

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Duloxetine Glenmark 20 mg magensaftresistente Hartkapseln
Duloxetine Glenmark 40 mg magensaftresistente Hartkapseln

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Duloxetine Glenmark 20 mg
Jede Hartkapsel enthält 20 mg Duloxetine (als Hydrochlorid).
Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:
Jede Hartkapsel enthält 39,7 - 45,2 mg Sucrose.

Duloxetine Glenmark 40 mg
Jede Hartkapsel enthält 40 mg Duloxetine (als Hydrochlorid).
Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:
Jede Hartkapsel enthält 79,4 - 90,4 mg Sucrose.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Magensaftresistente Hartkapsel

Duloxetine Glenmark 20 mg
Ca. 14 mm große Kapseln mit opak-blauem Oberteil mit dem Aufdruck „E“ und Unterteil mit dem Aufdruck „126“, gefüllt mit gebrochen weißen bis beige-/lachs-farbenen kugelförmigen Pellets.

Duloxetine Glenmark 40 mg
Ca. 18 mm große Kapseln mit opak-blauem Oberteil mit dem Aufdruck „E“ und opak-orangefarbenem Unterteil mit dem Aufdruck „128“, gefüllt mit gebrochen weißen bis beige-/lachs-farbenen kugelförmigen Pellets.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

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

Duloxetine Glenmark 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 Auftreten kann das Risiko

von früh auftretenden unerwünschten Ereignissen, insbesondere Übelkeit und Schwindel, zwar nicht eliminieren, aber reduzieren.

Kapseln zu 20 mg sind ebenfalls erhältlich. Es sind jedoch nur begrenzt Daten verfügbar, 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.

Leberfunktionsstörungen

Duloxetine Glenmark 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 Glenmark 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.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patientinnen

Die Behandlung von älteren Patientinnen sollte mit Vorsicht erfolgen.

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.

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

Duloxetine Glenmark 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 Glenmark ist bei Patientinnen mit unkontrolliertem Bluthochdruck, der die Patientinnen der möglichen Gefahr einer hypertensiven Krise aussetzen könnte, kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Manie und epileptische Krampfanfälle

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

Serotonin-Syndrom

Wie bei anderen serotonergen Arzneimitteln kann auch bei der Behandlung mit Duloxetine das Serotonin-Syndrom, ein potentiell lebensbedrohlicher Zustand, auftreten, insbesondere bei gleichzeitiger Anwendung von weiteren serotonergen Arzneimitteln (einschließlich SSRIs, SNRIs, 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 Zusammenhang mit Duloxetine 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. Duloxetine 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 Duloxetine beeinträchtigen könnten, ist Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 4.5). Bei Patientinnen mit anhaltendem Blutdruckanstieg während der Duloxetine-Einnahme sollte entweder eine Dosisreduktion oder ein schrittweises Absetzen in Erwägung gezogen werden (siehe Abschnitt 4.8). Bei Patientinnen mit unkontrolliertem Bluthochdruck darf eine Behandlung mit Duloxetine nicht begonnen werden (siehe Abschnitt 4.3).

Nierenfunktionseinschränkung

Erhöhte Duloxetine-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 Duloxetine, 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 Duloxetine 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 Glenmark 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 placebo-kontrollierten 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 oder Gefühlen sowie Symptomen einer Depression jederzeit mit dem Arzt zu

besprechen. Wenn eine Patientin während der Duloxetin Glenmark 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 Glenmark empfohlen (siehe Abschnitt 4.2).

Anwendung bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren

Duloxetin Glenmark darf bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren nicht angewendet werden. Suizidales Verhalten (Suizidversuche und -gedanken) und Feindseligkeit (hauptsächlich Aggression, herausforderndes Verhalten und Zorn) wurden in klinischen Studien mit Kindern und Jugendlichen häufiger unter einer Therapie mit Antidepressiva beobachtet als unter Placebo. Wird aufgrund einer klinischen Notwendigkeit dennoch die Entscheidung zur Behandlung getroffen, muss der Patient sorgfältig auf Anzeichen von suizidalen Symptomen überwacht werden. Weiterhin fehlen Langzeitdaten zur Sicherheit bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren hinsichtlich des Wachstums, der körperlichen Entwicklung sowie der Entwicklung von Kognition und Verhalten.

