

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Duloxetine Glenmark 45 mg magensaftresistente Hartkapseln

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede magensaftresistente Hartkapsel enthält 45 mg Duloxetine (als Hydrochlorid).

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:
Jede Hartkapsel enthält 89,4 - 101,7 mg Sucrose.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Magensaftresistente Hartkapsel

Gelatinekapseln (Größe 2, ca. 18 mm) mit opak-grünem Oberteil mit dem Aufdruck „DU“ und opak-weißem Unterteil mit dem Aufdruck „45“, gefüllt mit gebrochenen weißen bis beige-/lachsfarbenen, kugelförmigen Pellets.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Zur Behandlung von depressiven Erkrankungen (Major Depression).
Zur Behandlung von Schmerzen bei diabetischer Polyneuropathie.
Zur Behandlung der generalisierten Angststörung.

Duloxetine Glenmark wird angewendet bei Erwachsenen.

Weitere Informationen siehe Abschnitt 5.1.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Depressive Erkrankungen

Die Startdosis sowie die empfohlene Erhaltungsdosis betragen 60 mg einmal täglich, unabhängig von den Mahlzeiten. In klinischen Studien wurde die Sicherheit von Duloxetine in Dosierungen von über 60 mg, bis zu einer maximalen Dosis von 120 mg pro Tag bewertet. Es gibt jedoch keinen klinischen Beleg dafür, dass Patienten, die nicht auf die empfohlene Anfangsdosis ansprechen, von Dosiserhöhungen profitieren können.

Ein therapeutisches Ansprechen wird normalerweise nach einer Behandlungsdauer von 2 - 4 Wochen beobachtet.

Nach Stabilisierung des antidepressiven Ansprechens wird empfohlen, die Behandlung für einige Monate weiterzuführen, um einen Rückfall zu vermeiden. Bei Patienten, die auf Duloxetine ansprechen und bei denen in der Vergangenheit wiederholt Episoden einer Major Depression auftraten, könnte eine Fortführung der Langzeitbehandlung in einer Dosierung von

60 - 120 mg in Erwägung gezogen werden.

Generalisierte Angststörung

Die empfohlene Startdosis beträgt für Patienten mit generalisierter Angststörung 30 mg einmal täglich, unabhängig von den Mahlzeiten. Bei Patienten mit einem unzureichenden Ansprechen sollte die Dosis auf 60 mg erhöht werden, was der üblichen Erhaltungsdosis für die meisten Patienten entspricht.

Für Patienten mit komorbiden depressiven Erkrankungen beträgt die Start- und Erhaltungsdosis 60 mg einmal täglich (siehe auch o. g. Dosierungsangaben).

Tagesdosen bis zu 120 mg haben sich als wirksam erwiesen und wurden hinsichtlich der Arzneimittelsicherheit in klinischen Studien untersucht. Bei Patienten mit unzureichendem Ansprechen auf 60 mg kann eine Erhöhung der Dosis auf 90 mg oder 120 mg in Betracht gezogen werden. Dosiserhöhungen sollten sich nach der Wirksamkeit und Verträglichkeit richten.

Nach Stabilisierung des Ansprechens wird empfohlen, die Behandlung für einige Monate weiterzuführen, um einen Rückfall zu vermeiden.

Schmerzen bei diabetischer Polyneuropathie

Die Startdosis sowie die empfohlene Erhaltungsdosis betragen 60 mg einmal täglich, unabhängig von den Mahlzeiten. In klinischen Studien wurde die Sicherheit von Dosierungen über 60 mg, bis zu einer maximalen Dosis von 120 mg pro Tag, aufgeteilt in zwei gleich große Dosen, bewertet. Die Plasmakonzentration von Duloxetine zeigt eine große interindividuelle Variabilität (siehe Abschnitt 5.2). Daher können Patienten, die nicht ausreichend auf 60 mg ansprechen, von einer Dosiserhöhung profitieren.

Nach 2 Monaten sollte die Wirksamkeit der Duloxetine-Behandlung beurteilt werden. Nach dieser Zeit ist eine weitere Zunahme der Wirksamkeit bei Patienten mit unzureichendem initialen Ansprechen unwahrscheinlich.

Der therapeutische Nutzen muss regelmäßig (mindestens alle drei Monate) überprüft werden (siehe Abschnitt 5.1).

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Für ältere Patienten wird keine Dosisanpassung allein wegen ihres Alters empfohlen. Die Behandlung von älteren Patienten sollte jedoch mit Vorsicht erfolgen, insbesondere bei einer täglichen Dosierung von 120 mg Duloxetine bei depressiven Erkrankungen oder bei generalisierter Angststörung, da hierfür begrenzte Daten vorliegen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Leberfunktionseinschränkung

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

Nierenfunktionseinschränkung

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

Kinder und Jugendliche

Duloxetine darf bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren zur Behandlung von depressiven Erkrankungen nicht angewendet werden, da Bedenken hinsichtlich der Sicherheit und Wirksamkeit bestehen (siehe Abschnitte 4.4, 4.8 und 5.1).

