

ANHANG I
ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM 30 mg magensaftresistente Hartkapseln

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Hartkapsel enthält 30 mg Duloxetin (als Hydrochlorid).

Sonstige Bestandteile: Sucrose 8,6 mg

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Magensaftresistente Hartkapsel.

Undurchsichtig weißes Kapselunterteil mit dem Aufdruck '30 mg' und ein undurchsichtig blaues Kapseloberteil mit dem Aufdruck '9543'.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Zur Behandlung von Schmerzen bei diabetischer Polyneuropathie bei Erwachsenen.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Zum Einnehmen.

Erwachsene

Die Startdosis sowie die empfohlene Erhaltungsdosis beträgt 60 mg einmal täglich, unabhängig von den Mahlzeiten. In klinischen Studien wurde die Unbedenklichkeit 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 Duloxetin 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 Duloxetin-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).

Ältere Patienten

Für ältere Patienten wird keine Dosisanpassung allein wegen ihres Alters empfohlen. Die Behandlung von älteren Patienten sollte jedoch mit Vorsicht erfolgen (siehe Abschnitt 5.2).

Kinder und Jugendliche

Es gibt keine Erfahrungen bei Kindern und Jugendlichen (siehe Abschnitt 4.4)

Leberfunktionseinschränkung

DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM darf nicht bei Patienten mit einer Lebererkrankung, die zu einer Leberfunktionseinschränkung führt, eingesetzt werden (siehe Abschnitt 4.3 und 5.2).

Niereninsuffizienz

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

Absetzen der Behandlung

Abruptes Absetzen muss vermieden werden. Soll die Behandlung mit DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM 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.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den arzneilich wirksamen Bestandteil oder einen der sonstigen Bestandteile.

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

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

DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM darf nicht in Kombination mit Fluvoxamin, Ciprofloxacin oder Enoxacin (d. h. starken CYP1A2-Inhibitoren) angewendet werden, da die Kombination zu einem erhöhten Plasmaspiegel von Duloxetin führt (siehe Abschnitt 4.5).

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

Der Beginn einer Behandlung mit DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM 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 BOEHRINGER INGELHEIM 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 Duloxetin-Einnahme berichtet. Deshalb ist bei der Verschreibung von DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM für Patienten mit erhöhtem Augeninnendruck oder Patienten mit einem Risiko für ein akutes Engwinkelglaukom Vorsicht geboten.

Blutdruck und Herzfrequenz

Bei einigen Patienten stand Duloxetin in Zusammenhang mit Blutdruckanstiegen und klinisch signifikantem Bluthochdruck. Das könnte auf den noradrenergen Effekt von Duloxetin zurückzuführen sein. Fälle von hypertensiven Krisen wurden im Zusammenhang mit Duloxetin 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. Duloxetin 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 Duloxetin beeinträchtigen könnten, ist Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 4.5). Bei Patienten mit anhaltendem Blutdruckanstieg während der Duloxetin-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 Duloxetin nicht begonnen werden (siehe Abschnitt 4.3).

Nierenfunktionseinschränkung

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

Gleichzeitige Anwendung mit Antidepressiva

Bei der Anwendung von DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM in Kombination mit Antidepressiva ist Vorsicht geboten. Insbesondere wird die Kombination von Duloxetin mit selektiven, reversiblen MAO-Hemmern nicht empfohlen.

Johanniskraut

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

Suizid/Suizidgedanken oder klinische Verschlechterung

Obwohl DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM nicht zur Behandlung der Depression zugelassen ist, 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 DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM 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 DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM empfohlen (siehe Abschnitt 4.2).

Anwendung bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren

Es wurden keine klinischen Studien mit Duloxetin bei Patienten unter 18 Jahren durchgeführt. DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM 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 der 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 Wachstum, körperlicher Entwicklung sowie der Entwicklung von Kognition und Verhalten.

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) wurden Blutungen wie Ekchymosen, Purpura und gastrointestinale Blutungen berichtet. Vorsicht ist geboten bei Patienten, die Antikoagulantien und/oder Arzneimittel erhalten, die bekanntermaßen die Thrombozytenfunktion beeinflussen und bei Patienten mit bekannter Blutungsneigung.

Hyponatriämie

Selten und überwiegend bei älteren Patienten wurden Hyponatriämien bei der Anwendung von DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM berichtet. 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. Hyponatriämie kann Folge des Syndroms der inadäquaten ADH Sekretion (engl. Syndrome of **I**nappropriate **A**nti-**D**iuretic **H**ormone Secretion – SIADH) sein.

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

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.

Arzneimittel, die Duloxetin enthalten

Duloxetin wird unter verschiedenen Handelsnamen in verschiedenen Indikationen (Behandlung von Schmerzen bei diabetischer Polyneuropathie, Depression sowie Belastungsharninkontinenz) angewendet. Die gleichzeitige Anwendung von mehr als einem dieser Produkte ist zu vermeiden.

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 Patienten, die eine Leberschädigung haben oder die andere Arzneimittel einnehmen, die zu Leberschädigung führen können.

Sucrose

DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM magensaftresistente Hartkapseln enthalten Sucrose. Patienten 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

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

Monoaminoxidase-Hemmer (MAO-Hemmer): Wegen des Risikos eines Serotonin-Syndroms darf DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM nicht in Kombination mit nichtselektiven, irreversiblen Monoaminoxidase-Hemmern (MAO-Hemmern) oder innerhalb der ersten 14 Tage nach Beendigung der Behandlung mit einem MAO-Hemmer eingenommen werden. Aufgrund der Halbwertszeit von Duloxetin müssen mindestens 5 Tage nach Beendigung der DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM Einnahme vergehen, bevor mit der Einnahme eines MAO-Hemmers begonnen wird (siehe Abschnitt 4.3).

Für selektive, reversible MAO-Hemmer, wie Moclobemid, ist das Risiko eines Serotonin-Syndroms geringer. Dennoch wird die Kombination von DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM mit einem selektiven, reversiblen MAO-Hemmer nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

Serotonin-Syndrom: In seltenen Fällen wurde ein Serotonin-Syndrom bei Patienten berichtet, die gleichzeitig SSRIs mit serotonergen Arzneimitteln eingenommen haben. Vorsicht ist geboten, wenn DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM gleichzeitig mit serotonergen Antidepressiva (wie SSRIs), trizyklischen Antidepressiva (wie Clomipramin oder Amitriptylin), Johanniskraut (*Hypericum perforatum*), Venlafaxin oder Triptanen, Tramadol, Pethidin und Tryptophan eingenommen wird.

Wirkungen von Duloxetin auf andere Arzneimittel

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

Über CYP2D6 metabolisierte Arzneimittel: Duloxetin ist ein moderater Inhibitor von CYP2D6. Bei Verabreichung von Duloxetin in einer Dosierung von zweimal täglich 60 mg und einer Einzeldosis Desipramin, einem CYP2D6 Substrat, erhöhte sich die AUC von Desipramin um das 3fache. Die gleichzeitige Anwendung von Duloxetin (40 mg zweimal täglich) erhöhte die steady-state AUC von Tolterodin (2 mg zweimal täglich) um 71 %, beeinflusste aber die Pharmakokinetik seines aktiven 5-Hydroxy-Metaboliten nicht. Es wird keine Dosisanpassung empfohlen. Vorsicht ist geboten, wenn Duloxetin zusammen mit Arzneimitteln angewendet wird, die vorwiegend über CYP2D6 metabolisiert werden, (z. B.: Risperidon und 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 Duloxetin die katalytische Aktivität von CYP3A nicht induziert. Spezifische *in vivo* Arzneimittelwechselwirkungsstudien wurden nicht durchgeführt.

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

Wirkungen von anderen Arzneimitteln auf Duloxetin

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

CYP1A2 Inhibitoren: Da CYP1A2 am Metabolismus von Duloxetin beteiligt ist, ist es wahrscheinlich, dass eine gleichzeitige Anwendung von DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM mit starken CYP1A2 Inhibitoren zu einer höheren Konzentration von Duloxetin führen kann. Fluvoxamin (100 mg einmal täglich), ein potenter Inhibitor von CYP1A2, senkte die Plasma-Clearance von Duloxetin um 77 % und erhöhte die AUC₀₋₁ um das 6fache. Deshalb darf DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM nicht gleichzeitig mit einem potenten Inhibitor von CYP1A2, wie Fluvoxamin, angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3).