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 Produkte 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.

Sexuelle Funktionsstörung

Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI)/Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SNRI) können Symptome einer sexuellen Funktionsstörung verursachen (siehe Abschnitt 4.8). Es

wurden lang anhaltende sexuelle Funktionsstörungen berichtet, bei denen die Symptome trotz der Absetzung von SSRI/SNRI bestehen blieben.

Sucrose

Duloxetine Glenmark enthält Sucrose. Patientinnen mit der seltenen hereditären Fructose-Intoleranz, Glucose-Galactose-Malabsorption oder Saccharase-Isomaltase-Mangel dürfen dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Monoaminoxidase-Hemmer (MAO-Hemmer):

Wegen des Risikos eines Serotonin-Syndroms darf Duloxetine 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 Duloxetine müssen mindestens 5 Tage nach Beendigung der Duloxetine Glenmark Einnahme vergehen, bevor mit der Einnahme eines MAO-Hemmers begonnen wird (siehe Abschnitt 4.3). Die Kombination von Duloxetine mit einem selektiven, reversiblen MAO-Hemmer wie Moclobemid wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4). Das Antibiotikum Linezolid ist ein reversibler, nichtselektiver MAO-Hemmer und sollte Patienten, die mit Duloxetine Glenmark behandelt werden, nicht verabreicht werden (siehe Abschnitt 4.4).

CYP1A2 Inhibitoren:

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

ZNS wirksame Arzneimittel:

Es liegen keine systematischen Untersuchungen über das Risiko einer gemeinsamen Anwendung von Duloxetine und anderen als den nachfolgend aufgeführten ZNS wirksamen Arzneimitteln vor. Infolgedessen ist bei Kombination von Duloxetine Glenmark mit anderen zentral wirksamen Arzneimitteln oder Substanzen, einschließlich Alkohol und Sedativa (z. B. Benzodiazepine, Opiode, Antipsychotika, Phenobarbital, sedative Antihistaminika) Vorsicht geboten.

Serotonerge Arzneimittel:

In seltenen Fällen wurde ein Serotonin-Syndrom bei Patientinnen berichtet, die gleichzeitig SSRIs/SNRIs mit serotonergen Arzneimitteln eingenommen haben. Vorsicht ist geboten, wenn Duloxetine gleichzeitig mit serotonergen Arzneimitteln wie SSRIs, SNRIs, 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 Duloxetine auf andere Arzneimittel

Über CYP1A2 metabolisierte Arzneimittel:

Die Pharmakokinetik von Theophyllin, einem CYP1A2 Substrat, wurde durch die gleichzeitige Gabe von Duloxetine (60 mg zweimal täglich) nicht signifikant beeinträchtigt.

Über CYP2D6 metabolisierte Arzneimittel:

Duloxetine ist ein moderater Inhibitor von CYP2D6. Bei Verabreichung von Duloxetine in einer Dosierung von zweimal täglich 60 mg und einer Einzeldosis Desipramin, einem CYP2D6 Substrat, erhöhte sich die AUC von Desipramin um das 3-fache. Die gleichzeitige Anwendung von Duloxetine (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 Duloxetine zusammen mit Arzneimitteln angewendet wird, die vorwiegend über CYP2D6 metabolisiert werden (z. B.: Risperidon und trizyklische 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 Duloxetine die katalytische Aktivität von CYP3A nicht induziert. Spezifische *in vivo* Arzneimittelwechselwirkungsstudien wurden nicht durchgeführt.