Es liegen keine ausreichenden Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit von Duloxetine zur Behandlung von generalisierter Angststörung bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 7 bis 17 Jahren vor. Die derzeit verfügbaren Daten sind in den Abschnitten 4.8, 5.1 und 5.2 beschrieben.

Die Sicherheit und die Wirksamkeit von Duloxetine zur Behandlung von Schmerzen bei diabetischer Polyneuropathie wurden nicht untersucht. Es liegen keine Daten vor.

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.

Die gleichzeitige Anwendung von Duloxetine mit nichtselektiven, irreversiblen Monoaminoxidase-Hemmern (MAO-Hemmern) ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.5).

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

Duloxetine darf nicht in Kombination mit Fluvoxamin, Ciprofloxacin oder Enoxacin (d. h. starken CYP1A2-Inhibitoren) angewendet werden, da die Kombination zu einem erhöhten Plasmaspiegel 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 Patienten mit unkontrolliertem Bluthochdruck, der die Patienten 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 darf nur mit Vorsicht bei Patienten mit Manie in der Anamnese, diagnostizierter bipolarer affektiver Störung und/oder epileptischen Krampfanfällen angewendet werden.

Mydriasis

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

Blutdruck und Herzfrequenz

Bei einigen Patienten 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 Patienten mit vorbestehendem Bluthochdruck. Deshalb wird bei Patienten mit bekanntem Bluthochdruck und/oder anderen Herzerkrankungen eine angemessene Überwachung des Blutdrucks empfohlen, besonders während des ersten Behandlungsmonats. Duloxetine muss bei Patienten, 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 Patienten mit anhaltendem Blutdruckanstieg während der Duloxetine-Einnahme sollte entweder eine Dosisreduktion oder ein schrittweises Absetzen in Erwägung gezogen werden (siehe Abschnitt 4.8). Bei Patienten mit unkontrolliertem Bluthochdruck darf eine Behandlung mit Duloxetine nicht begonnen werden (siehe Abschnitt 4.3).

Nierenfunktionseinschränkung

Bei dialysepflichtigen Patienten mit schwerer Nierenfunktionseinschränkung (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min) treten erhöhte Duloxetine-Plasmaspiegel auf. Bezüglich Patienten mit schwerer Nierenfunktionseinschränkung siehe Abschnitt 4.3. Bezüglich Patienten mit leichter oder mittelschwerer Nierenfunktionsstörung siehe Abschnitt 4.2.

Serotonin-Syndrom

Bei der Behandlung mit Duloxetine kann das Serotonin-Syndrom, ein potentiell lebensbedrohlicher Zustand, auftreten, insbesondere bei gleichzeitiger Anwendung von weiteren serotonergen Arzneimitteln (einschließlich SSRIs, SNRIs, trizyklische Antidepressiva, Opioide (z. B. Buprenorphin) 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 ein Serotoninsyndrom vermutet wird, sind je nach der Schwere der Symptome eine Dosisverringerung oder das Absetzen der Behandlung in Erwägung zu ziehen.

Wenn eine Kombination von Duloxetine mit anderen serotonergen Arzneimitteln oder Opioiden, 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.

Suizid/Suizidgedanken oder klinische Verschlechterung

Depressive Erkrankungen und generalisierte Angststörung:

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.

Andere psychiatrische Erkrankungen, für die Duloxetine verschrieben wird, können ebenso mit einem erhöhten Risiko für Suizid-bezogene Ereignisse einhergehen. Außerdem können diese Erkrankungen zusammen mit einer depressiven Erkrankung (Episoden einer Major Depression) auftreten. Daher sollten bei Behandlung anderer psychiatrischer Erkrankungen die gleichen Vorsichtsmaßnahmen eingehalten werden wie bei der Behandlung von depressiven Erkrankungen.

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 Duloxetine oder kurze Zeit nach Beendigung der Behandlung sind berichtet worden (siehe Abschnitt 4.8).

Die Arzneimitteltherapie sollte mit einer engmaschigen Überwachung der Patienten, vor allem der Patienten mit hohem Suizidrisiko, insbesondere zu Beginn der Behandlung und nach Dosisanpassungen einhergehen (siehe Abschnitt 4.8). Patienten (und deren Betreuer) sind auf die Notwendigkeit einer Überwachung hinsichtlich jeder klinischen Verschlechterung des Auftretens von suizidalem Verhalten oder Suizidgedanken und ungewöhnlicher Verhaltensänderungen hinzuweisen. Sie sollten unverzüglich medizinischen Rat einholen, wenn derartige Symptome auftreten.

Schmerzen bei diabetischer Polyneuropathie:

Vereinzelte Fälle von Suizidgedanken und suizidalem Verhalten wurden während einer Duloxetine-Therapie oder kurz nach Absetzen der Therapie berichtet. Zu Risikofaktoren hinsichtlich Suizidalität bei Depression siehe vorhergehender Abschnitt. Ärzte sollten ihre Patienten ermuntern, das Auftreten von deprimierenden Gedanken oder Gefühlen jederzeit mit dem Arzt zu besprechen.

