

1. Bezeichnung des Arzneimittels

Duloxetine AL 20 mg magensaftresistente Hartkapseln
Duloxetine AL 40 mg magensaftresistente Hartkapseln

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Duloxetine AL 20 mg magensaftresistente Hartkapseln

Jede Hartkapsel enthält 20 mg Duloxetine (als Hydrochlorid).

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:
Jede Hartkapsel enthält 44 mg Sucrose.

Duloxetine AL 40 mg magensaftresistente Hartkapseln

Jede Hartkapsel enthält 40 mg Duloxetine (als Hydrochlorid).

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:
Jede Hartkapsel enthält 88 mg Sucrose.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Magensaftresistente Hartkapsel

Duloxetine AL 20 mg magensaftresistente Hartkapseln

Blaue Hartkapsel, gefüllt mit fast-weißen magensaftresistenten Pellets mit einer Länge von 14,3 mm ± 1 mm und einer Breite von 5,32 mm ± 1 mm.

Duloxetine AL 40 mg magensaftresistente Hartkapseln

Orangefarbene, blaue Hartkapsel, gefüllt mit fast-weißen magensaftresistenten Pellets mit einer Länge von 18 mm ± 1 mm und einer Breite von 6,35 mm ± 1 mm.

4. Klinische Angaben

4.1 Anwendungsgebiete

Duloxetine AL ist angezeigt zur Behandlung von Frauen mit mittelschwerer bis schwerer Belastungs(harn)inkontinenz (englisch **Stress Urinary Incontinence – SUI**).

Duloxetine AL wird angewendet bei Erwachsenen.

Weitere Informationen siehe Abschnitt 5.1.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung
Dosierung

Die empfohlene Dosis von Duloxetine beträgt 40 mg zweimal täglich, die unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden kann. Nach 2–4 Wochen muss die Behandlung der Patientinnen bezüglich Nutzen und Verträglichkeit überprüft werden. Manche Patientinnen können von einer Startdosis von zweimal täglich 20 mg in den ersten zwei Behandlungswochen profitieren, bevor auf die Zieldosis von zweimal täglich 40 mg erhöht wird. Ein solches Auftitrieren kann das Risiko von unerwünschten Ereignissen, insbesondere Übelkeit und Schwindel, zwar nicht eliminieren, aber reduzieren.

Kapseln zu 20 mg sind ebenfalls erhältlich. Es sind jedoch nur begrenzt Daten verfü-

bar, die die Wirksamkeit von Duloxetine 20 mg zweimal täglich belegen.

Die Wirksamkeit von Duloxetine wurde in placebokontrollierten Studien nicht länger als 3 Monate untersucht. Der Nutzen der Behandlung muss in regelmäßigen Abständen überprüft werden.

Eine Kombination von Duloxetine mit einem Beckenbodentrainings-Programm kann wirkungsvoller sein, als jede einzelne Behandlungsmethode alleine. Es wird empfohlen, ein begleitendes Beckenbodentraining in Betracht zu ziehen.

Absetzen der Behandlung

Abruptes Absetzen muss vermieden werden. Soll die Behandlung mit Duloxetine beendet werden, muss die Dosis über mindestens 2 Wochen schrittweise reduziert werden, um das Risiko möglicher Absetzphänomene zu minimieren (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8). Wenn nach der Reduktion der Dosis oder nach Absetzen der Behandlung Symptome auftreten, die nicht tolerierbar sind, dann sollte in Erwägung gezogen werden, die vorhergehende Dosis wieder einzunehmen. Anschließend kann der Arzt das Ausschleichen der Dosis fortsetzen, allerdings in einer langsameren Abstufung.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patientinnen

Die Behandlung von älteren Patientinnen sollte mit Vorsicht erfolgen.

Leberfunktionsstörungen

Duloxetine darf nicht bei Frauen mit einer Lebererkrankung, die zu einer Leberfunktionseinschränkung führt, eingesetzt werden (siehe Abschnitte 4.3 und 5.2).

Nierenfunktionsstörungen

Bei Patientinnen mit leichter oder mittelschwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance 30 bis 80 ml/min) ist keine Dosisanpassung notwendig. Duloxetine darf nicht bei Patientinnen mit schwerer Nierenfunktionseinschränkung angewendet werden (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min; siehe Abschnitt 4.3).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und die Wirksamkeit von Duloxetine zur Behandlung einer Belastungs(harn)inkontinenz wurden nicht untersucht. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Eine Lebererkrankung, die zu einer Leberfunktionseinschränkung führt (siehe Abschnitt 5.2).

Duloxetine darf nicht in Kombination mit nichtselektiven, irreversiblen Monoaminoxidase-Hemmern (MAO-Hemmern) angewendet werden (siehe Abschnitt 4.5).

Duloxetine darf nicht in Kombination mit CYP1A2-Inhibitoren, wie Fluvoxamin, Ciprofloxacin oder Enoxacin angewendet werden,

da die Kombination zu erhöhten Plasmaspiegeln von Duloxetine führt (siehe Abschnitt 4.5).

Schwere Nierenfunktionseinschränkung (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min) (siehe Abschnitt 4.4).

Der Beginn einer Behandlung mit Duloxetine ist bei Patientinnen mit unkontrolliertem Bluthochdruck, der die Patientinnen der möglichen Gefahr einer hypertensiven Krise aussetzen könnte, kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.8).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Manie und epileptische Krampfanfälle

Duloxetine darf nur mit Vorsicht bei Patientinnen mit Manie in der Anamnese, diagnostizierter bipolarer affektiver Störung und/oder epileptischen Krampfanfällen angewendet werden.

Serotonin-Syndrom

Bei der Behandlung mit Duloxetine kann das Serotonin-Syndrom, ein potenziell lebensbedrohlicher Zustand, auftreten, insbesondere bei gleichzeitiger Anwendung von weiteren serotonergen Arzneimitteln (einschließlich SSRI, SNRI, trizyklische Antidepressiva oder Triptane), mit Arzneimitteln, die den Serotoninstoffwechsel beeinträchtigen (wie z.B. MAO-Hemmer), oder mit Antipsychotika oder anderen Dopaminantagonisten, die die serotonergen Neurotransmittersysteme beeinflussen könnten (siehe Abschnitte 4.3 und 4.5).