Antikoagulantien und

Thrombozytenaggregationshemmer:

Die gleichzeitige Anwendung von Duloxetine und Antikoagulantien oder Thrombozytenaggregationshemmern darf aufgrund der erhöhten Blutungsgefahr, die auf eine pharmakodynamische Interaktion zurückzuführen ist, nur mit Vorsicht erfolgen. Bei gleichzeitiger Gabe von Duloxetine bei Patienten, die mit Warfarin behandelt wurden, wurden erhöhte Gerinnungswerte (INR) berichtet. Die gleichzeitige Gabe von Duloxetine 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 Duloxetine

Antazida und H2-Antagonisten:

Die gleichzeitige Anwendung von Duloxetine und aluminium- und magnesiumhaltigen Antazida oder Famotidin, hatte keinen signifikanten Einfluss auf das Ausmaß oder die Geschwindigkeit der Resorption von Duloxetine 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 Duloxetine aufwiesen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Fertilität

Duloxetine 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 Duloxetine bei Schwangeren vor.

Tierexperimentelle Studien haben Reproduktionstoxizität bei einer systemischen Exposition (AUC) von Duloxetine, die unterhalb der maximalen klinischen Exposition lag, gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).

Das potentielle 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) erhöhen kann. Obwohl es keine Studien gibt, die einen Zusammenhang zwischen der Behandlung mit SSRI und dem Auftreten von PPHN untersucht haben, kann dieses potentielle Risiko für Duloxetine nicht ausgeschlossen werden, wenn man den zugehörigen Wirkmechanismus (Inhibition der Wiederaufnahme von Serotonin) berücksichtigt. Wie bei anderen serotonergen Arzneimitteln können Entzugssymptome bei Neugeborenen auftreten, wenn die Mutter kurz vor dem Entbindungstermin Duloxetine eingenommen hat. Zu diesen Entzugssymptomen, die im Zusammenhang mit der Duloxetine-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. Duloxetine Glenmark darf während der Schwangerschaft nur eingenommen werden, wenn der potentielle Nutzen das potentielle 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 Duloxetine 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 Duloxetine bei Säuglingen und Kindern vorliegt wird die Anwendung von Duloxetine 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 Duloxetine Glenmark kann möglicherweise Müdigkeit und Schwindel einhergehen. Patienten sollten darauf hingewiesen werden, dass sie im Falle eines Auftretens von Müdigkeit und Schwindel potentiell gefährliche Tätigkeiten, wie z. B. das Führen von Fahrzeugen oder das Bedienen von Maschinen vermeiden sollen.

4.8 Nebenwirkungen

a. Zusammenfassung des Nebenwirkungsprofils

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen bei Patientinnen, die in klinischen Studien zu SSRI und zu anderen Erkrankungen des unteren Harntraktes mit Duloxetine 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 Duloxetine 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).

b. Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen

Tabelle 1 beinhaltet Nebenwirkungen aus Spontanberichten sowie aus placebokontrollierten klinischen Studien.

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
<i>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</i>				
		Laryngitis		
<i>Erkrankungen des Immunsystems</i>				
		Überempfindlichkeitsreaktion	Anaphylaktische Reaktion	
<i>Endokrine Erkrankungen</i>				
		Hypothyreose		

Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten
<i>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</i>				
	Verminderter Appetit	Dehydratation	Hyperglykämie (hauptsächlich bei Diabetes-Patienten berichtet) Hyponatriämie SIADH (Syndrom der inadäquaten ADH-Sekretion) ⁶	
<i>Psychiatrische Erkrankungen</i>				
	Schlaflosigkeit Agitiertheit Libido- verminderung Angst Schlaf- störungen	Zähneknirschen Verwirrtheit Apathie Abnormaler Orgasmus Abnormale Träume	Suizidales Verhalten ^{5,6} Suizidgedanken ^{5,7} Manie ⁶ Halluzinationen Aggression und Wut ^{4,6}	
<i>Erkrankungen des Nervensystems</i>				
	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	
<i>Augenerkrankungen</i>				
	Unschärfes Sehen	Mydriasis Sehstörungen Trockenes Auge	Glaukom	
<i>Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths</i>				
	Vertigo	Tinnitus ¹ Ohrenschmerzen		
<i>Herzkrankungen</i>				
		Herzklopfen Tachykardie	Supra-ventrikuläre Arrhythmien, überwiegend Vorhofflimmern ⁶	
<i>Gefäßerkrankungen</i>				
	Hypertonie ^{3,7} Erröten	Synkope ² Blutdruckanstieg	Hypertensive Krise ³ Orthostatische Hypotension ² Kalte Extremitäten	
<i>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinum</i>				
		Gähnen	Engegefühl im Rachen Epistaxis Interstitielle Lungenerkrankung ¹⁰ Eosinophile Pneumonie ⁶	

Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten
<i>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</i>				
Übelkeit Mundtrockenheit Obstipation	Diarrhö Abdominal- schmerzen Erbrechen Dyspepsie	Gastrointestinale Blutungen ⁷ Gastroenteritis Stomatitis Aufstoßen Gastritis Dysphagie Flatulenz Mundgeruch	Hämatochezie mikroskopische Kolitis ⁹	
<i>Leber- und Gallenerkrankungen</i>				
		Hepatitis ³ Erhöhte Leberenzymwerte (ALT, AST, alkalische Phosphatase) Akute Leberschädigung	Leberinsuffizienz ⁶ Ikterus ⁶	
<i>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</i>				
	Vermehrtes Schwitzen	Hautausschlag Nachtschweiß Urtikaria Kontakt-Dermatitis Kalter Schweiß Erhöhte Neigung zu Blutergüssen	Stevens-Johnson- Syndrom ⁶ Angioödem ⁶ Lichtüberempfindlich- keit der Haut	Kutane Vaskulitis
<i>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</i>				
		Muskuloskeletale Schmerzen Muskelsteifigkeit Muskelkrämpfe Krampf der Kaumuskulatur	Muskelzuckungen	
<i>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</i>				
		Harnverzögerung Dysurie Nykturie Pollakisurie Abnormaler Uringeruch	Harnverhalten ⁶ Polyurie Verminderter Harnfluss	
<i>Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse</i>				
		Gynäkologische Blutungen Menopausale Symptome	Menstruations- störungen Galaktorrhoe Hyperprolaktinämie	
<i>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</i>				
Müdigkeit	Asthenie Schüttelfrost	Brustschmerzen ⁷ Stürze ⁸ Unbehagen Kältegefühl Durst Unwohlsein Hitzegefühl	Gangstörung	
<i>Untersuchungen</i>				
		Gewichtsabnahme Gewichtszunahme Erhöhter Cholesterinspiegel im Blut Kreatininphosphokinase- 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 Duloxetine oder kurze Zeit nach Beendigung der Behandlung sind berichtet worden (siehe Abschnitt 4.4).

⁶ Geschätzte Häufigkeit basierend auf Nebenwirkungen, die nach der Zulassung berichtet wurden; nicht in placebokontrollierten klinischen Studien beobachtet.

⁷ Statistisch nicht signifikant anders als Placebo.

⁸ Stürze traten bei älteren Patienten (>65 Jahre) häufiger auf.

⁹ Geschätzte Häufigkeit basierend auf allen klinischen Studiendaten.

¹⁰ Geschätzte Häufigkeit basierend auf placebokontrollierten klinischen Studien.