Anwendung bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren

Duloxetine 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 (siehe Abschnitt 5.1). 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 (siehe Abschnitt 4.8).

Blutungen

Im Zusammenhang mit SSRI (engl. **S**elective **S**erotonin **R**euptake **I**nhibitor) und SNRI (engl. **S**erotonin/**N**oradrenaline **R**euptake **I**nhibitor), einschließlich Duloxetine, wurden Blutungen wie Ekchymosen, Purpura und gastrointestinale Blutungen berichtet. Duloxetine kann das Risiko für postpartale Blutungen erhöhen (siehe Abschnitt 4.6). Vorsicht ist geboten bei Patienten, die Antikoagulantien und/oder Arzneimittel erhalten, die bekanntermaßen die Thrombozytenfunktion beeinflussen (z. B. Nichtsteroidale Antiphlogistika (NSAIDs) oder Acetylsalicylsäure (ASS)) und bei Patienten mit bekannter Blutungsneigung.

Hyponatriämie

Während der Anwendung von Duloxetine 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 Patienten mit erhöhtem Risiko für Hyponatriämie, wie z. B. ältere Patienten, Patienten mit Zirrhose oder dehydrierte Patienten oder Patienten, die mit Diuretika behandelt werden.

Absetzen der Behandlung

Absetzphänomene treten häufig nach Beenden der Behandlung auf, insbesondere dann, wenn die Behandlung abrupt beendet wird (siehe Abschnitt 4.8). In klinischen Studien traten nach einem abrupten Behandlungsabbruch bei etwa 45 % der mit Duloxetine behandelten und 23 % 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, Duloxetine unter Berücksichtigung der Bedürfnisse des Patienten langsam stufenweise über einen Zeitraum von mindestens 2 Wochen auszuschleichen (siehe Abschnitt 4.2).

Ältere Patienten

Es liegen begrenzt Daten zur Anwendung von 120 mg Duloxetine täglich bei älteren Patienten mit Depression oder generalisierter Angststörung vor. Deshalb muss die Behandlung von älteren Patienten mit der Maximaldosis mit Vorsicht erfolgen (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).

Akathisie/psychomotorische Unruhe

Die Anwendung von Duloxetine 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 still 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.

Arzneimittel, die Duloxetine enthalten

Duloxetine wird unter verschiedenen Handelsnamen in verschiedenen Indikationen (Behandlung von Schmerzen bei diabetischer Polyneuropathie, depressiven Erkrankungen, generalisierter Angststörung und Belastungsharninkontinenz) angewendet. Die gleichzeitige Anwendung von mehr als einem dieser Arzneimittel sollte vermieden werden.

Hepatitis/Erhöhte Leberenzymwerte

Unter Duloxetine-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. Duloxetine sollte mit Vorsicht angewendet werden bei Patienten, die eine Leberschädigung haben oder die andere Arzneimittel einnehmen, die zu Leberschädigung führen können.

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. Patienten mit der seltenen hereditären Fructose-Intoleranz, Glucose-Galactose-Malabsorption oder Sucrase-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 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 bei Patienten, die mit Duloxetine behandelt werden, nicht angewendet 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 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 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 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).

Opioide: Duloxetine Glenmark sollte bei gleichzeitiger Verabreichung mit Opioiden (z. B. Buprenorphin) vorsichtig angewendet werden, da das Risiko eines Serotoninsyndroms, einer potenziell lebensbedrohlichen Erkrankung, erhöht ist (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 Anwendung 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

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

Schwangerschaft

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

Zwei große Beobachtungsstudien deuten nicht auf ein insgesamt erhöhtes Risiko für schwere angeborene Missbildungen hin (eine aus den USA mit 2.500 Personen, die im ersten Trimester Duloxetine eingenommen hatten, und eine aus der EU mit 1.500 Personen, die im ersten Trimester Duloxetine gegenüber exponiert gewesen waren). Die Analyse zur spezifischen Fehlbildungen, wie z. B. Fehlbildungen des Herzens zeigt keine eindeutigen Ergebnisse.

In der EU-Studie war eine mütterliche Exposition mit Duloxetine während der Spätschwangerschaft (zu jedem Zeitpunkt ab der 20. Schwangerschaftswoche bis hin zur Entbindung) mit einem erhöhten Risiko für Frühgeburten assoziiert (weniger als das Zweifache, was ungefähr 6 zusätzlichen Frühgeburten pro 100 Frauen entspricht, die während der Spätschwangerschaft mit Duloxetine behandelt wurden). Die meisten Frühgeburten traten zwischen der 35. und 36. Schwangerschaftswoche auf. Ein solcher Zusammenhang wurde in der US-Studie nicht festgestellt.

Die US-Beobachtungsdaten belegen ein erhöhtes Risiko (weniger als das Zweifache) postpartaler Blutungen nach Duloxetine-Exposition innerhalb des Monats vor der Geburt.

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 SNRI 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.