Symptome des Serotonin-Syndroms können Veränderungen des mentalen Zustands (z.B. Agitation, Halluzinationen, Koma), autonome Instabilität (z.B. Tachykardie, labiler Blutdruck, Hyperthermie), neuromuskuläre Veränderungen (z.B. Hyperreflexie, Koordinationsstörungen) und/oder gastrointestinale Symptome (z.B. Übelkeit, Erbrechen, Durchfall) beinhalten.

Wenn eine Kombination von Duloxetine mit anderen serotonergen Arzneimitteln, welche die serotonergen und/oder dopaminergen Neurotransmittersysteme beeinflussen können, klinisch angezeigt ist, wird eine sorgfältige Beobachtung des Patienten empfohlen, insbesondere zu Beginn der Behandlung und bei einer Dosiserhöhung.

Johanniskraut

Nebenwirkungen könnten häufiger auftreten, wenn Duloxetine zusammen mit pflanzlichen Zubereitungen angewendet wird, die Johanniskraut (*Hypericum perforatum*) enthalten.

Mydriasis

Mydriasis wurde im Zusammenhang mit der Duloxetine-Einnahme berichtet. Deshalb ist bei der Verschreibung von Duloxetine für Patientinnen mit erhöhtem Augeninnendruck oder Patientinnen mit einem Risiko für ein akutes Engwinkelglaukom Vorsicht geboten.

Blutdruck und Herzfrequenz

Bei einigen Patientinnen stand Duloxetine in Zusammenhang mit Blutdruckanstiegen und klinisch signifikantem Bluthochdruck. Das könnte auf den noradrenergen Effekt von Duloxetine zurückzuführen sein. Fälle von hypertensiven Krisen wurden im Zusam-

menhang mit Duloxetin berichtet, besonders bei Patientinnen mit vorbestehendem Bluthochdruck. Deshalb wird bei Patientinnen mit bekanntem Bluthochdruck und/oder anderen Herzerkrankungen eine angemessene Überwachung des Blutdrucks empfohlen, besonders während des ersten Behandlungsmonats. Duloxetin muss bei Patientinnen, deren Zustand durch eine erhöhte Herzfrequenz oder einen erhöhten Blutdruck beeinträchtigt werden könnte, mit Vorsicht angewendet werden. Bei gleichzeitiger Anwendung mit Arzneimitteln, die den Metabolismus von Duloxetin beeinträchtigen könnten, ist Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 4.5). Bei Patientinnen mit anhaltendem Blutdruckanstieg während der Duloxetin-Einnahme sollte entweder eine Dosisreduktion oder ein schrittweises Absetzen in Erwägung gezogen werden (siehe Abschnitt 4.8).

Nierenfunktionseinschränkung

Erhöhte Duloxetin-Plasmaspiegel treten bei Patientinnen mit schwerer Nierenfunktionseinschränkung auf, die eine Hämodialyse erhalten (Kreatinin-Clearance <30 ml/min). Bezüglich Patientinnen mit schwerer Nierenfunktionseinschränkung siehe Abschnitt 4.3. Bezüglich Patientinnen mit leichter oder mittelschwerer Nierenfunktionsstörung siehe Abschnitt 4.2.

Blutungen

Im Zusammenhang mit SSRI (engl. Selective Serotonin Reuptake Inhibitor) und SNRI (engl. Serotonin/Noradrenaline Reuptake Inhibitor), einschließlich Duloxetin, wurden Blutungen wie Ekchymosen, Purpura und gastrointestinale Blutungen berichtet. Vorsicht ist geboten bei Patientinnen, die Antikoagulantien und/oder Arzneimittel erhalten, die bekanntermaßen die Thrombozytenfunktion beeinflussen (z.B. Nichtsteroidale Antiphlogistika (NSAIDs) oder Acetylsalicylsäure (ASS)), und bei Patientinnen mit bekannter Blutungsneigung.

Absetzen der Behandlung

Absetzphänomene treten häufig nach Beenden der Behandlung auf, insbesondere dann, wenn die Behandlung abrupt beendet wird (siehe Abschnitt 4.8). In einer klinischen Studie traten nach einem abrupten Behandlungsabbruch bei etwa 44% der mit Duloxetin behandelten und 24% der mit Placebo behandelten Patienten unerwünschte Ereignisse auf.

Das Risiko für Absetzsymptome bei SSRIs und SNRIs kann auf verschiedenen Faktoren beruhen, dazu zählen die Therapiedauer und die Dosierung sowie der Grad der Dosisreduktion. Die am häufigsten berichteten Reaktionen sind in Abschnitt 4.8 aufgeführt. Die Symptome sind normalerweise leicht bis mittelschwer, bei einigen Patienten können sie jedoch auch schwerwiegend sein. Üblicherweise treten sie innerhalb der ersten Tage nach Absetzen auf. Sehr selten wurde auch berichtet, dass Absetzsymptome bei Patienten auftraten, die versehentlich eine einzelne Dosis ausgelassen hatten. Im Allgemeinen sind diese Symptome selbst limitierend und verschwinden gewöhnlich innerhalb von 2 Wochen, obgleich sie bei einigen Patienten auch länger (2–3 Monate oder mehr) anhalten können. Deshalb wird

empfohlen, Duloxetin unter Berücksichtigung der Bedürfnisse des Patienten langsam stufenweise über einen Zeitraum von mindestens 2 Wochen auszuschleichen (siehe Abschnitt 4.2).

Hyponatriämie

Während der Anwendung von Duloxetin wurden Hyponatriämien berichtet, einschließlich Fälle mit einem Natriumspiegel im Serum von unter 110 mmol/l. Hyponatriämie kann Folge des Syndroms der inadäquaten ADH-Sekretion (engl. Syndrome of Inappropriate Anti-Diuretic Hormone Secretion – SIADH) sein. Die Mehrzahl der Fälle von Hyponatriämie wurde bei älteren Patienten berichtet, insbesondere wenn sie in Zusammenhang mit einer in der Vergangenheit aufgetretenen oder einer Prädisposition für einen veränderten Flüssigkeitshaushalt auftraten. Vorsicht ist geboten bei Patientinnen mit erhöhtem Risiko für Hyponatriämie, wie z.B.: ältere Patientinnen, Patientinnen mit Zirrhose oder dehydrierte Patientinnen oder Patientinnen, die mit Diuretika behandelt werden.

Depression, Suizid/Suizidgedanken und Verhalten

Obwohl Duloxetin AL 20 mg und 40 mg nicht zur Behandlung der Depression zugelassen sind, wird der Wirkstoff (Duloxetin) auch als Antidepressivum eingesetzt.

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 bei Patienten unter 25 Jahren, die Antidepressiva einnahmen, ein erhöhtes Risiko für suizidales Verhalten im Vergleich zu Placebo.

Fälle von suizidalen Gedanken und suizidalem Verhalten während der Therapie mit Duloxetin oder kurze Zeit nach Beendigung der Behandlung sind berichtet worden (siehe Abschnitt 4.8). Ärzte sollten Ihre Patientinnen ermuntern, das Auftreten von deprimierenden Gedanken und Gefühlen sowie Symptomen einer Depression jederzeit mit dem Arzt zu besprechen. Wenn eine Patientin während der Duloxetin AL-Behandlung eine Agitation oder Symptome einer Depression entwickelt, muss ein Facharzt zu Rate gezogen werden, da Depression eine schwerwiegende Erkrankung ist. Wenn entschieden wird, mit einer medikamentösen antidepressiven Behandlung zu beginnen,

wird ein schrittweises Absetzen von Duloxetin AL empfohlen (siehe Abschnitt 4.2).

Arzneimittel, die Duloxetin enthalten

Duloxetin wird unter verschiedenen Handelsnamen in verschiedenen Indikationen (Behandlung von Schmerzen bei diabetischer Polyneuropathie, Depression, generalisierter Angststörung und Belastungs[harn]-inkontinenz) angewendet. Die gleichzeitige Anwendung von mehr als einem dieser Arzneimittel sollte vermieden werden.

Hepatitis/erhöhte Leberenzymwerte

Unter Duloxetin-Therapie wurden Fälle von Leberschädigung, einschließlich schwerwiegender Erhöhung von Leberenzymwerten (> 10-fache Erhöhung gegenüber den Normalwerten), Hepatitis und Gelbsucht berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Die meisten Fälle traten in den ersten Behandlungsmonaten auf. Die Form der Leberschädigung war überwiegend hepatozellulär. Duloxetin sollte mit Vorsicht angewendet werden bei Patientinnen, die eine Leberschädigung haben oder die andere Arzneimittel einnehmen, die zu Leberschädigung führen können.

Akathisie/psychomotorische Unruhe

Die Anwendung von Duloxetin wurde mit dem Auftreten einer Akathisie in Verbindung gebracht. Diese ist durch eine subjektiv unangenehme oder belastende Unruhe, Bewegungsdrang, häufig begleitet von dem Unvermögen still zu sitzen oder zu stehen, gekennzeichnet. Dies tritt vornehmlich in den ersten Wochen der Behandlung auf. Bei Patienten, die solche Symptome entwickeln, kann die Erhöhung der Dosis nachteilig sein.

Anwendung bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren

Duloxetin 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.

Sucrose

Duloxetin AL enthält Sucrose. Patientinnen mit der seltenen hereditären Fructose-Intoleranz, Glucose-Galactose-Malabsorption oder Saccharase-Isomaltase-Mangel sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Monoaminoxidase-Hemmer (MAO-Hemmer): Wegen des Risikos eines Serotonin-Syndroms darf Duloxetin nicht in Kombination mit nichtselektiven, irreversiblen Monoaminoxidase-Hemmern (MAO-Hemmern)

oder innerhalb der ersten 14 Tage nach Beendigung der Behandlung mit einem MAO-Hemmer eingenommen werden. Aufgrund der Halbwertszeit von Duloxetin müssen mindestens 5 Tage nach Beendigung der Duloxetin AL Einnahme vergehen, bevor mit der Einnahme eines MAO-Hemmers begonnen wird (siehe Abschnitt 4.3).

Die Kombination von Duloxetin mit einem selektiven, reversiblen MAO-Hemmer wie Moclobemid wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4). Das Antibiotikum Linezolid ist ein reversibler, nicht-selektiver MAO-Hemmer und sollte bei Patienten, die mit Duloxetin AL behandelt werden, nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.4).

CYP1A2-Inhibitoren: Da CYP1A2 am Metabolismus von Duloxetin beteiligt ist, ist es wahrscheinlich, dass eine gleichzeitige Anwendung von Duloxetin mit starken CYP1A2 Inhibitoren zu einer höheren Konzentration von Duloxetin führen kann. Fluvoxamin (100 mg einmal täglich), ein potenter Inhibitor von CYP1A2, senkte die Plasma-Clearance von Duloxetin um 77% und erhöhte die AUC_{0-1} um das 6fache. Deshalb darf Duloxetin AL nicht gleichzeitig mit einem potenten Inhibitor von CYP1A2, wie Fluvoxamin, angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3).

ZNS-wirksame Arzneimittel: Bei Kombination von Duloxetin mit anderen zentral wirksamen Arzneimitteln oder Substanzen, einschließlich Alkohol und Sedativa (z.B. Benzodiazepine, Opioide, Antipsychotika, Phenobarbital, sedative Antihistaminika) Vorsicht geboten.

Serotonerge Arzneimittel: In seltenen Fällen wurde ein Serotonin-Syndrom bei Patienten berichtet, die gleichzeitig SSRI/SNRI mit serotonergen Arzneimitteln eingenommen haben. Vorsicht ist geboten, wenn Duloxetin gleichzeitig mit serotonergen Arzneimitteln wie SSRI, SNRI, trizyklischen Antidepressiva (wie Clomipramin oder Amitriptylin), MAO-Hemmern (wie Moclobemid oder Linezolid), Johanniskraut (*Hypericum perforatum*) oder Triptanen, Tramadol, Pethidin und Tryptophan eingenommen wird (siehe Abschnitt 4.4).

Wirkungen von Duloxetin auf andere Arzneimittel

Über CYP1A2 metabolisierte Arzneimittel: Die Pharmakokinetik von Theophyllin, einem CYP1A2 Substrat, wurde durch die gleichzeitige Gabe von Duloxetin (60 mg zweimal täglich) nicht signifikant beeinträchtigt.

Über CYP2D6 metabolisierte Arzneimittel: Duloxetin ist ein moderater Inhibitor von CYP2D6. Bei Anwendung von Duloxetin in einer Dosierung von zweimal täglich 60 mg und einer Einzeldosis Desipramin, einem CYP2D6-Substrat, erhöhte sich die AUC von Desipramin um das 3fache. Die gleichzeitige Anwendung von Duloxetin (40 mg zweimal täglich) erhöhte die *Steady-State*-AUC von Tolterodin (2 mg zweimal täglich) um 71%, beeinflusste aber die Pharmakokinetik seines aktiven 5-Hydroxy-Metaboliten nicht. Es wird keine Dosisanpassung empfohlen. Vorsicht ist geboten, wenn Duloxetin zusammen mit Arzneimitteln angewendet wird, die vorwiegend über CYP2D6 metabolisiert werden (z.B.: Risperidon und trizy-

klische Antidepressiva [TZA] wie Nortriptylin, Amitriptylin und Imipramin) insbesondere, wenn diese eine geringe therapeutische Breite aufweisen (wie z.B. Flecainid, Propafenon und Metoprolol).

Orale Kontrazeptiva und andere steroidale Arzneimittel: Ergebnisse von *In vitro*-Untersuchungen zeigen, dass Duloxetin die katalytische Aktivität von CYP3A nicht induziert. Spezifische *in vivo* Arzneimittelwechselwirkungsstudien wurden nicht durchgeführt.

Antikoagulantien und Thrombozytenaggregationshemmer: Die gleichzeitige Anwendung von Duloxetin und Antikoagulantien oder Thrombozytenaggregationshemmern darf aufgrund der erhöhten Blutungsgefahr, die auf eine pharmakodynamische Interaktion zurückzuführen ist, nur mit Vorsicht erfolgen. Bei gleichzeitiger Gabe von Duloxetin bei Patienten, die mit Warfarin behandelt wurden, wurden erhöhte Gerinnungswerte (INR) berichtet. Die gleichzeitige Gabe von Duloxetin und Warfarin unter *Steady State*-Bedingungen im Rahmen einer klinisch-pharmakologischen Studie bei gesunden Probanden zeigte jedoch keine klinisch signifikante Veränderung der INR im Vergleich zum Ausgangswert oder der Pharmakokinetik von R- oder S-Warfarin.

Wirkungen von anderen Arzneimitteln auf Duloxetin

Antazida und H₂-Antagonisten: Die gleichzeitige Anwendung von Duloxetin und Aluminium- und Magnesiumhaltigen Antazida oder Famotidin, hatte keinen signifikanten Einfluss auf das Ausmaß oder die Geschwindigkeit der Resorption von Duloxetin nach oraler Gabe einer 40 mg Dosis.

CYP1A2-Induktoren: Pharmakokinetische Analysen haben gezeigt, dass Raucher im Vergleich zu Nichtrauchern eine um nahezu 50% reduzierte Plasmakonzentration von Duloxetin aufwiesen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Fertilität

Duloxetin zeigte keine Wirkung auf die männliche Fertilität. Die Wirkung auf die weibliche Fertilität wurde nur bei Dosen, die zur maternalen Toxizität führten, nachgewiesen.

Schwangerschaft

Es liegen keine hinreichenden Daten zur Anwendung von Duloxetin bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben Reproduktionstoxizität bei einer systemischen Exposition (AUC) von Duloxetin, die unterhalb der maximalen klinischen Exposition lag, gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).

Das potenzielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt.

Daten aus epidemiologischen Studien deuten darauf hin, dass die Anwendung von Selektiven Serotonin-Wiederaufnahme-Inhibitoren (SSRI) in der Schwangerschaft, insbesondere im späten Stadium einer Schwangerschaft, das Risiko für das Auftreten einer primären pulmonalen Hypertonie bei Neugeborenen (PPHN, auch persistierende pulmonale Hypertonie genannt) er-

höhen 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 Duloxetin nicht ausgeschlossen werden, wenn man den zugehörigen Wirkmechanismus (Inhibition der Wiederaufnahme von Serotonin) berücksichtigt.

Entzugssymptome bei Neugeborenen können auftreten, wenn die Mutter kurz vor dem Entbindungstermin Duloxetin eingenommen hat. Zu diesen Entzugssymptomen, die im Zusammenhang mit der Duloxetin-Einnahme beobachtet wurden, können Hypotonie, Tremor, nervöse Unruhe, Schwierigkeiten beim Füttern, Atemnot und zerebrale Krampfanfälle gehören. In der Mehrzahl der Fälle traten diese entweder bei der Entbindung oder innerhalb weniger Tage danach auf.

Duloxetin darf während der Schwangerschaft nur eingenommen werden, wenn der potenzielle Nutzen das potenzielle Risiko für den Fötus rechtfertigt. Frauen sollten angewiesen werden, ihren Arzt davon in Kenntnis zu setzen, wenn sie schwanger werden oder wenn sie beabsichtigen, während der Therapie schwanger zu werden.

Stillzeit

Basierend auf einer Studie mit 6 laktierenden Frauen, die ihre Kinder nicht gestillt haben, geht Duloxetin nur in sehr geringer Menge in die Muttermilch über. Die von einem Säugling pro kg Körpergewicht aufgenommene Menge, liegt bei etwa 0,14% (der von der Mutter eingenommenen Dosis (siehe Abschnitt 5.2)). Da keine Information über die Sicherheit von Duloxetin bei Säuglingen und Kindern vorliegt wird die Anwendung von Duloxetin während der Stillzeit nicht empfohlen.

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

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt. Mit der Anwendung von Duloxetin kann möglicherweise Müdigkeit und Schwindel einhergehen. Patienten sollten darauf hingewiesen werden, dass sie im Falle eines Auftretens von Müdigkeit und Schwindel potenziell gefährliche Tätigkeiten, wie z.B. das Führen von Fahrzeugen oder das Bedienen von Maschinen vermeiden sollen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Nebenwirkungsprofils

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen bei Patientinnen, die in klinischen Studien zu SU1 und zu anderen Erkrankungen des unteren Hartraktes mit Duloxetin behandelt wurden, waren Übelkeit, Mundtrockenheit, Müdigkeit und Obstipation. Die Analyse der Daten aus vier placebokontrollierten klinischen Studien über jeweils 12 Wochen an Patientinnen mit Belastungsinkontinenz mit insgesamt 958 Patientinnen, die Duloxetin und 955 Patientinnen, die Placebo erhielten, zeigte, dass die berichteten Nebenwirkungen meistens innerhalb der

ersten Behandlungswoche auftraten. Die häufigsten unerwünschten Wirkungen waren jedoch in der Mehrzahl leicht bis mittelschwer und verschwanden innerhalb von 30 Tagen nach ihrem Auftreten (z.B. Übelkeit).

Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen

Tabelle 1 beinhaltet Nebenwirkungen aus Spontanberichten sowie aus placebokontrollierten klinischen Studien (insgesamt 8241 Patienten, von denen 4504 Patienten Duloxetine und 3737 Placebo erhielten) zur Behandlung von Belastungs(harn)inkontinenz und anderen Erkrankungen des unteren Harntraktes.

c. Beschreibung einzelner bestimmter Nebenwirkungen

Das Absetzen (besonders abruptes Absetzen) von Duloxetine führt häufig zu Absetzphänomenen. Schwindel, sensorische Beeinträchtigungen (Parästhesien oder Empfindungen ähnlich einem elektrischen Schlag, insbesondere im Kopf), Schlafstörungen (einschließlich Schlaflosigkeit und intensivem Träumen), Müdigkeit, Somno-

lenz, Agitiertheit oder Ängstlichkeit, Übelkeit und/oder Erbrechen, Tremor, Kopfschmerzen, Myalgie, Reizbarkeit, Diarrhö, vermehrtes Schwitzen und Schwindel sind die am häufigsten berichteten Reaktionen.

Im Allgemeinen sind für SSRIs und SNRIs diese Ereignisse leicht bis mittelschwer und selbstlimitierend, bei einigen Patienten jedoch schwer und/oder länger andauernd. Ist eine Duloxetine-Therapie nicht mehr notwendig, wird daher ein Ausschleichen in Form einer schrittweisen Dosisreduktion empfohlen (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Die herzfrequenzkorrigierten QT-Intervalle der mit Duloxetine behandelten Patienten unterschieden sich nicht von denen der mit Placebo behandelten Patienten. Es wurden keine klinisch signifikanten Unterschiede zwischen mit Duloxetine und mit Placebo behandelten Patienten bei den Messintervallen QT, PR, QRS, QTcB beobachtet.

Während der 12-wöchigen akuten Phase von drei Duloxetine-Studien bei Patienten mit Schmerzen bei diabetischer Neuropa-

thie, wurden bei mit Duloxetine behandelten Patienten geringfügige, aber statistisch signifikante Erhöhungen der Nüchternblutzuckerwerte beobachtet. Die HbA_{1c}-Werte waren sowohl bei Duloxetine- als auch Placebobehandlung stabil. In den bis zu 52 Wochen dauernden Verlängerungsphasen dieser Studien wurde eine Erhöhung der HbA_{1c}-Werte in beiden Patientengruppen (Duloxetine- und Standardbehandlung) beobachtet, wobei die mittlere Erhöhung bei mit Duloxetine behandelten Patienten um 0,3% stärker ausgeprägt war. Des Weiteren trat eine geringfügige Erhöhung der Nüchternblutzucker- und Gesamtcholesterinwerte in der Duloxetine-Gruppe auf. Bei Standardbehandlung zeigten diese Werte einen leichten Rückgang.

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,

Tabelle 1: Nebenwirkungen

Häufigkeitseinteilung: 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).

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten
Infektionen und parasitäre Erkrankungen				
		Laryngitis		
Erkrankungen des Immunsystems				
		Überempfindlichkeitsreaktion	anaphylaktische Reaktion	
Endokrine Erkrankungen				
		Hypothyreose		
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen				
	verminderter Appetit	Dehydratation	Hyperglykämie (hauptsächlich bei Diabetes-Patienten berichtet), Hyponatriämie, SIADH (Syndrom der inadäquaten ADH-Sekretion) ⁶	
Psychiatrische Erkrankungen				
	Schlaflosigkeit, Agitiertheit, Libidoverminderung, Angst, Schlafstörungen	Zähneknirschen, Verwirrtheit, Apathie, abnormaler Orgasmus, abnormale Träume	suizidales Verhalten ^{5,6} , Suizidgedanken ^{5,7} , Manie ⁵ , Halluzinationen, Aggression und Wut ^{4,6}	
Erkrankungen des Nervensystems				
	Kopfschmerzen, Schwindel, Lethargie, Schläfrigkeit, Tremor, Parästhesien	Nervosität, Aufmerksamkeitsstörung, Geschmacksstörung, schlechter Schlaf	Serotonin-Syndrom ⁶ , Krampfanfälle ^{1,6} , Myoklonus, Akathisie ⁶ , psychomotorische Unruhe ⁶ , extrapyramidale Symptome ⁶ , Dyskinesie, Restless Legs-Syndrom	
Augenerkrankungen				
	unscharfes Sehen	Mydriasis, Sehstörungen, trockenes Auge	Glaukom	
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths				
	Vertigo	Tinnitus ¹ , Ohrenschmerzen		
Herzerkrankungen				
		Herzklopfen, Tachykardie	supraventrikuläre Arrhythmien, überwiegend Vorhofflimmern ⁶	
Gefäßerkrankungen				
	Hypertonie ^{3,7} , Erröten	Synkope ² , Blutdruckanstieg ³	hypertensive Krise ³ , orthostatische Hypotension ² , kalte Extremitäten	

Fortsetzung auf Seite 5

Fortsetzung Tabelle 1

Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums				
		Gähnen	Engegefühl im Rachen, Epistaxis	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts				
Übelkeit, Mundtrockenheit, Obstipation	Diarrhö, Abdominalschmerzen, Erbrechen, Dyspepsie	gastrointestinale Blutungen ⁷ , Gastroenteritis, Stomatitis, Aufstoßen, Gastritis, Dysphagie, Flatulenz, Mundgeruch	Hämatochezie	
Leber- und Gallenerkrankungen				
		Hepatitis ³ , erhöhte Leberenzymwerte (ALT, AST, alkalische Phosphatase), akute Leberschädigung	Leberinsuffizienz ⁶ , Ikterus ⁶	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes				
	vermehrtes Schwitzen	Hautausschlag, Nachtschweiß, Urtikaria, Kontakt-Dermatitis, kalter Schweiß, erhöhte Neigung zu Blutergüssen	Stevens-Johnson Syndrom ⁶ , Angioödem ⁶ , Lichtüberempfindlichkeit der Haut	Kutane Vasculitis
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen				
		muskuloskeletale Schmerzen, Muskelsteifigkeit, Muskelkrämpfe, Krampf der Kaumuskulatur	Muskelzuckungen	
Erkrankungen der Nieren und Harnwege				
		Harnverzögerung, Dysurie, Nykturie, Pollakisurie, abnormaler Uringeruch	Harnverhalten ⁶ , Polyurie, verminderter Harnfluss	
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse				
		gynäkologische Blutungen, menopausale Symptome	Menstruationsstörungen, Galaktorrhö, Hyperprolaktinämie	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort				
Müdigkeit	Asthenie, Schüttelfrost	Brustschmerzen ⁷ , Stürze ⁸ , Unbehagen, Kältegefühl, Durst, Unwohlsein, Hitzegefühl	Gangstörung	
Untersuchungen				
		Gewichtsabnahme, Gewichtszunahme, erhöhter Cholesterinspiegel im Blut, Kreatinphosphokinase-Anstieg im Blut	erhöhter Kaliumspiegel im Blut	

¹ Es wurden auch nach Absetzen der Therapie Fälle von Krampfanfällen und Fälle von Tinnitus berichtet.
² Fälle von orthostatischer Hypotension und Synkope wurden besonders zu Beginn der Therapie berichtet.
³ Siehe Abschnitt 4.4.
⁴ Es wurden Fälle von Aggression und Wut insbesondere zu Beginn oder nach Absetzen der Therapie berichtet.
⁵ Fälle von suizidalen Gedanken und suizidalem Verhalten während der Therapie mit Duloxetin oder kurze Zeit nach Beendigung der Behandlung sind berichtet worden (siehe Abschnitt 4.4).
⁶ Geschätzte Häufigkeit anhand von Nebenwirkungsberichten nach Markteinführung; nicht in placebokontrollierten klinischen Studien beobachtet.
⁷ Statistisch nicht signifikant anders als Placebo.
⁸ Stürze traten bei älteren Patienten (≥65 Jahre) häufiger auf.

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

Fälle von Überdosierung mit 5400 mg Duloxetin wurden allein oder in Kombination mit anderen Arzneimitteln berichtet. Einige Todesfälle sind aufgetreten, überwiegend bei Überdosierung in Kombination mit anderen Arzneimitteln, aber auch mit Duloxetin allein bei einer Dosierung von ungefähr 1000 mg. Anzeichen und Symptome der Überdosierung (Duloxetin alleine oder in Kombination mit anderen Arzneimitteln) beinhalteten das Auftreten von Schläfrigkeit, Koma, Serotonin-

Syndrom, zerebralen Krampfanfällen, Erbrechen und Tachykardie.

Es ist kein spezifisches Antidot für Duloxetin bekannt, sollte jedoch ein Serotonin-Syndrom auftreten, kann eine entsprechende Behandlung (mit z.B. Cyproheptadin und/oder Temperaturkontrolle) in Erwägung gezogen werden. Die Aufrechterhaltung der Atmung sollte sichergestellt werden. Die Überwachung der Herz- und Vitalfunktionen wird empfohlen, neben weiteren angemessenen symptomatischen und unterstützenden Maßnahmen. Eine Magenspülung kann sinnvoll sein, wenn sie bald nach der Einnahme oder bei symptomatischen Patientinnen durchgeführt wird. Die Gabe von Aktivkohle kann helfen, die Resorption zu vermindern. Duloxetin hat ein großes Verteilungsvolumen und eine forcierte Diurese, Hämo- und Austauschperfusion (Peritonealdialyse) sind wahrscheinlich wenig hilfreich.

5. Pharmakologische Eigenschaften

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Psychoanaleptika; Andere Antidepressiva.
 ATC-Code: N06AX21

Wirkmechanismus

Duloxetin ist ein kombinierter Serotonin (5-HT) und Noradrenalin (NA) Wiederaufnahmehemmer. Es zeigt eine geringe Wiederaufnahmehemmung von Dopamin ohne signifikante Affinität für histaminerge, dopaminerge, cholinerge und adrenerge Rezeptoren.

Pharmakodynamische Wirkungen

In tierexperimentellen Studien führte eine erhöhte Konzentration von 5-HT und NA im sakralen Rückenmark zu einem erhöhten Urethratonus durch eine verstärkte N. pudendus-Stimulation des quergestreiften Harnröhrenschließmuskels, der nur während der Speicherungsphase des Miktions-

zyklus auftrat. Bei Frauen wird ein ähnlicher Mechanismus angenommen, der unter körperlicher Belastung zu einem stärkeren Verschluss der Harnröhre während der Speicherungsphase führt; dies könnte die Wirkung von Duloxetin bei der Behandlung von Frauen mit Belastungsinkontinenz erklären.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die Wirksamkeit von zweimal täglich 40 mg Duloxetin in der Behandlung der Belastungsinkontinenz wurde in vier doppelblinden, placebokontrollierten Studien gezeigt. An diesen Studien nahmen 1913 Frauen (im Alter von 22 bis 83 Jahren) mit einer Belastungsinkontinenz teil; von diesen erhielten randomisiert 958 Patientinnen Duloxetin und 955 Patientinnen Placebo. Die primären Wirksamkeitsparameter waren zum einen die Häufigkeit von Inkontinenz-Episoden (IEF) aus Tagebuchaufzeichnungen und zum anderen die Auswertung eines speziell für die Harninkontinenz entwickelten Fragebogens zur Lebensqualität (engl. incontinence specific quality of life questionnaire (I-QOL)).

Inkontinenz-Episoden-Frequenz (IEF): In allen vier Studien zeigte die mit Duloxetin behandelte Patientengruppe eine 50%ige oder höhere mediane Abnahme der IEF im Vergleich zu 33% in der mit Placebo behandelten Gruppe. Unterschiede wurden bei jeder Kontrollvisite beobachtet, nach 4-wöchiger Behandlungsdauer (Duloxetin 54% und Placebo 22%), nach 8-wöchiger Behandlungsdauer (52% und 29%) und nach 12-wöchiger Behandlungsdauer (52% und 33%).

In einer weiteren Studie, die ausschließlich Patientinnen mit schwerer Belastungsinkontinenz umfasste, wurde ein Ansprechen auf die Behandlung mit Duloxetin innerhalb von 2 Wochen erreicht.

Die Wirksamkeit von Duloxetin wurde in placebokontrollierten Studien nicht länger als 3 Monate untersucht. Der klinische Nutzen von Duloxetin im Vergleich zu Placebo bei Frauen mit leichter Belastungsinkontinenz, die in den randomisierten Studien als IEF <14 pro Woche definiert war, wurde nicht belegt. Bei diesen Frauen könnte Duloxetin keinen über den mit herkömmlichen Verhaltensänderungen hinausgehenden Nutzen bewirken.

Lebensqualität: Die mit dem Fragebogen zur Lebensqualität bei Belastungsinkontinenz (engl. Incontinence Quality of Life (I-QOL)) ermittelte Bewertung wurde bei den mit Duloxetin behandelten Patientinnen im Vergleich zu den mit Placebo behandelten Patientinnen signifikant verbessert (9,2 vs. 5,9 Verbesserungspunkte, p <0,001). Signifikant mehr Frauen unter Duloxetin- als unter Placebo-Behandlung schätzten ihre Belastungsinkontinenz-Symptomatik als verbessert ein, wenn eine allgemeine Beurteilungsskala (engl. Patient Global Improvement scale – PGI scale) verwendet wurde (64,6% vs. 50,1%, p <0,001).

Duloxetin und vorangegangene Inkontinenzoperationen: Es gibt begrenzte Hinweise darauf, dass der klinische Nutzen von Duloxetin für Patientinnen, bei denen zuvor

ein chirurgischer Eingriff stattgefunden hatte, nicht vermindert ist.

Duloxetin und Beckenbodentraining: In einer 12-wöchigen, verblindeten, randomisierten, kontrollierten Studie zeigte Duloxetin eine größere Reduktion der IEF im Vergleich zu Placebo oder zu Beckenbodentraining alleine. Die kombinierte Behandlung (Duloxetin und Beckenbodentraining) zeigte eine größere Verbesserung bezüglich der Verwendung von Inkontinenzeinlagen und der Lebensqualität bei Belastungsinkontinenz im Vergleich zu Duloxetin oder Beckenbodentraining alleine.

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA) hat für das Referenzarzneimittel, das Duloxetin enthält, eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen in der Behandlung von Belastungs(harn)inkontinenz gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bezgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Duloxetin wird als ein einzelnes Enantiomer angewendet. Duloxetin wird durch Oxidation (CYP1A2 und polymorphes CYP2D6) mit anschließender Konjugation umfangreich metabolisiert. Die Pharmakokinetik von Duloxetin zeigt eine große interindividuelle Variabilität (allgemein 50–60%), zum Teil bedingt durch Geschlecht, Alter, Raucherstatus und CYP2D6-Metabolisierungsstatus.

Resorption: Duloxetin wird nach oraler Gabe gut resorbiert, nach 6 Stunden wird die maximale Konzentration c_{max} erreicht. Die absolute orale Bioverfügbarkeit von Duloxetin liegt zwischen 32% und 80% (im Mittel 50%). Nahrungsaufnahme verzögert die Zeit bis zum Erreichen der maximalen Konzentration von 6 auf 10 Stunden und vermindert geringfügig das Ausmaß der Resorption (etwa 11%). Diese Änderungen haben keine klinische Bedeutung.

Verteilung: Duloxetin wird beim Menschen zu etwa 96% an Plasmaproteine gebunden. Duloxetin bindet sowohl an Albumin als auch an alpha-1 saures Glykoprotein. Die Proteinbindung wird nicht durch eine Nieren- oder Leberfunktionsstörung beeinträchtigt.

Biotransformation: Duloxetin wird stark metabolisiert und die Metabolite werden hauptsächlich über den Urin ausgeschieden. CYP2D6 und CYP1A2 katalysieren beide die Entstehung der zwei Hauptmetabolite, das Glucuronsäure-Konjugat des 4-Hydroxyduloxetins und das Sulfat-Konjugat des 5-Hydroxy-6-methoxyduloxetins. *In vitro*-Studien weisen darauf hin, dass die zirkulierenden Metabolite des Duloxetins als pharmakologisch inaktiv anzusehen sind. Die Pharmakokinetik von Duloxetin bei Patienten mit geringem CYP2D6-Metabolismus wurde nicht speziell untersucht. Eine begrenzte Anzahl an Daten lässt vermuten, dass der Plasmaspiegel von Duloxetin bei diesen Patienten höher ist.

Elimination: Die Eliminationshalbwertszeit nach oraler Gabe von Duloxetin bewegt sich zwischen 8 und 17 Stunden (im Mittel

12 Stunden). Nach einer intravenösen Dosis lag die Plasma-Clearance von Duloxetin zwischen 22 l/h und 46 l/h (im Mittel 36 l/h). Nach oraler Gabe lag die Plasma-Clearance von Duloxetin zwischen 33 und 261 l/h (im Mittel 101 l/h).

Besondere Patientengruppen

Geschlecht: Zwischen Männern und Frauen wurden pharmakokinetische Unterschiede festgestellt (die Plasma-Clearance war bei Frauen näherungsweise 50% niedriger). Aufgrund der Überlappung der Clearance-Bereiche rechtfertigen die geschlechtsspezifischen pharmakokinetischen Unterschiede keine Empfehlung zur Verwendung einer geringeren Dosis bei Frauen.

Alter: Pharmakokinetische Unterschiede wurden zwischen jüngeren und älteren (≥65 Jahren) Frauen festgestellt (bei älteren Frauen ist die AUC ca. 25% größer und die Halbwertszeit ca. 25% länger), dennoch reicht der Umfang dieser Veränderungen nicht aus, eine Dosisanpassung zu rechtfertigen. Grundsätzlich wird empfohlen, ältere Patienten mit Vorsicht zu behandeln (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Nierenfunktionseinschränkung: Dialysepflichtige Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz hatten eine 2-fach höhere c_{max} und AUC von Duloxetin verglichen mit gesunden Probanden. Pharmakokinetische Daten zu Duloxetin bei Patienten mit leichter oder mittelschwerer Nierenfunktionseinschränkung sind begrenzt.

Leberfunktionseinschränkung: Mittelschwere Erkrankungen der Leber (Child Pugh Class B) beeinflussten die Pharmakokinetik von Duloxetin. Verglichen mit gesunden Probanden war bei Patienten mit mittelschwerer Lebererkrankung die Plasma-Clearance von Duloxetin 79% niedriger, die terminale Halbwertszeit 2,3-mal länger und die AUC 3,7-mal größer. Die Pharmakokinetik von Duloxetin und seinen Metaboliten bei Patienten mit leichter oder schwerer Leberinsuffizienz wurde nicht untersucht.

Stillende Mütter: Die Metabolisierung und Ausscheidung von Duloxetin wurde bei 6 stillenden Müttern, die mindestens 12 Wochen postpartum waren, untersucht. Duloxetin wurde in der Muttermilch nachgewiesen, wobei die Gleichgewichtskonzentration (Steady State) in der Muttermilch einem Viertel der Plasmakonzentration entsprach. Bei einer Dosierung von 40 mg zweimal täglich gehen ca. 7µg/Tag Duloxetin in die Muttermilch über. Stillen hatte keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Duloxetin.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Duloxetin zeigte in Standard-Testreihen keine genotoxische Wirkung und bei Ratten keine Karzinogenität. In einer Karzinogenitätsstudie an Ratten wurden in der Leber mehrkernige Zellen bei Abwesenheit anderer histopathologischer Veränderungen beobachtet. Der zugrunde liegende Mechanismus und die klinische Relevanz sind unbekannt.

Bei weiblichen Mäusen, die über 2 Jahre eine Hochdosistherapie von Duloxetin (144 mg/kg/d) erhielten, traten vermehrt hepatozelluläre Adenome und Karzinome auf;

aber es wird angenommen, dass diese sekundär als Folge einer Leberenzyminduktion entstanden sind. Die klinische Relevanz dieser Daten aus Untersuchungen an Mäusen für den Menschen ist unbekannt. Weibliche Ratten, die Duloxetin vor und während der Befruchtung sowie in der Frühphase der Trächtigkeit erhielten, zeigten bei einer systemischen Exposition, die schätzungsweise bis zum Maximum der klinischen Exposition (AUC) reichte eine verminderte maternale Nahrungsaufnahme und ein geringeres Körpergewicht, eine Unterbrechung des Estrogenzyklus, eine Senkung der Lebendgeburt rate sowie der Überlebensrate der Nachkommen und eine Wachstumsretardierung der Nachkommen. In einer Embryotoxizitätsstudie an Kaninchen wurde bei systemischer Exposition unterhalb der maximalen klinischen Exposition eine höhere Inzidenz von kardiovaskulären und skelettalen Missbildungen beobachtet. In anderen Studien mit höheren Dosen eines anderen Salzes von Duloxetin wurden keine Missbildungen beobachtet. In einer prä-/postnatalen Toxizitätsstudie an Ratten induzierte Duloxetin Verhaltensanomalitäten bei den Nachkommen nach systemischer Exposition unterhalb der maximalen klinischen Exposition (AUC).

Studien an jungen Ratten zeigten einen vorübergehenden Effekt auf das neurologische Verhalten, sowie eine signifikante Abnahme des Körpergewichtes und der Nahrungsaufnahme; Leberenzyminduktion und hepatozelluläre Vakuolisierung bei 45 mg/kg/Tag. Das allgemeine Toxizitätsprofil von Duloxetin bei jungen Ratten war ähnlich dem von erwachsenen Ratten. Es wurde ein No-adverse-effect-level (NOAEL) von 20mg/kg/Tag ermittelt.

6. Pharmazeutische Angaben

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Kapselinhalt:

Hypromellose, Hypromelloseacetatsuccinat, Sucrose, Zucker-Stärke-Pellets (bestehend aus Zucker und Maisstärke), Talkum, Titandioxid (E 171), Hyprolose.

Kapselhülle:

Gelatine, Titandioxid (E 171), Indigocarmin (E 132), Eisen(II,III)-oxid (E 172), Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E 172).

zusätzlich für Duloxetin AL 40 mg magensaftresistente Hartkapseln

Eisen(III)-oxid (E 172).

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

In der Originalverpackung aufbewahren um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen. Für dieses Arzneimittel sind bezüglich der Temperatur keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC/PCTFE/PVC/Aluminium Blister.
Originalpackung mit 28 und 98 Hartkapseln.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. Inhaber der Zulassung

ALIUD PHARMA® GmbH
Gottlieb-Daimler-Str. 19
D-89150 Laichingen
Telefon: 07333 9651-0
Telefax: 07333 9651-6004
info@aliud.de

8. Zulassungsnummern

93077.00.00
93078.00.00

9. Datum der Erteilung der Zulassung

22.07.2015

10. Stand der Information

Juli 2017

11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig

Anforderung an:

Satz-Rechen-Zentrum Berlin

Fachinformationsdienst

Postfach 11 01 71

10831 Berlin