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 intensives Träumen), Müdigkeit, Somnolenz, Agitation oder Ängstlichkeit, Übelkeit und/oder Erbrechen, Tremor, Kopfschmerzen, Myalgie, Reizbarkeit, Diarrhö, vermehrtes Schwitzen und Drehschwindel 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 Duloxetintherapie 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 in Patienten mit Schmerzen bei diabetischer Neuropathie, 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, 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 bis zu 5400 mg Duloxetine wurden allein oder in Kombination mit anderen Arzneimitteln berichtet. Einige Todesfälle sind aufgetreten, überwiegend bei Überdosierung in Kombination mit anderen Arzneimitteln, aber auch mit Duloxetine allein bei einer Dosierung von ungefähr 1000 mg. Anzeichen und Symptome der Überdosierung (Duloxetine 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 Duloxetine 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. Duloxetine hat ein großes Verteilungsvolumen und eine forcierte Diurese, Haemoperfusion und Austauschperfusion (Peritonealdialyse) sind wahrscheinlich wenig hilfreich.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Andere Antidepressiva.
ATC-Code: N06AX21

Wirkmechanismus

Duloxetine 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 Miktionszyklus 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 Duloxetine 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 Glenmark 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) verzichtet auf die Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen klinischer Prüfungen mit Duloxetin in allen Untergruppen der pädiatrischen Bevölkerung in der Behandlung von Belastungs(harn)inkontinenz. Für weitere Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen siehe Abschnitt 4.2.

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 %; $N = 8$ Probanden). Nahrungsaufnahme verzögert die Zeit bis zum Erreichen der maximalen Konzentration von 6 auf 10 Stunden und vermindert geringfügig das Ausmaß der Resorption (etwa 11 %).

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).

Spezielle Patientengruppen

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.

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

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

Stillende Mütter: Die Metabolisierung und Ausscheidung von Duloxetine wurde bei 6 stillenden Müttern, die mindestens 12 Wochen postpartum waren, untersucht. Duloxetine 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. 7 $\mu\text{g}/\text{Tag}$ Duloxetine in die Muttermilch über. Stillen hatte keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Duloxetine.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Duloxetine 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 Duloxetine (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 Duloxetine 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率 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 skeletalen Missbildungen beobachtet. In anderen Studien mit höheren Dosen eines anderen Salzes von Duloxetine wurden keine Missbildungen beobachtet. In einer prä-/postnatalen Toxizitätsstudie an Ratten induzierte Duloxetine Verhaltensabnormalitäten 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 Duloxetine bei jungen Ratten war ähnlich dem von erwachsenen Ratten. Es wurde ein No-adverse-effect-level (NOAEL) von 20 mg/kg/Tag ermittelt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Kapselinhalt:
Hypromellose
Talkum
Titandioxid (E 171)
Methacrylsäure-Ethylacrylat-Copolymer-(1:1)-
Dispersion 30 % (Ph. Eur.)
Triethylcitrat
Zucker-Stärke-Pellets
Sucrose

Kapselhülle:
Gelatine
Titandioxid (E 171)
Indigocarmin (E 132)
Drucktinte (schwarzes Eisenoxid (E 172), Kalium-
hydroxid und Schellack)
Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E 172) (*nur Duloxetine
Glenmark 40 mg*)
Eisen(III)-oxid (E 172) (*nur Duloxetine Glenmark 40 mg*)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

OPA/AI/PVC//AI Blisterpackungen: 18 Monate
PVC/PVDC//AI Blisterpackungen: 2 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Duloxetine Glenmark 20 mg

OPA/AI/PVC//AI Blisterpackungen
Für dieses Arzneimittel sind bezüglich der Temperatur keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich. In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht und Feuchtigkeit zu schützen.

PVC/PVDC//Al Blisterpackungen

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

Die Blisterpackung im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Duloxetin Glenmark 40 mg**OPA/Al/PVC//Al Blisterpackungen**

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

PVC/PVDC//Al Blisterpackungen

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

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**OPA/Al/PVC//Al Blisterpackungen**

Packungsgrößen: 28, 56 und 98 (2x49) Hartkapseln

PVC/PVDC//Al Blisterpackungen

Packungsgrößen: 28, 56 und 98 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

93467.00.00
93468.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

26. Februar 2015

10. STAND DER INFORMATION

Juli 2019

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig