten oder 0,3 mg in einer Stunde beim erwachsenen Patienten.

- *Lithium*

Gefahr des Auftretens eines serotoninergen Syndroms* (siehe oben).

Regelmäßige klinische Überwachung nötig.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Es liegen derzeit keine aussagekräftigen Daten über den Gebrauch von Milnacipran in der Schwangerschaft vor.

Tierversuche weisen weder auf direkte noch indirekte Schädigungen hin in Bezug auf Schwangerschaft, embryonale/fötale Entwicklung, Geburt sowie postnatale Entwicklung (siehe Abschnitt 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit).

Es wird über ein erhöhtes Risiko für Neugeborene berichtet nach Behandlung mit Serotonin - Wiederaufnahmehemmern während der Schwangerschaft. Dieses wird entweder mit Entzugserscheinungen oder Serotonin- Toxizität in Zusammenhang gebracht: Tachypnoe, Schwierigkeiten bei der Fütterung, 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.

Aus Vorsichtsgründen wird dennoch empfohlen, Milnacipran während der Schwangerschaft nicht einzusetzen.

Da Milnacipran geringfügig in die Muttermilch übergeht, 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 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 oder den ersten beiden Wochen der Behandlung auf und klingen später gleichzeitig mit der Verbesserung der depressiven Phase ab.

Diese Wirkungen sind im Allgemeinen leicht ausgeprägt und führen nur selten zum Abbruch der Behandlung.

Zu den häufigsten Nebenwirkungen, die bei Monotherapie oder in Verbindung mit anderen psychotropen Medikamenten in klinischen Studien häufiger als unter Placebo auftraten, gehören: Schwindel, übermäßiges Schwitzen, Angstzustände, Hitzewallungen und Dysurie.

Zu den weniger häufig beobachteten Nebenwirkungen gehören: Übelkeit, Erbrechen, Mundtrockenheit, Verstopfung, Zittern, Palpitationen und Agitiertheit, Kopfschmerzen, Urtikaria, Hautausschlag, manchmal makulopapulär, mit Rötung und Pruritus.

Es ist zu beachten, dass es bei Patienten mit kardiovaskulären Störungen in der Anamnese oder unter gleichzeitiger kardiovaskulärer Therapie häufiger zu kardiovaskulären Nebenwirkungen kommen kann (z.B. Hypertension, Hypotension, posturale Hypotension, Tachykardie und Palpitationen).

In seltenen Fällen können auftreten:

- ein serotonerges Syndrom bei Kombinationsbehandlung (siehe Abschnitt 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln),
- Harnretention (siehe Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung);

- Krampfanfälle, speziell bei Patienten mit Epilepsie in der Vorgeschichte (siehe Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung);
- Hodenschmerzen, Ejakulationsstörungen.
- ein mäßiger Anstieg der Transaminasen. Es wurden auch nach der Zulassung Fälle von Zytolytischer Hepatitis berichtet.

In Ausnahmefällen können auftreten:

- Hyponatriämie (siehe Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung);
- Ekchymosen und andere Haut- oder Schleimhautblutungen (siehe Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung).

Fallberichte von Selbstmordgedanken und suizidales Verhalten wurden während der Behandlung mit oder kurz nach Beendigung der Behandlung von Milnacipran berichtet. (siehe auch Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung).

Im Übrigen gibt es bestimmte Nebenwirkungen, die mit der Natur der depressiven Erkrankung zusammenhängen:

- Aufhebung der psychomotorischen Hemmung mit Suizidgefahr;
- Stimmungsumschwung mit Auftreten manischer Phasen;
- Reaktivierung der Symptomatik eines Deliriums bei psychotischen Patienten;
- anfallartiges Auftreten von Angstzuständen (bei psychisch aktivierenden Antidepressiva)

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 200 mg wurden häufig (> 10%) beobachtet: Übelkeit, übermäßiges Schwitzen und Verstopfung.

Bei Dosen von 800 mg bis zu 1 g in 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.

Es wurde keine Kardiotoxizität festgestellt.

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 Medikaments erfolgen. Die medizinische Überwachung muss über mindestens 24 Stunden aufrechterhalten werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

ANTIDEPRESSIVUM

ANDERE ANTIDEPRESSIVA

ATC-Klasse: N06A X17

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 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

5.2.1 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.

5.2.2 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.

5.2.3 Biotransformation

Der Metabolismus von Milnacipran beschränkt sich im wesentlichen auf eine Glucuronsäure-Konjugation.
Sehr geringe Konzentrationen aktiver Metaboliten ohne klinische Relevanz wurden nachgewiesen.

5.2.4 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.

5.2.5 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 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung).

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 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Calciumhydrogenphosphat-Dihydrat

Carmellose-Calcium

Povidon K 30

Wasserfreies hochdisperses Siliciumdioxid

Magnesiumstearat

Talkum

Kapselhülle:

Oberteil (rosa): Titandioxid (E 171), rotes Eisenoxid (E 172), gelbes Eisenoxid (E 172), Gelatine

Unterteil (rostfarben): Titandioxid (E 171), rotes Eisenoxid (E 172), gelbes Eisenoxid (E 172), Gelatine

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

14 Kapseln in Blistern (PVC-Aluminium)

28 Kapseln in Blistern (PVC-Aluminium)

56 Kapseln in Blistern (PVC-Aluminium)

112 Kapseln in Blistern (PVC-Aluminium)

14 Kapseln in einer Flasche (PP) mit einem Verschluss (PE)

28 Kapseln in einer Flasche (PP) mit einem Verschluss (PE)

56 Kapseln in einer Flasche (PP) mit einem Verschluss (PE)

112 Kapseln in einer Flasche (PP) mit einem Verschluss (PE)

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine speziellen Hinweise.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Zulassungsinhaber
PIERRE FABRE MEDICAMENT
Boulogne, Frankreich

Vertrieb
GERMANIA PHARMAZEUTIKA GesmbH
Schuselkagasse 8, 1150 Wien

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)
1-22710

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER
ZULASSUNG

11. September 1998 / 6. Dezember 2006

10. STAND DER INFORMATION

Mai 2008

VERSCHREIBUNGSPFLICHT / APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.

VERFÜGBARE PACKUNGSGRÖßEN IN ÖSTERREICH

28 und 56 Kapseln