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

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine Daten zur Anwendung von Duloxetin bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben Reproduktionstoxizität bei einer systemischen Exposition (AUC) von Duloxetin, die unterhalb der maximalen klinischen Exposition lag, gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Das potentielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt. Wie bei anderen serotonergen Arzneimitteln können Entzugssymptome bei Neugeborenen auftreten, wenn die Mutter kurz vor dem Entbindungstermin Duloxetin eingenommen hat. DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM 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 Duloxetin nur in sehr geringer Menge in die Muttermilch über.

Die von einem Säugling pro kg Körpergewicht aufgenommene Menge, liegt bei etwa 0,14 % der von der Mutter eingenommenen Dosis (siehe Abschnitt 5.2). Da keine Information über die Verträglichkeit von Duloxetin bei Säuglingen und Kindern vorliegt wird die Anwendung von DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM 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 BOEHRINGER INGELHEIM 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 gefährlichen Maschinen vermeiden sollen.

4.8 Nebenwirkungen

Tabelle 1 beinhaltet Nebenwirkungen aus Spontanberichten sowie aus placebokontrollierten klinischen Studien (insgesamt 6828 Patienten, von denen 4199 Patienten Duloxetin und 2629 Placebo erhielten).

Die am häufigsten beobachteten Nebenwirkungen bei Patienten, deren Schmerzen bei diabetischer Polyneuropathie mit DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM behandelt wurden, waren: Übelkeit, Kopfschmerzen, Mundtrockenheit, Schläfrigkeit und Schwindel.

Tabelle 1: Nebenwirkungen

Häufigkeitseinteilung: Sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), sehr selten ($< 1/10.000$), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Häufigkeit nicht bekannt
<i>Untersuchungen</i>					
	Gewichtsabnahme	Gewichtszunahme Kreatinphosphokinase-Anstieg	Erhöhter Cholesterinspiegel		
<i>Herzerkrankungen</i>					
	Herzklopfen	Tachykardie Supraventrikuläre Arrhythmien, überwiegend Vorhofflimmern			
<i>Erkrankungen des Nervensystems</i>					
Kopfschmerzen (14,3%) Schläfrigkeit (10,7%) Schwindel (10,2%)	Tremor Paraesthesien	Myoklonus Nervosität Aufmerksamkeitsstörung Lethargie Geschmacksstörung Dyskinesie Restless Legs-Syndrom Schlechter Schlaf	Krampfanfälle ¹		Serotonin-Syndrom Extrapyramidale Symptome Akathisie Psychomotorische Unruhe

Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Häufigkeit nicht bekannt
<i>Augenerkrankungen</i>					
	Unscharfes Sehen	Mydriasis Sehstörungen	Glaukom		
<i>Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths</i>					
	Tinnitus ¹	Vertigo Ohrenschmerzen			
<i>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</i>					
	Gähnen	Engegefühl im Rachen Epistaxis			
<i>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</i>					
Übelkeit (24,3%) Mundtrockenheit (12,8%)	Obstipation Diarrhoe Erbrechen Dyspepsie Flatulenz	Gastroenteritis Aufstoßen Gastritis	Stomatitis Mundgeruch Hämatochezie		Gastrointestinale Blutungen
<i>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</i>					
		Harnverhalten Dysurie Harnverzögerung Nykturie Polyurie Verminderter Harnfluss	Abnormaler Uringeruch		
<i>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</i>					
	Vermehrtes Schwitzen Hautausschlag	Nachtschweiß Urtikaria Kontakt-Dermatitis Kälter Schweiß Lichtüberempfindlichkeit der Haut Erhöhte Neigung zu Blutergüssen			Angioödem Stevens-Johnson Syndrom
<i>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</i>					
	Muskuloskeletale Schmerzen Muskelsteifigkeit Muskelkrämpfe	Muskelzuckungen	Krampf der Kaumuskulatur		

Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Häufigkeit nicht bekannt
<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)
<i>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</i>					
		Laryngitis			
<i>Gefäßerkrankungen</i>					
	Erröten	Blutdruckanstieg Kälte Extremitäten Orthostatische Hypotension ² Synkope ²			Hypertonie Hypertensive Krise
<i>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</i>					
	Müdigkeit Abdominalschmerzen	Unbehagen Kältegefühl Durst Schüttelfrost Unwohlsein Hitzegefühl Gangstörung			Brustschmerzen
<i>Erkrankungen des Immunsystems</i>					
			Überempfindlichkeitsreaktion Anaphylaktische Reaktion		
<i>Leber- und Gallenerkrankungen</i>					
		Erhöhte Leberenzymwerte (ALT, AST, alkalische Phosphatase) Hepatitis ³ Akute Leberschädigung			Ikterus Leberinsuffizienz
<i>Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse</i>					
	Erektile Dysfunktion	Ejakulationsstörungen Verzögerte Ejakulation Sexuelle Dysfunktion Gynäkologische Blutungen	Menopausale Symptome		

Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Häufigkeit nicht bekannt
<i>Psychiatrische Erkrankungen</i>					
	Schlaflosigkeit Agitiertheit Libido- verminderung Angst Abnormaler Orgasmus Abnormale Träume	Schlafstörungen Zähneknirschen Verwirrtheit Apathie	Manie Halluzinationen Aggression und Wut ⁴		Suizidgedanken ⁵ Suizidales Verhalten ⁵

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 und 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).

Das Absetzen (besonders abruptes Absetzen) von Duloxetin führt häufig zu Absetzphänomenen. Schwindel, sensorische Beeinträchtigungen (Parästhesien), Schlafstörungen (einschließlich Schlaflosigkeit und intensives Träumen), Agitation oder Angstlichkeit, Übelkeit und/oder Erbrechen, Tremor, Kopfschmerzen, Reizbarkeit, Diarrhoe, 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 in 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.

In bis zu 13-wöchigen klinischen Studien zur Behandlung von Schmerzen bei diabetischer Polyneuropathie wurden von 528 mit Duloxetin und 205 mit Placebo behandelten Patienten Elektrokardiogramme aufgezeichnet. 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.

4.9 Überdosierung

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

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

Duloxetin ist ein kombinierter Serotonin (5-HT) und Noradrenalin (NA) Wiederaufnahmehemmer. Es zeigt eine geringe Wiederaufnahmehemmung von Dopamin ohne signifikante Affinität für histaminerge, dopaminerge, cholinerge und adrenerge Rezeptoren. Duloxetin erhöht dosisabhängig die extrazelluläre Konzentration von Serotonin und Noradrenalin in verschiedenen Gehirnarealen von Tieren.

Duloxetin 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 Duloxetin erklärt man sich über eine Verstärkung der absteigenden hemmenden Schmerzbahnen im zentralen Nervensystem.

Die Wirksamkeit von Duloxetin 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 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 Duloxetin 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 Duloxetin-Behandlungsarmen war nicht signifikant unterschiedlich. Eine mindestens 30%ige Schmerzreduktion verzeichneten 65% der mit Duloxetin behandelten Patienten gegenüber 40% der mit Placebo behandelten Patienten. Die entsprechenden Zahlen für eine mindestens 50%ige Schmerzreduktion waren 50% (Duloxetin-Behandlungsgruppen) beziehungsweise 26% (Placebogruppen). Die klinischen Ansprechraten ($\geq 50\%$ Schmerzlinderung) wurden entsprechend dem Auftreten von Schläfrigkeit analysiert. Die Ansprechraten von Patienten, bei denen es nicht zu Schläfrigkeit kam, betrugen 47% bei mit Duloxetin behandelten Patienten gegenüber 27% bei mit Placebo behandelten Patienten. Die Ansprechraten von Patienten, bei denen es zu Schläfrigkeit kam, betrugen 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 wurde.

In einer offenen, nicht-kontrollierten Langzeitstudie bei Patienten, die auf eine 8-wöchige Akuttherapie mit DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM 60 mg 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).

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

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.

Die Eliminationshalbwertszeit 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:

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

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

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

Leberfunktionseinschränkung: Mittelschwere Erkrankungen der Leber (Child Pugh Class B) beeinflussten die Pharmakokinetik von Duloxetin. Verglichen mit gesunden Probanden war bei Patienten mit mittelschwerer Lebererkrankung die Plasma-Clearance von Duloxetin 79 % niedriger,

die terminale Halbwertszeit 2,3-mal länger und die AUC 3,7-mal größer. Die Pharmakokinetik von Duloxetin und seinen Metaboliten bei Patienten mit leichter oder schwerer Leberinsuffizienz wurde nicht untersucht.

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

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Duloxetin zeigte in Standard-Testreihen keine genotoxische Wirkung und bei Ratten keine Karzinogenität. In einer Karzinogenitätsstudie an Ratten wurden in der Leber mehrkernige Zellen bei Abwesenheit anderer histopathologischer Veränderungen beobachtet. Der zugrunde liegende Mechanismus und die klinische Relevanz sind unbekannt. Bei weiblichen Mäusen, die über 2 Jahre eine Hochdosistherapie von Duloxetin (144 mg/kg/d) erhielten, traten vermehrt hepatozelluläre Adenome und Karzinome auf; es wird angenommen, dass diese sekundär als Folge einer Leberenzyminduktion entstanden sind. Die klinische Relevanz dieser Daten aus Untersuchungen an Mäusen für den Menschen ist unbekannt. Weibliche Ratten, die Duloxetin (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 rate sowie der Überlebensrate der Nachkommen und eine Wachstumsretardierung der Nachkommen. In einer Embryotoxizitätsstudie an Kaninchen wurde bei systemischer Exposition unterhalb der maximalen klinischen Exposition eine höhere Inzidenz von kardiovaskulären und skeletalen Missbildungen beobachtet. In anderen Studien mit höheren Dosen eines anderen Salzes von Duloxetin 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).

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Kapselinhalt:

Hypromellose

Hypromelloseacetatsuccinat

Sucrose

Zucker-Stärke-Pellets

Talkum

Titandioxid (E 171)

Triethylcitrat

Kapselhülle:

30 mg:

Gelatine

Natriumdodecylsulfat

Titandioxid (E 171)

Indigocarmin (E 132)

essbare Drucktinte grün

Essbare Drucktinte grün enthält:

synthetisches Eisen(II,III)-oxid (E 172)

synthetisches Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E 172)
Propylenglycol
Schellack.

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

In der Originalverpackung aufbewahren um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen. Nicht über 30 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Polyvinylchlorid (PVC), Polyethylen (PE) und Polychlortrifluorethylen (PCTFE) – Blisterpackung mit Aluminiumfolie verschlossen.

DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM 30 mg ist in Packungen mit 7, 28 und 98 Hartkapseln erhältlich.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Boehringer Ingelheim International GmbH, Binger Str. 173 D-55216 Ingelheim am Rhein, Deutschland.

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/08/471/003-005

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

8. Oktober 2008

10. STAND DER INFORMATION

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM 60 mg magensaftresistente Hartkapseln

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Hartkapsel enthält 60 mg Duloxetin (als Hydrochlorid).

Sonstige Bestandteile: Sucrose 17,2 mg

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Magensaftresistente Hartkapsel.

Undurchsichtig grünes Kapselunterteil mit dem Aufdruck '60 mg' und ein undurchsichtig blaues Kapseloberteil mit dem Aufdruck '9542'.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Zur Behandlung von Schmerzen bei diabetischer Polyneuropathie bei Erwachsenen.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Zum Einnehmen.

Erwachsene

Die Startdosis sowie die empfohlene Erhaltungsdosis beträgt 60 mg einmal täglich, unabhängig von den Mahlzeiten. In klinischen Studien wurde die Unbedenklichkeit 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 Duloxetin 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 Duloxetin-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).

Ältere Patienten

Für ältere Patienten wird keine Dosisanpassung allein wegen ihres Alters empfohlen. Die Behandlung von älteren Patienten sollte jedoch mit Vorsicht erfolgen (siehe Abschnitt 5.2).

Kinder und Jugendliche

Es gibt keine Erfahrungen bei Kindern und Jugendlichen (siehe Abschnitt 4.4)

Leberfunktionseinschränkung

DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM darf nicht bei Patienten mit einer Lebererkrankung, die zu einer Leberfunktionseinschränkung führt, eingesetzt werden (siehe Abschnitt 4.3 und 5.2).

Niereninsuffizienz

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

Absetzen der Behandlung

Abruptes Absetzen muss vermieden werden. Soll die Behandlung mit DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM 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.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den arzneilich wirksamen Bestandteil oder einen der sonstigen Bestandteile.

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

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

DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM darf nicht in Kombination mit Fluvoxamin, Ciprofloxacin oder Enoxacin (d. h. starken CYP1A2-Inhibitoren) angewendet werden, da die Kombination zu einem erhöhten Plasmaspiegel von Duloxetin führt (siehe Abschnitt 4.5).

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

Der Beginn einer Behandlung mit DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM 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 BOEHRINGER INGELHEIM 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 Duloxetin-Einnahme berichtet. Deshalb ist bei der Verschreibung von DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM für Patienten mit erhöhtem Augeninnendruck oder Patienten mit einem Risiko für ein akutes Engwinkelglaukom Vorsicht geboten.

Blutdruck und Herzfrequenz

Bei einigen Patienten stand Duloxetin in Zusammenhang mit Blutdruckanstiegen und klinisch signifikantem Bluthochdruck. Das könnte auf den noradrenergen Effekt von Duloxetin zurückzuführen sein. Fälle von hypertensiven Krisen wurden im Zusammenhang mit Duloxetin 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. Duloxetin 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 Duloxetin beeinträchtigen könnten, ist Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 4.5). Bei Patienten mit anhaltendem Blutdruckanstieg während der Duloxetin-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 Duloxetin nicht begonnen werden (siehe Abschnitt 4.3).

Nierenfunktionseinschränkung

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

Gleichzeitige Anwendung mit Antidepressiva

Bei der Anwendung von DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM in Kombination mit Antidepressiva ist Vorsicht geboten. Insbesondere wird die Kombination von Duloxetin mit selektiven, reversiblen MAO-Hemmern nicht empfohlen.

Johanniskraut

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

Suizid/Suizidgedanken oder klinische Verschlechterung

Obwohl DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM nicht zur Behandlung der Depression zugelassen ist, 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 DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM 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 DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM empfohlen (siehe Abschnitt 4.2).

Anwendung bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren

Es wurden keine klinischen Studien mit Duloxetin bei Patienten unter 18 Jahren durchgeführt. DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM 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 der 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 Wachstum, körperlicher Entwicklung sowie der Entwicklung von Kognition und Verhalten.

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) wurden Blutungen wie Ekchymosen, Purpura und gastrointestinale Blutungen berichtet. Vorsicht ist geboten bei Patienten, die Antikoagulantien und/oder Arzneimittel erhalten, die bekanntermaßen die Thrombozytenfunktion beeinflussen und bei Patienten mit bekannter Blutungsneigung.

Hyponatriämie

Selten und überwiegend bei älteren Patienten wurden Hyponatriämien bei der Anwendung von DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM berichtet. 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. Hyponatriämie kann Folge des Syndroms der inadäquaten ADH Sekretion (engl. Syndrome of **I**nappropriate **A**nti-**D**iuretic **H**ormone Secretion – SIADH) sein.

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

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.

Arzneimittel, die Duloxetin enthalten

Duloxetin wird unter verschiedenen Handelsnamen in verschiedenen Indikationen (Behandlung von Schmerzen bei diabetischer Polyneuropathie, Depression sowie Belastungsharninkontinenz) angewendet. Die gleichzeitige Anwendung von mehr als einem dieser Produkte ist zu vermeiden.

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 Patienten, die eine Leberschädigung haben oder die andere Arzneimittel einnehmen, die zu Leberschädigung führen können.

Sucrose

DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM magensaftresistente Hartkapseln enthalten Sucrose. Patienten 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

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

Monoaminoxidase-Hemmer (MAO-Hemmer): Wegen des Risikos eines Serotonin-Syndroms darf DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM nicht in Kombination mit nichtselektiven, irreversiblen Monoaminoxidase-Hemmern (MAO-Hemmern) oder innerhalb der ersten 14 Tage nach Beendigung der Behandlung mit einem MAO-Hemmer eingenommen werden. Aufgrund der Halbwertszeit von Duloxetin müssen mindestens 5 Tage nach Beendigung der DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM Einnahme vergehen, bevor mit der Einnahme eines MAO-Hemmers begonnen wird (siehe Abschnitt 4.3).

Für selektive, reversible MAO-Hemmer, wie Moclobemid, ist das Risiko eines Serotonin-Syndroms geringer. Dennoch wird die Kombination von DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM mit einem selektiven, reversiblen MAO-Hemmer nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

Serotonin-Syndrom: In seltenen Fällen wurde ein Serotonin-Syndrom bei Patienten berichtet, die gleichzeitig SSRIs mit serotonergen Arzneimitteln eingenommen haben. Vorsicht ist geboten, wenn DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM gleichzeitig mit serotonergen Antidepressiva (wie SSRIs), trizyklischen Antidepressiva (wie Clomipramin oder Amitriptylin), Johanniskraut (*Hypericum perforatum*), Venlafaxin oder Triptanen, Tramadol, Pethidin und Tryptophan eingenommen wird.

Wirkungen von Duloxetin auf andere Arzneimittel

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

Über CYP2D6 metabolisierte Arzneimittel: Duloxetin ist ein moderater Inhibitor von CYP2D6. Bei Verabreichung von Duloxetin in einer Dosierung von zweimal täglich 60 mg und einer Einzeldosis Desipramin, einem CYP2D6 Substrat, erhöhte sich die AUC von Desipramin um das 3fache. Die gleichzeitige Anwendung von Duloxetin (40 mg zweimal täglich) erhöhte die steady-state AUC von Tolterodin (2 mg zweimal täglich) um 71 %, beeinflusste aber die Pharmakokinetik seines aktiven 5-Hydroxy-Metaboliten nicht. Es wird keine Dosisanpassung empfohlen. Vorsicht ist geboten, wenn Duloxetin zusammen mit Arzneimitteln angewendet wird, die vorwiegend über CYP2D6 metabolisiert werden, (z. B.: Risperidon und 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 Duloxetin die katalytische Aktivität von CYP3A nicht induziert. Spezifische *in vivo* Arzneimittelwechselwirkungsstudien wurden nicht durchgeführt.

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

Wirkungen von anderen Arzneimitteln auf Duloxetin

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

CYP1A2 Inhibitoren: Da CYP1A2 am Metabolismus von Duloxetin beteiligt ist, ist es wahrscheinlich, dass eine gleichzeitige Anwendung von DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM mit starken CYP1A2 Inhibitoren zu einer höheren Konzentration von Duloxetin führen kann. Fluvoxamin (100 mg einmal täglich), ein potenter Inhibitor von CYP1A2, senkte die Plasma-Clearance von Duloxetin um 77 % und erhöhte die AUC₀₋₁ um das 6fache. Deshalb darf DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM nicht gleichzeitig mit einem potenten Inhibitor von CYP1A2, wie Fluvoxamin, angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3).

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

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

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

Das potentielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt. Wie bei anderen serotonergen Arzneimitteln können Entzugssymptome bei Neugeborenen auftreten, wenn die Mutter kurz vor dem Entbindungstermin Duloxetin eingenommen hat. DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM 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 Duloxetin nur in sehr geringer Menge in die Muttermilch über. Die von einem Säugling pro kg Körpergewicht aufgenommene Menge, liegt bei etwa 0,14 % der von der Mutter eingenommenen Dosis (siehe Abschnitt 5.2). Da keine Information über die Verträglichkeit von Duloxetin bei Säuglingen und Kindern vorliegt wird die Anwendung von DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM 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 BOEHRINGER INGELHEIM 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 gefährlichen Maschinen vermeiden sollen.

4.8 Nebenwirkungen

Tabelle 1 beinhaltet Nebenwirkungen aus Spontanberichten sowie aus placebokontrollierten klinischen Studien (insgesamt 6828 Patienten, von denen 4199 Patienten Duloxetin und 2629 Placebo erhielten).

Die am häufigsten beobachteten Nebenwirkungen bei Patienten, deren Schmerzen bei diabetischer Polyneuropathie mit DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM behandelt wurden, waren: Übelkeit, Kopfschmerzen, Mundtrockenheit, Schläfrigkeit und Schwindel.

Tabelle 1: Nebenwirkungen

Häufigkeitseinteilung: Sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), sehr selten ($< 1/10.000$), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Häufigkeit nicht bekannt
<i>Untersuchungen</i>					
	Gewichtsabnahme	Gewichtszunahme Kreatinphosphokinase-Anstieg	Erhöhter Cholesterinspiegel		
<i>Herzerkrankungen</i>					
	Herzklopfen	Tachykardie Supraventrikuläre Arrhythmien, überwiegend Vorhofflimmern			
<i>Erkrankungen des Nervensystems</i>					
Kopfschmerzen (14,3%) Schläfrigkeit (10,7%) Schwindel (10,2%)	Tremor Paraesthesien	Myoklonus Nervosität Aufmerksamkeitsstörung Lethargie Geschmacksstörung Dyskinesie Restless Legs-Syndrom Schlechter Schlaf	Krampfanfälle ¹		Serotonin-Syndrom Extrapyramidale Symptome Akathisie Psychomotorische Unruhe

Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Häufigkeit nicht bekannt
<i>Augenerkrankungen</i>					
	Unscharfes Sehen	Mydriasis Sehstörungen	Glaukom		
<i>Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths</i>					
	Tinnitus ¹	Vertigo Ohrenschmerzen			
<i>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</i>					
	Gähnen	Engegefühl im Rachen Epistaxis			
<i>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</i>					
Übelkeit (24,3%) Mundtrockenheit (12,8%)	Obstipation Diarrhoe Erbrechen Dyspepsie Flatulenz	Gastroenteritis Aufstoßen Gastritis	Stomatitis Mundgeruch Hämatochezie		Gastrointestinale Blutungen
<i>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</i>					
		Harnverhalten Dysurie Harnverzögerung Nykturie Polyurie Verminderter Harnfluss	Abnormaler Uringeruch		
<i>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</i>					
	Vermehrtes Schwitzen Hautausschlag	Nachtschweiß Urtikaria Kontakt-Dermatitis Kälter Schweiß Lichtüberempfindlichkeit der Haut Erhöhte Neigung zu Blutergüssen			Angioödem Stevens-Johnson Syndrom
<i>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</i>					
	Muskuloskeletale Schmerzen Muskelsteifigkeit Muskelkrämpfe	Muskelzuckungen	Krampf der Kaumuskulatur		

Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Häufigkeit nicht bekannt
<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)
<i>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</i>					
		Laryngitis			
<i>Gefäßerkrankungen</i>					
	Erröten	Blutdruckanstieg Kälte Extremitäten Orthostatische Hypotension ² Synkope ²			Hypertonie Hypertensive Krise
<i>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</i>					
	Müdigkeit Abdominalschmerzen	Unbehagen Kältegefühl Durst Schüttelfrost Unwohlsein Hitzegefühl Gangstörung			Brustschmerzen
<i>Erkrankungen des Immunsystems</i>					
			Überempfindlichkeitsreaktion Anaphylaktische Reaktion		
<i>Leber- und Gallenerkrankungen</i>					
		Erhöhte Leberenzymwerte (ALT, AST, alkalische Phosphatase) Hepatitis ³ Akute Leberschädigung			Ikterus Lebersuffizienz
<i>Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse</i>					
	Erektile Dysfunktion	Ejakulationsstörungen Verzögerte Ejakulation Sexuelle Dysfunktion Gynäkologische Blutungen	Menopausale Symptome		

Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Häufigkeit nicht bekannt
<i>Psychiatrische Erkrankungen</i>					
	Schlaflosigkeit Agitiertheit Libido- verminderung Angst Abnormaler Orgasmus Abnormale Träume	Schlafstörungen Zähneknirschen Verwirrtheit Apathie	Manie Halluzinationen Aggression und Wut ⁴		Suizidgedanken ⁵ Suizidales Verhalten ⁵

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 und 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).

Das Absetzen (besonders abruptes Absetzen) von Duloxetin führt häufig zu Absetzphänomenen. Schwindel, sensorische Beeinträchtigungen (Parästhesien), Schlafstörungen (einschließlich Schlaflosigkeit und intensives Träumen), Agitation oder Angstlichkeit, Übelkeit und/oder Erbrechen, Tremor, Kopfschmerzen, Reizbarkeit, Diarrhoe, 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 in 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.

In bis zu 13-wöchigen klinischen Studien zur Behandlung von Schmerzen bei diabetischer Polyneuropathie wurden von 528 mit Duloxetin und 205 mit Placebo behandelten Patienten Elektrokardiogramme aufgezeichnet. 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.

4.9 Überdosierung

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

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

Duloxetin ist ein kombinierter Serotonin (5-HT) und Noradrenalin (NA) Wiederaufnahmehemmer. Es zeigt eine geringe Wiederaufnahmehemmung von Dopamin ohne signifikante Affinität für histaminerge, dopaminerge, cholinerge und adrenerge Rezeptoren. Duloxetin erhöht dosisabhängig die extrazelluläre Konzentration von Serotonin und Noradrenalin in verschiedenen Gehirnarealen von Tieren.

Duloxetin 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 Duloxetin erklärt man sich über eine Verstärkung der absteigenden hemmenden Schmerzbahnen im zentralen Nervensystem.

Die Wirksamkeit von Duloxetin 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 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 Duloxetin 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 Duloxetin-Behandlungsarmen war nicht signifikant unterschiedlich. Eine mindestens 30%ige Schmerzreduktion verzeichneten 65% der mit Duloxetin behandelten Patienten gegenüber 40% der mit Placebo behandelten Patienten. Die entsprechenden Zahlen für eine mindestens 50%ige Schmerzreduktion waren 50% (Duloxetin-Behandlungsgruppen) beziehungsweise 26% (Placebogruppen). Die klinischen Ansprechraten ($\geq 50\%$ Schmerzlinderung) wurden entsprechend dem Auftreten von Schläfrigkeit analysiert. Die Ansprechraten von Patienten, bei denen es nicht zu Schläfrigkeit kam, betrugen 47% bei mit Duloxetin behandelten Patienten gegenüber 27% bei mit Placebo behandelten Patienten. Die Ansprechraten von Patienten, bei denen es zu Schläfrigkeit kam, betrugen 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 wurde.

In einer offenen, nicht-kontrollierten Langzeitstudie bei Patienten, die auf eine 8-wöchige Akuttherapie mit DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM 60 mg 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).

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

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.

Die Eliminationshalbwertszeit 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:

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

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

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

Leberfunktionseinschränkung: Mittelschwere Erkrankungen der Leber (Child Pugh Class B) beeinflussten die Pharmakokinetik von Duloxetin. Verglichen mit gesunden Probanden war bei Patienten mit mittelschwerer Lebererkrankung die Plasma-Clearance von Duloxetin 79 % niedriger,

die terminale Halbwertszeit 2,3-mal länger und die AUC 3,7-mal größer. Die Pharmakokinetik von Duloxetin und seinen Metaboliten bei Patienten mit leichter oder schwerer Leberinsuffizienz wurde nicht untersucht.

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

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Duloxetin zeigte in Standard-Testreihen keine genotoxische Wirkung und bei Ratten keine Karzinogenität. In einer Karzinogenitätsstudie an Ratten wurden in der Leber mehrkernige Zellen bei Abwesenheit anderer histopathologischer Veränderungen beobachtet. Der zugrunde liegende Mechanismus und die klinische Relevanz sind unbekannt. Bei weiblichen Mäusen, die über 2 Jahre eine Hochdosistherapie von Duloxetin (144 mg/kg/d) erhielten, traten vermehrt hepatozelluläre Adenome und Karzinome auf; es wird angenommen, dass diese sekundär als Folge einer Leberenzyminduktion entstanden sind. Die klinische Relevanz dieser Daten aus Untersuchungen an Mäusen für den Menschen ist unbekannt. Weibliche Ratten, die Duloxetin (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 Lebendgeburtsrate 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 Duloxetin 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).

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Kapselinhalt:

Hypromellose

Hypromelloseacetatsuccinat

Sucrose

Zucker-Stärke-Pellets

Talkum

Titandioxid (E 171)

Triethylcitrat

Kapselhülle:

60 mg:

Gelatine

Natriumdodecylsulfat

Titandioxid (E 171)

Indigocarmin (E 132)

Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E 172)

essbare Drucktinte weiß

Essbare Drucktinte weiß enthält:

Titandioxid (E 171)
Propylenglycol
Schellack
Povidon.

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

In der Originalverpackung aufbewahren um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen. Nicht über 30 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Polyvinylchlorid (PVC), Polyethylen (PE) und Polychlortrifluorethylen (PCTFE) – Blisterpackung mit Aluminiumfolie verschlossen.

DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM 60 mg ist in Packungen mit 28 und 98 Hartkapseln erhältlich.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Boehringer Ingelheim International GmbH, Binger Str. 173 D-55216 Ingelheim am Rhein, Deutschland.

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/08/471/011-012

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

8. Oktober 2008

10. STAND DER INFORMATION

ANHANG II

- A. INHABER DER HERSTELLUNGSERLAUBNIS, DER FÜR
DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST**
- B. BEDINGUNGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS
INVERKEHRBRINGEN**

A. INHABER DER HERSTELLUNGSERLAUBNIS, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST

Name und Anschrift des Herstellers, der für die Chargenfreigabe verantwortlich ist:

Lilly SA
Avenida de la Industria No 30
28108 Alcobendas
Madrid
Spanien

B. BEDINGUNGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

- **BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH, DIE DEM INHABER DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN AUFERLEGT WERDEN**

Arzneimittel, das der Verschreibungspflicht unterliegt.

- **BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN HINSICHTLICH DER SICHEREN UND WIRKSAMEN ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

Nicht zutreffend.

- **SONSTIGE BEDINGUNGEN**

Pharmakovigilanzsystem

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen muss sicherstellen, dass das Pharmakovigilanzsystem, wie in 5.2 vom April 2009 beschrieben und in Modul 1.8.1. des Antrages auf Zulassung vorgelegt, sowohl vor als auch während des Inverkehrbringens implementiert ist und funktioniert.

Risk Management Plan

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen verpflichtet sich die Studien und die zusätzlichen Pharmakovigilanz-Aktivitäten laut Pharmakovigilanz Plan, wie vereinbart in der Version 0 des Risk Management Plan (RMP) vom 24. April 2008, vorgelegt in Modul 1.8.2. des Antrages auf Zulassung und allen folgenden Aktualisierungen des RMP, die vom CHMP beschlossen wurden, durchzuführen.

Laut 'CHMP Guideline on Risk Management Systems for medicinal products for human use' muss ein aktualisierter RMP zeitgleich mit dem nächsten 'Periodic Safety Update Report' (PSUR) eingereicht werden.

Zusätzlich muss ein aktualisierter RMP eingereicht werden

- Wenn neue Informationen erhalten werden, die einen Einfluss auf die derzeitigen Sicherheits-spezifikationen, den Pharmakovigilanz Plan oder die Risikominimierungsaktivitäten haben können
- Innerhalb von 60 Tagen nach Erreichen eines wichtigen (Pharmakovigilanz oder Risikominimierungs) Meilensteins
- Auf Anfrage der EMEA

PSURs

Sofern nicht anders angegeben, entspricht der PSUR-Berichtszeitraum von Duloxetine Boehringer Ingelheim dem für das Referenzpräparat Ariclaime festgelegten Zyklus.

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG BZW. BEI DEREN FEHLEN AUF DEM BEHÄLTNIS

ÄUSSERE UMHÜLLUNG FÜR 30 MG MAGENSAFTRESISTENTE HARTKAPSELN

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM 30 mg magensaftresistente Hartkapseln.
Duloxetin

2. WIRKSTOFFE

Jede Kapsel enthält 30 mg Duloxetin (als Hydrochlorid).

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Sucrose.
Packungsbeilage beachten.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

7 magensaftresistente Hartkapseln
28 magensaftresistente Hartkapseln
98 magensaftresistente Hartkapseln

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zum Einnehmen.
Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE; FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis:

9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE

In der Originalverpackung aufbewahren. Nicht über 30 °C lagern.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTELN ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Boehringer Ingelheim International GmbH, Binger Str. 173 D-55216 Ingelheim am Rhein, Deutschland.

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/08/471/003
EU/1/08/471/004
EU/1/08/471/005

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT

DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM 30 mg

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN**30 MG MAGENSAFTRESISTENTE HARTKAPSELN****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM 30 mg magensaftresistente Hartkapseln.
Duloxetine

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Boehringer Ingelheim

3. VERFALLDATUM

Verw. bis:

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

5. WEITERE ANGABEN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG BZW. BEI DEREN FEHLEN AUF DEM BEHÄLTNIS

ÄUSSERE UMHÜLLUNG FÜR 60 MG MAGENSAFTRESISTENTE HARTKAPSELN

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM 60 mg magensaftresistente Hartkapseln.
Duloxetin

2. WIRKSTOFFE

Jede Kapsel enthält 60 mg Duloxetin (als Hydrochlorid).

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Sucrose.
Packungsbeilage beachten.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

28 magensaftresistente Hartkapseln

98 magensaftresistente Hartkapseln

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zum Einnehmen.
Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE; FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis:

9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE

In der Originalverpackung aufbewahren. Nicht über 30 °C lagern.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTELN ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Boehringer Ingelheim International GmbH, Binger Str. 173 D-55216 Ingelheim am Rhein, Deutschland.

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/08/471/011

EU/1/08/471/012

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT**

DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM 60 mg

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN**60 MG MAGENSAFTRESISTENTE HARTKAPSELN****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM 60 mg magensaftresistente Hartkapseln.
Duloxetine

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Boehringer Ingelheim

3. VERFALLDATUM

Verw. bis:

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

5. WEITERE ANGABEN

B. PACKUNGSBEILAGE

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

GEBRAUCHSINFORMATION: INFORMATION FÜR DEN ANWENDER

DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM 30 mg magensaftresistente Hartkapseln DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM 60 mg magensaftresistente Hartkapseln Duloxetin (als Hydrochlorid)

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich bitte an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben und darf nicht an Dritte weitergegeben werden. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese dieselben Symptome haben wie Sie.
- Wenn eine der aufgeführten Nebenwirkungen Sie erheblich beeinträchtigt oder Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Gebrauchsinformation angegeben sind, informieren Sie bitte Ihren Arzt oder Apotheker.

Diese Packungsbeilage beinhaltet:

1. Was ist DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM und wofür wird es angewendet?
2. Was müssen Sie vor der Einnahme von DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM beachten?
3. Wie ist DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM aufzubewahren?
6. Weitere Informationen

1. WAS IST DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM UND WOFÜR WIRD ES ANGEWENDET?

DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM erhöht die Spiegel von Serotonin und Noradrenalin im Nervensystem.

DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM wird zur Behandlung von Erwachsenen mit Schmerzen bei einer Erkrankung, die als diabetische Neuropathie bezeichnet wird, angewendet (oft als brennend, stechend, reißend, einschießend oder wie ein Elektroschock beschrieben. Es kann zum Gefühlsverlust an der betroffenen Stelle kommen oder Berührung, Wärme, Kälte oder Druck können Schmerzen verursachen.).

Bei vielen Patienten mit Schmerzen bei diabetischer Neuropathie kann die Wirkung von DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM innerhalb der ersten Behandlungswoche spürbar sein.

2. WAS MÜSSEN SIE VOR DER EINNAHME VON DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM BEACHTEN?

DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM DARF NICHT eingenommen werden, wenn Sie

- überempfindlich (allergisch) gegen Duloxetin oder einen der sonstigen Bestandteile von DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM sind.
- ein anderes Arzneimittel gegen Depression, einen sogenannten Monoaminoxidase-Hemmer (MAO-Hemmer) einnehmen oder in den letzten 14 Tagen eingenommen haben (lesen Sie bitte dazu auch den Abschnitt „Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln“).
- eine Lebererkrankung haben.
- eine schwere Nierenerkrankung haben.
- Fluvoxamin einnehmen, das üblicherweise zur Behandlung von Depressionen angewendet wird, oder Ciprofloxacin oder Enoxacin, die zur Behandlung verschiedener Infektionen angewendet werden.

Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, wenn Sie Bluthochdruck haben. Ihr Arzt wird Ihnen sagen, ob Sie DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM einnehmen können.

Besondere Vorsicht bei der Einnahme von DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM ist erforderlich,

Im Folgenden werden weitere Gründe angegeben, warum DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM für Sie nicht geeignet sein könnte. Sprechen Sie vor der Einnahme des Arzneimittels mit Ihrem Arzt, wenn Sie:

- andere Arzneimittel zur Behandlung von Depressionen einnehmen (siehe „Bei Einnahme von DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM mit anderen Arzneimitteln“).
- ein pflanzliches Johanniskraut-Präparat (*Hypericum perforatum*) einnehmen.
- eine Nierenerkrankung haben.
- epileptische Anfälle hatten oder haben.
- an Manie litten oder leiden.
- an einer manisch-depressiven Erkrankung leiden.
- eine Augenerkrankung, wie eine spezielle Art des Glaukoms (erhöhter Augeninnendruck).
- in der Vergangenheit Blutungsstörungen (Neigung zur Bildung von Blutergüssen) hatten.
- ein Risiko für niedrige Natrium-Blutspiegel haben.
- momentan mit einem anderen Arzneimittel behandelt werden, das die Leber schädigen kann.
- andere Arzneimittel einnehmen, die Duloxetin enthalten.
- eine Intoleranz gegenüber einigen Zuckern haben (siehe Ende des Abschnitts 2).
- überlegen, DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM abzusetzen (siehe Abschnitt 3).

DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM kann ein Empfinden von innerer Unruhe oder ein Unvermögen, still zu sitzen oder zu stehen, verursachen. Wenn dies bei Ihnen auftreten sollte, dann informieren Sie Ihren Arzt.

Obwohl DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM nicht zur Behandlung der Depression zugelassen ist, wird der Wirkstoff (Duloxetin) auch als Antidepressivum eingesetzt.

Suizidgedanken und Verschlechterung Ihrer Depression

Wenn Sie depressiv sind, können Sie manchmal Gedanken daran haben, sich selbst zu verletzen oder Suizid zu begehen. Solche Gedanken können vor der erstmaligen Anwendung von Antidepressiva verstärkt sein, denn alle diese Arzneimittel brauchen einige Zeit bis sie wirken, gewöhnlich etwa zwei Wochen, manchmal auch länger.

Das Auftreten derartiger Gedanken ist wahrscheinlicher, wenn Sie:

- früher einmal Gedanken daran hatten, sich das Leben zu nehmen oder daran gedacht haben, sich selbst zu verletzen.
- ein junger Erwachsener sind. Ergebnisse aus klinischen Studien haben ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von Suizidverhalten bei jungen Erwachsenen im Alter bis 25 Jahre gezeigt, die unter einer psychiatrischen Erkrankung litten und mit einem Antidepressivum behandelt wurden.

Gehen Sie zu einem Arzt oder suchen Sie unverzüglich ein Krankenhaus auf, wenn Sie zu irgendeinem Zeitpunkt Gedanken daran entwickeln, sich selbst zu verletzen oder sich das Leben zu nehmen.

Es kann hilfreich sein, wenn Sie einem Freund oder Verwandten erzählen, dass Sie depressiv sind. Bitten Sie diese Personen, diese Packungsbeilage zu lesen. Fordern Sie sie auf Ihnen mitzuteilen, wenn sie den Eindruck haben, dass sich Ihre Depression verschlimmert oder wenn sie sich Sorgen über Verhaltensänderungen bei Ihnen machen.

Anwendung bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren

DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM sollte normalerweise nicht bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren angewendet werden. Zudem sollten Sie wissen, dass Patienten unter 18 Jahren bei Einnahme dieser Klasse von Arzneimitteln ein erhöhtes Risiko für Nebenwirkungen wie Suizidversuch, suizidale Gedanken und Feindseligkeit (vorwiegend Aggressivität, oppositionelles Verhalten und Wut) aufweisen. Dennoch kann Ihr Arzt einem Patienten unter 18 Jahren

DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM verschreiben, wenn er entscheidet, dass dieses Arzneimittel im bestmöglichen Interesse des Patienten ist. Wenn Ihr Arzt einem Patienten unter 18 Jahren DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM verschrieben hat und Sie darüber sprechen möchten, wenden Sie sich bitte erneut an Ihren Arzt. Sie sollten Ihren Arztbenachrichtigen, wenn bei einem Patienten unter 18 Jahren, der DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM einnimmt, eines der oben genannten Symptome auftritt oder sich verschlimmert. Darüber hinaus sind die langfristigen sicherheitsrelevanten Auswirkungen von DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM in Bezug auf Wachstum, Reifung sowie kognitive Entwicklung und Verhaltensentwicklung in dieser Altersgruppe noch nicht nachgewiesen worden.

Bei Einnahme von DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM mit anderen Arzneimitteln

Bitte informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen bzw. vor kurzem eingenommen haben, auch wenn es sich um nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel handelt.

Der Wirkstoff von DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM, Duloxetin, wird in unterschiedlichen Arzneimitteln zur Behandlung verschiedener Erkrankungen eingesetzt:

- Depression, generalisierte Angststörung und Belastungsharninkontinenz.

Die gleichzeitige Verwendung mehrerer dieser Arzneimittel ist zu vermeiden. Fragen Sie Ihren Arzt, ob Sie bereits ein anderes Arzneimittel, das Duloxetin enthält, einnehmen.

Ihr Arzt sollte entscheiden, ob Sie DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM zusammen mit anderen Arzneimitteln einnehmen dürfen. **Beginnen Sie keine Behandlung oder brechen Sie keine Behandlung mit einem Arzneimittel ab, bevor Sie mit Ihrem Arzt gesprochen haben. Dies gilt auch für rezeptfreie Arzneimittel und für pflanzliche Heilmittel.**

Teilen Sie Ihrem Arzt ebenfalls mit, wenn Sie eines der folgenden Arzneimittel einnehmen:

Monoaminoxidase-Hemmer (MAO-Hemmer): Sie dürfen DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM nicht einnehmen, wenn Sie ein anderes Arzneimittel zur Behandlung von Depression, einen sogenannten Monoaminoxidasehemmer (MAO-Hemmer) einnehmen oder innerhalb der letzten 14 Tage eingenommen haben. Die Anwendung eines MAO-Hemmers zusammen mit einer Reihe von verschreibungspflichtigen Arzneimitteln, darunter auch DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM, kann zu gefährlichen oder lebensbedrohlichen Nebenwirkungen führen. Wenn Sie einen MAO-Hemmer eingenommen haben, müssen Sie nach Beendigung der Einnahme noch mindestens 14 Tage warten, bevor Sie DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM einnehmen. Ebenso sollten mindestens 5 Tage nach Beendigung der DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM-Einnahme vergehen, bevor Sie mit der Einnahme eines MAO-Hemmers beginnen.

Arzneimittel, die Schläfrigkeit verursachen: Hierzu gehören Arzneimittel, die Ihnen Ihr Arzt verschreibt, einschließlich Benzodiazepine, starke Schmerzmittel, Antipsychotika, Phenobarbital, Antihistaminika.

Arzneimittel, die den Serotonin-Spiegel erhöhen: Triptane, Tramadol, Tryptophan, selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (wie z. B. Paroxetin und Fluoxetin), trizyklische Antidepressiva (wie z. B. Clomipramin, Amitriptylin), Pethidin, Johanniskraut und Venlafaxin. Diese Arzneimittel erhöhen die Möglichkeit von Nebenwirkungen. Wenn Sie nach Einnahme dieser Arzneimittel zusammen mit DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM ungewöhnliche Anzeichen an sich bemerken, müssen Sie Ihren Arzt aufsuchen.

Orale Antikoagulantien (Arzneimittel zur Blutverdünnung): Diese Arzneimittel könnten die Gefahr für Blutungen erhöhen.

Bei Einnahme von DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM zusammen mit Nahrungsmitteln und Getränken

DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM kann unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden. Während der Behandlung mit DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM sollten Sie besonders vorsichtig sein, wenn Sie Alkohol trinken.

Schwangerschaft und Stillzeit

Fragen Sie vor der Einnahme von allen Arzneimitteln Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.

Teilen Sie bitte Ihrem Arzt mit, wenn Sie:

- während der Behandlung mit DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM schwanger werden oder wenn Sie beabsichtigen schwanger zu werden. Sie dürfen DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM nur einnehmen, nachdem Sie mit Ihrem Arzt über einen möglichen Nutzen der Behandlung und mögliche Risiken für Ihr ungeborenes Kind gesprochen haben.
- stillen. Die Anwendung von DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM in der Stillzeit wird nicht empfohlen. Fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.

DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM

Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen

DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM kann dazu führen, dass Sie sich müde oder schwindlig fühlen. Sie dürfen sich nicht an das Steuer eines Fahrzeuges setzen, keine Werkzeuge oder Maschinen bedienen, bevor Sie wissen, wie DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM bei Ihnen wirkt.

Wichtige Informationen über bestimmte sonstige Bestandteile von DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM

DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM enthält Sucrose. Bitte nehmen Sie DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM erst nach Rücksprache mit Ihrem Arzt ein, wenn Ihnen bekannt ist, dass Sie unter einer Unverträglichkeit gegenüber bestimmten Zuckern leiden.

3. WIE IST DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM EINZUNEHMEN?

Nehmen Sie DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM immer genau nach Anweisung des Arztes ein. Bitte fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht ganz sicher sind.

Falls vom Arzt nicht anders verordnet, ist **die übliche Dosis** einmal täglich eine Kapsel (60 mg).

DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM ist zum Einnehmen bestimmt. Schlucken Sie Ihre Kapsel unzerkaut mit Wasser.

Damit Sie an die Einnahme von DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM denken, ist es für Sie möglicherweise einfacher, wenn Sie die Hartkapseln täglich etwa zu den gleichen Zeiten einnehmen.

Besprechen Sie mit Ihrem Arzt, wie lange Sie die DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM Behandlung durchführen sollen. Beenden Sie die Therapie mit DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM nicht ohne Rücksprache mit Ihrem Arzt.

Wenn Sie eine größere Menge DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM eingenommen haben, als Sie sollten

Sollten Sie mehr DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM als vorgesehen eingenommen haben, setzen Sie sich bitte unverzüglich mit Ihrem Arzt oder Apotheker in Verbindung.

Wenn Sie die Einnahme von DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM vergessen haben

Wenn Sie vergessen haben eine Dosis einzunehmen, dann holen Sie diese so bald es Ihnen auffällt nach. Ist aber inzwischen schon Zeit für die nächste Dosis, dann fahren Sie bei der Einnahme wie gewohnt fort, ohne die vergessene Kapsel zusätzlich einzunehmen. Nehmen Sie nicht die doppelte

Dosis ein, wenn Sie die vorherige Einnahme vergessen haben. Nehmen Sie nicht mehr als die Ihnen verschriebene Tagesmenge an DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM ein.

Wenn Sie die Einnahme von DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM abbrechen

Beenden Sie NICHT die Einnahme der Hartkapseln ohne den Rat Ihres Arztes, auch nicht, wenn Sie sich besser fühlen. Wenn Ihr Arzt der Meinung ist, dass Sie DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM nicht länger benötigen, dann wird er oder sie Ihre Dosis langsam über mindestens 2 Wochen verringern, bevor Sie die Einnahme beenden.

Einige Patienten, die abrupt die Einnahme von DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM beendeten, zeigten Symptome wie:

- Schwindel, kribbelndes Gefühl wie Ameisenlaufen, Schlafstörungen (lebhaftes Träumen, Alpträume, Schlaflosigkeit), Gefühl von Unruhe oder Erregtheit, Angstgefühle, Übelkeit oder Erbrechen, Zittern, Kopfschmerzen, Reizbarkeit, Durchfall, übermäßiges Schwitzen oder Drehschwindel.

Diese Beschwerden sind normalerweise nicht schwerwiegend und verschwinden innerhalb einiger Tage. Fragen Sie aber Ihren Arzt um Rat, wenn bei Ihnen Beschwerden auftreten.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung des Arzneimittels haben, fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker.

4. WELCHE NEBENWIRKUNGEN SIND MÖGLICH?

Wie alle Arzneimittel kann DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen. Diese Nebenwirkungen sind normalerweise leicht bis mittelschwer ausgeprägt und verschwinden oft nach wenigen Wochen.

Sehr häufige Nebenwirkungen (diese können mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Übelkeit, Kopfschmerzen, Mundtrockenheit, sich schläfrig fühlen und Schwindel

Häufige Nebenwirkungen (diese können 1 bis 10 von 100 Behandelten betreffen)

- Müdigkeit, Schlaflosigkeit, Angst, sich aufgeregt fühlen oder ungewöhnliche Träume haben
- Zittern oder Taubheitsgefühl, einschließlich Taubheitsgefühl oder Kribbeln der Haut
- Durchfall, Verstopfung, Übelkeit (Erbrechen), Sodbrennen, Blähungen, Magenschmerzen
- Tinnitus (Wahrnehmung von Ohrgeräuschen ohne ein tatsächliches vorhandenes Geräusch)
- unscharfes Sehen
- Herzklopfen, Erröten, vermehrtes Schwitzen, nächtliches Schwitzen
- Erektionsstörungen, vermindertes sexuelles Verlangen
- (juckender) Ausschlag
- Muskelschmerzen, Muskelverhärtung, Muskelkrämpfe
- vermehrtes Gähnen
- Appetitverlust, Gewichtsabnahme

Gelegentliche Nebenwirkungen (diese können 1 bis 10 von 1.000 Behandelten betreffen)

- Halsentzündung
- sich verwirrt fühlen, sich schläfrig fühlen, Antriebslosigkeit
- Ungewöhnlicher Geschmack, Aufmerksamkeitsstörung, Steifigkeit, Muskelkrämpfe und ungewollte Muskelbewegungen, Muskelzuckungen, ungewohnter Gang
- schlechter Schlaf
- Syndrom der unruhigen Beine
- Aufstoßen, Verdauungsstörungen, Magen-Darm-Entzündung
- Drehschwindel und Ohrenscherzen
- Leberentzündung, die zu Bauchschmerzen führen kann
- vergrößerte Pupillen (die dunkle Stelle in der Mitte des Auges), Sehstörungen

- schneller oder unregelmäßiger Herzschlag
- sexuelle Beschwerden, einschließlich verändertem Samenerguss und Orgasmus
- unregelmäßige Menstruation, einschließlich schwerer oder verlängerter Menstruationsblutungen
- allergische Reaktionen, erhöhte Neigung zu Blutergüssen, Bläschen oder Lichtüberempfindlichkeit
- erhöhter Blutdruck, ein Kältegefühl in den Fingern und/oder Zehen, Schwindel (besonders nach zu raschem Aufstehen), kalter Schweiß, Frösteln oder Ohnmacht
- erhöhter Blutzuckerspiegel
- vermehrte Harnausscheidung, nächtliches Harn lassen, Schwierigkeiten beim Harn lassen oder nicht Harn lassen können oder verminderter Harnfluss
- Zähneknirschen, Hitze- oder Kältegefühl, Durst, Engegefühl im Hals, oder Nasenbluten
- Gewichtszunahme

Seltene Nebenwirkungen (diese können 1 bis 10 von 10.000 Behandelten betreffen)

- verminderte Schilddrüsenfunktion
- Flüssigkeitsverlust
- Manie (Überaktivität, rasende Gedanken und vermindertes Schlafbedürfnis)
- Mundgeruch
- erhöhter Augeninnendruck (Glaukom)
- menopausale Symptome
- Krämpfe der Kaumuskulatur
- erhöhte Blutcholesterinwerte, niedrige Natrium-Blutspiegel (Anzeichen hierfür sind Übelkeit und Unwohlsein mit Muskelschwäche oder Verwirrtheit)
- schwere allergische Reaktion, die Atembeschwerden, Schwindel oder Nesselsucht verursacht
- Krampfanfälle

Andere mögliche Nebenwirkungen

- Sinnestäuschungen, Suizidgedanken, oder -verhalten, Aggression und Wut
- Empfindungen von innerer Unruhe oder Unvermögen still zu sitzen bzw. zu stehen, „Serotonin-Syndrom“ (eine seltene Reaktion, die zu Glücksgefühlen, Benommenheit, Schwerfälligkeit, Rastlosigkeit, dem Gefühl betrunken zu sein, Fieber, Schwitzen oder steifen Muskeln führen kann)
- Hellrotes Blut im Stuhl, blutiges Erbrechen oder schwarze teerige Stühle
- ungewöhnlicher Harngeruch
- Syndrom der inadäquaten Sekretion des antidiuretischen Hormons (SIADH)
- Brustschmerzen
- gelbliche Verfärbung der Haut (Gelbsucht), Lebersversagen, Stevens-Johnson-Syndrom, plötzliches Anschwellen der Haut oder Schleimhaut (Angioödem).

Informieren Sie bitte Ihren Arzt, wenn eine der aufgeführten Nebenwirkungen Sie erheblich beeinträchtigt oder Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Gebrauchsinformation angegeben sind.

5. WIE IST DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM AUFZUBEWAHREN?

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

Sie dürfen das Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton angegebenen Verfallsdatum nicht mehr anwenden.

In der Originalverpackung aufbewahren. Nicht über 30 °C lagern.

6. WEITERE INFORMATIONEN

Was DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM enthält

Der **Wirkstoff** ist Duloxetin. Jede Kapsel enthält 30 mg oder 60 mg Duloxetin (als Hydrochlorid).

Die **sonstigen** Bestandteile sind:

Kapselinhalt: Hypromellose, Hypromelloseacetatsuccinat, Sucrose, Zucker-Stärke-Pellets, Talkum, Titandioxid (E 171), Triethylcitrat.

(für weitere Informationen zu Sucrose siehe Ende des Abschnitts 2)

Kapselhülle: Gelatine, Natriumdodecylsulfat, Titandioxid (E 171), Indigocarmin (E 132), Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E 172) (nur für 60 mg) und essbare Drucktinte grün (nur für 30 mg) oder essbare Drucktinte weiß (nur für 60 mg).

Essbare Drucktinte grün: synthetisches Eisen(II,III)-oxid (E 172), Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E 172), Propylenglycol, Schellack.

Essbare Drucktinte weiß: Titandioxid (E 171), Propylenglycol, Schellack, Povidon.

Wie DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM aussieht und Inhalt der Packung

DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM ist eine magensaftresistente Hartkapsel.

Jede DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM Hartkapsel enthält Duloxetinhydrochlorid in Form von kleinen Kügelchen (Pellets), die zum Schutz vor der Magensäure umhüllt sind.

DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM ist in 2 Stärken erhältlich: 30 mg und 60 mg.

Die 30 mg Hartkapseln haben ein undurchsichtig weißes Kapselunterteil, mit dem Aufdruck '30 mg' und ein undurchsichtig blaues Kapseloberteil mit dem Aufdruck '9543'.

Die 60 mg Hartkapseln haben ein undurchsichtig grünes Kapselunterteil, mit dem Aufdruck '60 mg' und ein undurchsichtig blaues Kapseloberteil mit dem Aufdruck '9542'.

DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM 30 mg ist in Packungen mit 7, 28 und 98 Hartkapseln erhältlich.

DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM 60 mg ist in Packungen mit 28 und 98 Hartkapseln erhältlich.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller

Pharmazeutischer Unternehmer: Boehringer Ingelheim International GmbH, Binger Str. 173 D-55216 Ingelheim am Rhein / Deutschland.

Hersteller: Lilly S.A., Avda. de la Industria 30, 28108 Alcobendas, Madrid, Spanien.

Falls weitere Informationen über das Arzneimittel gewünscht werden, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des Pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

België/Belgique/Belgien

S.C.S. Boehringer Ingelheim Comm.V.

Tél/Tel: +32 27 73 33 11

България

ТП "Ели Лили Недерланд" Б.В. - България

тел. + 359 2 491 41 40

Česká republika

Boehringer Ingelheim spol. s r.o.

Tel.: + 42 02 34 65 51 11

Danmark

Boehringer Ingelheim Danmark A/S

Tlf: +45 39 15 88 88

Deutschland

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Tel: +49 (0) 69 50 50 83 09

Eesti

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH

Tel: + 37 2 60 80 940

Ελλάδα

Boehringer Ingelheim Ellas A.E.

Τηλ: +30 2 10 89 06 300

España

Boehringer Ingelheim España S.A..

Tel: + 34 93 404 58 00

France

Boehringer Ingelheim France S.A.S.

Tél: +33 3 26 50 45 33

Ireland

Boehringer Ingelheim Ireland Ltd.

Tel: +353 1 295 9620

Ísland

Vistor hf.

Tel: + 354 535 7000

Italia

Boehringer Ingelheim Italia S.p.A.

Tel: + 39 02 535 51

Κύπρος

Boehringer Ingelheim Ellas A.E.

Τηλ: +30 2 10 89 06 300

Latvija

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH

Tel: +37 167 24 00 68

Lietuva

Boehringer Ingelheim Pharma Ges mbH

Tel.: +370 37 47 39 22

Luxembourg/Luxemburg

S.C.S. Boehringer Ingelheim Comm.V.

Tél/Tel: +32 2 773 33 11

Magyarország

Boehringer Ingelheim Pharma

Tel.: +36 1 224 7120

Malta

Boehringer Ingelheim Ltd.

Tel: +44 1344 424 600

Nederland

Boehringer Ingelheim b.v.

Tel: +31 30 6 02 59 14

Norge

Boehringer Ingelheim Norway KS

Tlf: +47 66 76 13 00

Österreich

Boehringer Ingelheim Austria GmbH

Tel: +43 1 80 105 0

Polska

Eli Lilly Polska Sp. z o.o.

Tel.: + 48 22 4403300

Portugal

Boehringer Ingelheim, Lda

Tel: +351 21 313 53 00

România

Eli Lilly România S.R.L.

Tel: + 40 21 4023000

Slovenija

Boehringer Ingelheim Pharma

Tel.: +386 1 586 40 00

Slovenská republika

Boehringer Ingelheim Pharma

Tel.: +421 2 5341 8445

Suomi/Finland

Boehringer Ingelheim Finland

Ky Puh/Tel: +358 10 310 2800

Sverige

Boehringer Ingelheim AB

Tel: +46 8 721 21 00

United Kingdom

Boehringer Ingelheim Ltd.

Tel: +44 (0) 1256 315999

Diese Gebrauchsinformation wurde zuletzt genehmigt im

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf der Website der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.