Entzugssymptome bei Neugeborenen können 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 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 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

Zusammenfassung des Nebenwirkungsprofils

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen bei Patienten, die mit Duloxetine behandelt wurden, waren Übelkeit, Kopfschmerzen, Mundtrockenheit, Schläfrigkeit und Schwindel. Die Nebenwirkungen waren jedoch überwiegend leicht bis mittelschwer. Sie traten gewöhnlich zu Behandlungsbeginn auf und verschwanden meistens, auch unter Fortsetzung der Therapie.

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>				
			Anaphylaktische Reaktion Überempfindlichkeitsreaktion	
<i>Endokrine Erkrankungen</i>				
			Hypothyreose	
<i>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</i>				
	Verminderter Appetit	Hyperglykämie (hauptsächlich bei Diabetes-Patienten berichtet)	Dehydratation Hyponatriämie SIADH (Syndrom der inadäquaten ADH-Sekretion) ⁶	

Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten
<i>Psychiatrische Erkrankungen</i>				
	Schlaflosigkeit Agitiertheit Libido- verminderung Angst Anormaler Orgasmus Anormale Träume	Suizidgedanken ^{5,7} Schlafstörungen Zähneknirschen Verwirrtheit Apathie	Suizidales Verhalten ^{5,7} Manie Halluzinationen Aggression und Wut ⁴	
<i>Erkrankungen des Nervensystems</i>				
Kopfschmerzen Schläfrigkeit	Schwindel Lethargie Tremor Parästhesien	Myoklonus Akathisie ⁷ Nervosität Aufmerksamkeits- störung Geschmacksstörung Dyskinesie Restless Legs-Syndrom Schlechter Schlaf	Serotonin-Syndrom ⁶ Krampfanfälle ¹ Psychomotorische Unruhe ⁶ Extrapyramidale Symptome ⁶	
<i>Augenerkrankungen</i>				
	Unschärfes Sehen	Mydriasis Sehstörungen	Glaukom	
<i>Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths</i>				
	Tinnitus ¹	Vertigo Ohrenschmerzen		
<i>Herzerkrankungen</i>				
	Herzklopfen	Tachykardie Supraventrikuläre Arrhythmien, überwiegend Vorhofflimmern		
<i>Gefäßerkrankungen</i>				
	Blutdruckanstieg ³ Erröten	Synkope ² Hypertonie ^{3,7} Orthostatische Hypotension ² Kalte Extremitäten	Hypertensive Krise ^{3,6}	
<i>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</i>				
	Gähnen	Enggefühl im Rachen Epistaxis	Interstitielle Lungen- erkrankung ¹⁰ Eosinophile Pneumonie ⁶	
<i>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</i>				
Übelkeit Mundtrockenheit	Obstipation Diarrhö Abdominal- schmerzen Erbrechen Dyspepsie Flatulenz	Gastrointestinale Blutungen ⁷ Gastroenteritis Aufstoßen Gastritis Dysphagie	Stomatitis Hämatochezie Mundgeruch 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>				
	Vermehtes Schwitzen Hautausschlag	Nachtschweiß Urtikaria Kontakt-Dermatitis Kalter Schweiß Lichtüberempfindlichkeit der Haut Erhöhte Neigung zu Blutergüssen	Stevens-Johnson- Syndrom ⁶ Angioödem ⁶	Kutane Vaskulitis

Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten
<i>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</i>				
	Muskuloskeletale Schmerzen Muskelkrämpfe	Muskelsteifigkeit Muskelzuckungen	Krampf der Kaumuskulatur	
<i>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</i>				
	Dysurie Pollakisurie	Harnverhalten Harnverzögerung Nykturie Polyurie Verminderter Harnfluss	Anormaler Uringeruch	
<i>Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse</i>				
	Erektile Dysfunktion Ejakulationsstörungen Verzögerte Ejakulation	Gynäkologische Blutungen Menstruationsstörungen Sexuelle Dysfunktion Hodenschmerzen	Menopausale Symptome Galaktorrhoe Hyperprolaktinämie Postpartale Hämorrhagie ⁶	
<i>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</i>				
	Stürze ⁸ Müdigkeit	Brustschmerzen ⁷ Unbehagen Kältegefühl Durst Schüttelfrost Unwohlsein Hitzegefühl Gangstörung		
<i>Untersuchungen</i>				
	Gewichtsabnahme	Gewichtszunahme Kreatininphosphokinase-Anstieg im Blut Erhöhter Kaliumspiegel im Blut	Erhöhter Cholesterinspiegel 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.

⁹ Geschätzte Häufigkeit basierend auf allen klinischen Studiendaten.

¹⁰ Geschätzte Häufigkeit basierend auf placebokontrollierten klinischen Studien.

Beschreibung einzelner bestimmter Nebenwirkungen

Das Absetzen (besonders abruptes Absetzen) von Duloxetin 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, Agitiertheit 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).

Während der 12-wöchigen akuten Phase von drei Duloxetin-Studien bei Patienten mit Schmerzen bei diabetischer Neuropathie, wurden bei mit Duloxetin behandelten Patienten, geringfügige aber statistisch signifikante Erhöhungen der Nüchternblutzuckerwerte beobachtet. Die HbA_{1c}-Werte waren sowohl bei Duloxetin- als auch Placebobehandlung stabil. In den bis zu 52 Wochen dauernden Verlängerungsphasen dieser Studien wurde eine Erhöhung der HbA_{1c}-Werte in beiden Patientengruppen (Duloxetin- und Standardbehandlung) beobachtet, wobei die mittlere Erhöhung bei mit Duloxetin behandelten Patienten um 0,3 % stärker ausgeprägt war. Des Weiteren trat eine geringfügige Erhöhung der Nüchternblutzucker- und Gesamtcholesterinwerte in der Duloxetin-Gruppe auf. Bei Standardbehandlung zeigten diese Werte einen leichten Rückgang.

Die herzfrequenzkorrigierten QT-Intervalle der mit Duloxetin behandelten Patienten unterschieden sich nicht von denen der mit Placebo behandelten Patienten. Es wurden keine klinisch signifikanten Unterschiede zwischen mit Duloxetin und mit Placebo

behandelten Patienten bei den Messintervallen QT, PR, QRS, QTcB beobachtet.

Kinder und Jugendliche

Es wurden insgesamt 509 Kinder und Jugendliche im Alter von 7 bis 17 Jahren mit depressiven Erkrankungen sowie 241 Kinder und Jugendliche im Alter von 7 bis 17 Jahren mit generalisierter Angststörung in klinischen Studien mit Duloxetine behandelt. Im Allgemeinen war das Nebenwirkungsprofil von Duloxetine bei Kindern und Jugendlichen ähnlich dem von Erwachsenen.

Bei insgesamt 467 Kindern und Jugendlichen, die Duloxetine in randomisierten klinischen Studien erhielten, wurde eine Gewichtsabnahme von durchschnittlich 0,1 kg nach 10 Wochen beobachtet, verglichen mit einer Gewichtszunahme von 0,9 kg bei den 353 mit Placebo behandelten Patienten. Während der anschließenden, vier- bis sechsmonatigen Verlängerungsphase normalisierte sich im Durchschnitt das Gewicht der Patienten tendenziell zur erwarteten Perzentile des Ausgangsgewichtes, basierend auf Daten gleichaltriger und gleichgeschlechtlicher Personen.

In bis zu 9 Monaten andauernden Studien wurde bei Kindern und Jugendlichen, die Duloxetine erhielten, insgesamt eine durchschnittliche Verminderung von 1 % zur Perzentile der Körpergröße beobachtet (Rückgang um 2 % bei Kindern von 7 bis 11 Jahren und Zunahme von 0,3 % bei Jugendlichen von 12 bis 17 Jahren) (siehe Abschnitt 4.4).

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 5.400 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 1.000 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 Patienten durchgeführt wird. Die Gabe von Aktivkohle kann helfen, die Resorption zu vermindern. Duloxetine hat ein großes Verteilungsvolumen und eine forcierte Diurese, Hämoperfusion 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. Duloxetine erhöht dosisabhängig die extrazelluläre Konzentration von Serotonin und Noradrenalin in verschiedenen Gehirnarealen von Tieren.

Pharmakodynamische Wirkungen

Duloxetine normalisierte die Schmerzschwelle in verschiedenen präklinischen Modellen für neuropathische und entzündliche Schmerzen und dämpfte das Schmerzverhalten in einem Modell für chronische Schmerzen. Die schmerzhemmende Wirkung von Duloxetine erklärt man sich über eine Verstärkung der absteigenden hemmenden Schmerzbahnen im zentralen Nervensystem.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Depressive Erkrankungen:

Duloxetine wurde in klinischen Studien mit insgesamt 3.158 Patienten (1.285 Patientenjahre Exposition), die die Diagnosekriterien einer Depression nach DSM-IV erfüllten, untersucht. Die Wirksamkeit von Duloxetine in der empfohlenen Dosis von 60 mg einmal täglich wurde in drei von drei randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Akutstudien mit fixer Dosierung mit erwachsenen, ambulanten, depressiven Patienten nachgewiesen. Insgesamt wurde die Wirksamkeit von Duloxetine in Tagesdosen von 60 - 120 mg in fünf von sieben randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Akutstudien mit fixer Dosierung mit erwachsenen, ambulanten, depressiven Patienten nachgewiesen.

Duloxetine zeigte statistisch signifikante Überlegenheit gegenüber Placebo, erhoben anhand der Verbesserung des Gesamtwertes der 17 Punkte umfassenden Hamilton Depression Rating Scale (HAM-D₁₇) (beinhaltet die emotionalen und somatischen Symptome der Depression). Die Ansprech- und die Remissionsraten waren mit Duloxetine im Vergleich mit Placebo ebenfalls statistisch

signifikant höher. Nur ein geringer Teil der Patienten, die in zulassungsrelevanten klinischen Studien eingeschlossen waren, hatte eine schwere Depression (HAM-D-Wert > 25) zu Beginn der Behandlung.

In einer Studie zur Rückfallprävention wurden die Patienten, die auf eine 12-wöchige Akuttherapie mit 60 mg Duloxetine einmal täglich ansprachen, für weitere 6 Monate entweder auf 60 mg Duloxetine einmal täglich oder auf Placebo randomisiert. Bezogen auf das primäre Endziel, die Prävention eines Rückfalls – gemessen als die Zeit bis zum Auftreten des Rückfalls – zeigten 60 mg Duloxetine einmal täglich gegenüber Placebo eine statistisch signifikante Überlegenheit ($p = 0,004$). Die Inzidenz von Rückfällen während der 6-monatigen doppelblinden Follow-up Phase betrug 17 % für die Duloxetine-Gruppe und 29 % für die Placebo-Gruppe.

Während einer 52-wöchigen placebokontrollierten, doppelblinden Behandlung hatten Patienten mit wiederkehrender Major Depression, die mit Duloxetine behandelt wurden, eine signifikant längere symptomfreie Zeit ($p < 0,001$) als Patienten, die auf Placebo randomisiert wurden. Alle Patienten hatten zuvor in einer offenen Behandlung (28 bis 34 Wochen) auf Duloxetine in Dosierungen von 60 bis 120 mg täglich angesprochen. Während der 52-wöchigen placebokontrollierten, doppelblinden Behandlungsphase erfuhr 14,4 % der mit Duloxetine behandelten Patienten und 33,1 % der mit Placebo behandelten Patienten eine Wiederkehr ihrer depressiven Symptome ($p < 0,001$).

Die Wirkung von 60 mg Duloxetine einmal täglich bei depressiven Patienten ≥ 65 Jahren wurde speziell in einer Studie untersucht, die einen statistisch signifikanten Unterschied bei der Reduktion des HAMD₁₇ Wertes von mit Duloxetine behandelten Patienten im Vergleich zu Placebo zeigte. Die Verträglichkeit von 60 mg Duloxetine einmal täglich war bei älteren Patienten und jüngeren Erwachsenen vergleichbar. Es liegen jedoch begrenzt Daten für ältere Patienten, die mit der Maximaldosis (120 mg täglich) behandelt wurden, vor. Deshalb wird bei der Behandlung dieser Patientengruppe mit der Maximaldosis (120 mg täglich) zur Vorsicht geraten.

Generalisierte Angststörung:

Duloxetine zeigte statistisch signifikante Überlegenheit gegenüber Placebo in fünf von fünf Studien. Davon waren vier randomisierte, doppelblinde und placebokontrollierte Akutstudien und eine Studie zur Rückfallprävention an erwachsenen Patienten mit generalisierter Angststörung.

Duloxetine zeigte statistisch signifikante Überlegenheit gegenüber Placebo, gemessen anhand der Verbesserung des Gesamtwertes der Hamilton Anxiety Scale (HAM-A) und des Scores für die funktionelle Gesamtbeeinträchtigung der Sheehan Disability Scale (SDS). Die Ansprech- und die Remissionsraten waren unter Duloxetine im Vergleich zu Placebo ebenfalls höher. Duloxetine zeigte eine mit Venlafaxin vergleichbare Wirksamkeit hinsichtlich der Verbesserung des HAM-A-Gesamtwertes.

In einer Studie zur Rückfallprävention wurden Patienten, die auf eine 6-monatige offene Akuttherapie mit Duloxetine ansprachen, für weitere 6 Monate entweder auf Duloxetine oder auf Placebo randomisiert. Bezogen auf die Prävention eines Rückfalls – gemessen als die Zeit bis zum Auftreten des Rückfalls – zeigten 60 mg bis 120 mg Duloxetine einmal täglich gegenüber Placebo eine statistisch signifikante Überlegenheit ($p < 0,001$). Die Inzidenz von Rückfällen während der 6-monatigen doppelblinden Follow-up Phase betrug 14 % für die Duloxetine-Gruppe und 42 % für die Placebo-Gruppe.

Die Wirksamkeit von 30 - 120 mg Duloxetine (flexible Dosierung) einmal täglich bei älteren Patienten (> 65 Jahre) mit generalisierter Angststörung wurde in einer Studie untersucht, die eine statistisch signifikante Verbesserung des Gesamtwertes der Hamilton Anxiety Scale (HAM-A) bei mit Duloxetine behandelten Patienten im Vergleich zu Placebo zeigte. Die Wirksamkeit und Sicherheit von 30 - 120 mg Duloxetine einmal täglich bei älteren Patienten mit generalisierter Angststörung war vergleichbar dem, was in Studien mit jüngeren Erwachsenen beobachtet wurde. Allerdings sind die Daten für ältere Patienten, die mit der Maximaldosis (120 mg einmal täglich) behandelt wurden, begrenzt. Deshalb sollte die Behandlung älterer Patienten mit der Maximaldosis (120 mg einmal täglich) mit Vorsicht erfolgen.

Behandlung von Schmerzen bei diabetischer Polyneuropathie:

Die Wirksamkeit von Duloxetine bei diabetischen neuropathischen Schmerzen wurde in zwei randomisierten, 12-wöchigen, doppelblinden, placebokontrollierten Studien mit festgelegter Dosierung bei Erwachsenen (22 bis 88 Jahre), bei denen seit mindestens 6 Monaten diabetische neuropathische Schmerzen bestanden, festgestellt. Patienten, die die Diagnosekriterien für eine depressive Erkrankung (Episoden einer Major Depression) aufwiesen, waren von diesen Studien ausgeschlossen. Das primäre Zielkriterium war das wöchentliche Mittel des durchschnittlichen Tagesschmerzes (über 24 Stunden). Dieser wurde täglich auf einer 11-Punkte-Likert-Skala von den Patienten in einem Tagebuch erfasst.

In beiden Studien reduzierte Duloxetine in den Dosierungen von einmal täglich 60 mg oder zweimal täglich 60 mg signifikant die Schmerzen im Vergleich zu Placebo. Die Wirkung trat bei einigen Patienten in der ersten Behandlungswoche ein. Die mittlere Verbesserung zwischen den zwei Duloxetine-Behandlungsarmen war nicht signifikant unterschiedlich. Eine mindestens 30 %ige Schmerzreduktion verzeichneten 65 % der mit Duloxetine behandelten Patienten gegenüber 40 % der mit Placebo behandelten Patienten. Die entsprechenden Zahlen für eine mindestens 50 %ige Schmerzreduktion waren 50 % (Duloxetine-Behandlungsgruppen) beziehungsweise 26 % (Placebogruppen). Die klinischen Ansprechraten (≥ 50 % Schmerzlinderung) wurden entsprechend dem Auftreten von Schläfrigkeit analysiert. Die Ansprechraten von Patienten, bei denen es nicht zu Schläfrigkeit kam, betrugen 47 % bei mit Duloxetine

behandelten Patienten gegenüber 27 % bei mit Placebo behandelten Patienten. Die Ansprechraten von Patienten, bei denen es zu Schläfrigkeit kam, betragen 60 % bei Duloxetinbehandlung gegenüber 30 % bei Placebobehandlung. Bei Patienten, bei denen innerhalb von 60 Behandlungstagen keine Schmerzreduktion von 30 % auftrat, war es unwahrscheinlich, dass dies während der weiteren Behandlung erreicht würde.

In einer offenen, nicht-kontrollierten Langzeitstudie bei Patienten, die auf eine 8-wöchige Akuttherapie mit 60 mg Duloxetin einmal täglich ansprachen, blieb die Schmerzreduktion über weitere 6 Monate erhalten, gemessen anhand der Veränderung des mit dem Schmerzfragebogen „Brief Pain Inventory“ (BPI) erfassten durchschnittlichen Tagesschmerzes (über 24 Stunden).

Kinder und Jugendliche

Duloxetin wurde bei Patienten unter 7 Jahren nicht untersucht.

Es wurden zwei randomisierte, doppelblinde, parallele klinische Studien mit 800 Kindern und Jugendlichen im Alter von 7 bis 17 Jahren mit depressiven Erkrankungen durchgeführt (siehe Abschnitt 4.2). Diese zwei Studien beinhalteten eine 10-wöchige, Placebo und aktiv (Fluoxetin) kontrollierte Akutphase, gefolgt von einer 6-monatigen, aktiv kontrollierten Verlängerungsphase. Weder Duloxetin (30 - 120 mg) noch der aktive Kontrollarm (Fluoxetin 20 - 40 mg) unterschieden sich statistisch von Placebo in Bezug auf die Veränderung vom Ausgangswert zum Endpunkt im CDRS-R (Children's Depression Rating Scale-Revised) Gesamtwert. Im Vergleich zu Fluoxetin war die Studienabbruchrate aufgrund von unerwünschten Ereignissen bei Patienten, die Duloxetin einnahmen, höher, meist aufgrund von Übelkeit. Während der 10-wöchigen akuten Behandlungsperiode wurden suizidale Verhaltensweisen berichtet (Duloxetin 0/333 [0 %], Fluoxetin 2/225 [0,9 %], Placebo 1/220 [0,5 %]). Im Verlauf der gesamten 36-wöchigen, randomisierten Studie lag das Auftreten von suizidalem Verhalten bei 6 von 333 mit Duloxetin behandelten Patienten bzw. bei 3 von 225 mit Fluoxetin behandelten Patienten (dies entspricht 0,039 Ereignissen pro Patient und Jahr für Duloxetin sowie 0,026 Ereignissen pro Patient und Jahr für Fluoxetin). Zusätzlich zeigte ein Patient, der von Placebo auf Duloxetin umgestellt wurde, suizidales Verhalten während der Einnahme von Duloxetin.

Es wurde eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studie mit 272 Kindern und Jugendlichen im Alter von 7 bis 17 Jahren mit generalisierter Angststörung durchgeführt. Die Studie beinhaltete eine 10-wöchige placebokontrollierte Akutphase, gefolgt von einer 18-wöchigen Verlängerungsphase. In dieser Studie wurde ein flexibles Dosierungsschema verwendet, um eine langsame Dosissteigerung von 30 mg einmal täglich auf höhere Dosierungen (maximal 120 mg einmal täglich) zu ermöglichen. Die Behandlung mit Duloxetin zeigte nach zehn Wochen eine statistisch signifikante größere Verbesserung der Symptome der generalisierten Angststörung, gemessen anhand des Schweregrads der PARS-Skala für generalisierte Angststörung (mittlerer Unterschied zwischen Duloxetin

und Placebo von 2,7 Punkten [95 % CI 1,3 - 4,0]). Die Aufrechterhaltung der Wirkung wurde nicht untersucht. Innerhalb der 10-wöchigen akuten Behandlungsphase zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied in der Studienabbruchrate aufgrund von unerwünschten Ereignissen zwischen der Duloxetin- und der Placebogruppe. Zwei Patienten, die nach der Akutphase von Placebo auf Duloxetin umgestellt wurden, zeigten suizidale Verhaltensweisen unter der Einnahme von Duloxetin während der Verlängerungsphase. Für diese Altersgruppe wurde noch keine Schlussfolgerung hinsichtlich des gesamten Nutzen/Risiko-Verhältnisses gezogen (siehe auch Abschnitte 4.2 und 4.8).

Bei pädiatrischen Patienten mit juveniler primärer Fibromyalgie-Syndrom (JPFS) wurde eine einzelne Studie durchgeführt, bei der sich die mit Duloxetin behandelte Gruppe hinsichtlich der gemessenen primären Wirksamkeitsparameter nicht von der Placebo-Gruppe unterschied. Dementsprechend konnte die Wirksamkeit in dieser pädiatrischen Patientenpopulation nicht nachgewiesen werden. In der randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten, parallelen Studie mit Duloxetin wurden 184 Jugendliche mit JPFS im Alter zwischen 13 und 18 Jahren (das Durchschnittsalter betrug 15,53 Jahre) behandelt. Zur Studie gehörte ein 13-wöchiger, doppelblinder Abschnitt, während dem Patienten randomisiert täglich entweder 30 mg Duloxetin, 60 mg Duloxetin oder Placebo erhielten. Für Duloxetin konnte keine Wirksamkeit bezüglich Schmerzreduzierung gezeigt werden, dabei wurde als Primary Outcome Measure die durchschnittliche, über den Schmerzfragebogen „Brief Pain Inventory“ (BPI) ermittelte Punktzahl am Behandlungsendpunkt ermittelt: Die mittlere Abweichung der kleinsten Quadrate vom Ausgangswert der BPI-Durchschnitts-Schmerzpunktzahl lag nach 13 Wochen bei der Placebo-Gruppe bei -0,97 verglichen mit -1,62 bei der Duloxetin-30/60 mg-Gruppe (p=0,052). Die Daten zur Arzneimittelsicherheit waren konsistent mit dem bekannten Sicherheitsprofil von Duloxetin.

Die Europäische Arzneimittel-Agentur 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 depressiven Erkrankungen, Schmerzen bei diabetischer Polyneuropathie und generalisierter Angststörung gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. 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 Duloxetine 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 Signifikanz.

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

Biotransformation: Duloxetine 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 Duloxetine bei Patienten mit geringem CYP2D6-Metabolismus wurde nicht speziell untersucht. Eine begrenzte Anzahl an Daten lässt vermuten, dass der Plasmaspiegel von Duloxetine bei diesen Patienten höher ist.

Elimination: Die Eliminationshalbwertszeit von Duloxetine bewegt sich zwischen 8 und 17 Stunden (im Mittel 12 Stunden). Nach einer intravenösen Dosis lag die Plasma-Clearance von Duloxetine zwischen 22 l/h und 46 l/h (im Mittel 36 l/h). Nach oraler Gabe lag die Plasma-Clearance von Duloxetine 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 geschlechts-spezifischen 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 Abschnitt 4.2 und 4.4).

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.

Leberfunktionseinschränkung: 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 µg/Tag Duloxetine in die Muttermilch über. Stillen hatte keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Duloxetine.

Kinder und Jugendliche: Basierend auf Daten von drei Studien wurde die Pharmakokinetik von Duloxetine bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 7 bis 17 Jahren mit depressiven Erkrankungen, die mit einer oralen Dosis von 20 - 120 mg einmal täglich behandelt wurden, mittels Populationsmodellierungsanalysen charakterisiert. Die anhand des Modells prognostizierten Duloxetine steady-state Plasmakonzentrationen lagen bei pädiatrischen Patienten meist im gleichen Konzentrationsbereich, der auch bei erwachsenen Patienten beobachtet wurde.

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; 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 (45 mg/kg/Tag) 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 Östruszyklus, 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 pränatalen/

postnatalen Toxizitätsstudie an Ratten induzierte Duloxetin 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 Duloxetin 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-Aluminiumsalz (E 132)
Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E 172)

Drucktinte:
Schellack
Kaliumhydroxid
Eisen(II,III)-oxid (E 172)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30°C lagern.
In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.
Die Blisterpackung im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC/PVDC//Al Blisterpackungen
Packungsgrößen: 28, 42, 56, 84 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. ZULASSUNGSNUMMER

2203720.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

30.04.2020

10. STAND DER INFORMATION

Februar 2021

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig