

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

ARICLAIM® 30 mg magensaftresistente Hartkapseln
ARICLAIM® 60 mg magensaftresistente Hartkapseln

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Hartkapsel enthält 30 mg bzw. 60 mg Duloxetin (als Hydrochlorid).

Sonstige Bestandteil(e) mit bekannter Wirkung:

Jede Hartkapsel kann bis zu 56 mg (ARICLAIM 30 mg) bzw. 111 mg (ARICLAIM 60 mg) Sucrose enthalten.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Magensaftresistente Hartkapsel.

ARICLAIM 30 mg
Undurchsichtig weißes Kapselunterteil mit dem Aufdruck „30 mg“ und ein undurchsichtig blaues Kapseloberteil mit dem Aufdruck „9543“.

ARICLAIM 60 mg
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.

ARICLAIM wird angewendet bei Erwachsenen.

Weitere Informationen siehe Abschnitt 5.1.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die Startdosis sowie die empfohlene Erhaltungsdosis betragen 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 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).

Kinder und Jugendliche

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

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

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

Leberfunktionseinschränkung

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

Nierenfunktionseinschränkung

Bei Patienten mit leichter oder mittelschwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance 30 bis 80 ml/min) ist keine Dosisanpassung notwendig. ARICLAIM 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 ARICLAIM beendet werden, muss die Dosis über mindestens 2 Wochen schrittweise reduziert werden, um das Risiko möglicher Absetzphänomene zu minimieren (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8). Wenn nach der Reduktion der Dosis oder nach Absetzen der Behandlung Symptome auftreten, die nicht tolerierbar sind, dann sollte in Erwägung gezogen werden, die vorhergehende Dosis wieder einzunehmen. Anschließend kann der Arzt das Ausschleichen der Dosis fortsetzen, allerdings in einer langsameren Abstufung.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

4.3 Gegenanzeigen

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

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

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

ARICLAIM 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 ARICLAIM 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

ARICLAIM darf nur mit Vorsicht bei Patienten mit Manie in der Anamnese, diagnosti-

zierter 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 ARICLAIM 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.

Serotonin-Syndrom

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

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

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

Johanniskraut

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

Suizid/Suizidgedanken oder klinische Verschlechterung

Obwohl ARICLAIM 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 Patienten ermuntern, das Auftreten von depressierenden Gedanken oder Gefühlen sowie Symptomen einer Depression jederzeit mit dem Arzt zu besprechen. Wenn ein Patient während der ARICLAIM 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 ARICLAIM empfohlen (siehe Abschnitt 4.2).

Anwendung bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren

ARICLAIM 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 Jugend-

lichen häufiger unter einer Therapie mit Antidepressiva beobachtet als unter Placebo. Wird aufgrund einer klinischen Notwendigkeit dennoch die Entscheidung zur Behandlung getroffen, muss der Patient sorgfältig auf Anzeichen von suizidalen Symptomen überwacht werden. Weiterhin fehlen Langzeitdaten zur Sicherheit bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren hinsichtlich des Wachstums, der körperlichen Entwicklung sowie der Entwicklung von Kognition und Verhalten.

Blutungen

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

Hyponatriämie

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

Absetzen der Behandlung

Absetzphänomene treten häufig nach Beenden der Behandlung auf, insbesondere dann, wenn die Behandlung abrupt beendet wird (siehe Abschnitt 4.8). In klinischen Studien traten nach einem abrupten Behandlungsabbruch bei etwa 45 % der mit ARICLAIM 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, generalisierte Angststörung und Belastungsharninkontinenz) angewendet. Die gleichzeitige Anwendung von mehr als einem dieser Produkte sollte vermieden werden.

Hepatitis/Erhöhte Leberenzymwerte

Unter Duloxetin-Therapie wurden Fälle von Leberschädigung, einschließlich schwerwiegender Erhöhung von Leberenzymwerten (> 10fache 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

ARICLAIM 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

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

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

CYP1A2 Inhibitoren: Da CYP1A2 am Metabolismus von Duloxetin beteiligt ist, ist

es wahrscheinlich, dass eine gleichzeitige Anwendung von ARICLAIM 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 AUC₀₋₄ um das 6fache. Deshalb darf ARICLAIM nicht gleichzeitig mit einem potenten Inhibitor von CYP1A2, wie Fluvoxamin, angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3).

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

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

Wirkungen von 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 ARICLAIM und aluminium- und magnesiumhaltigen Antazida oder Famotidin, hatte keinen signifikanten Einfluss auf das Ausmaß oder die Geschwindigkeit der Resorption von Duloxetin nach oraler Gabe einer 40 mg Dosis.

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

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Fertilität

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

Schwangerschaft

Es liegen keine hinreichenden Daten zur Anwendung von Duloxetin bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben Reproduktionstoxizität bei einer systemischen Exposition (AUC) von Duloxetin, die unterhalb der maximalen klinischen Exposition lag, gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Das potentielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt.

Daten aus epidemiologischen Studien deuten darauf hin, dass die Anwendung von Selektiven Serotonin-Wiederaufnahme-Inhibitoren (SSRI) in der Schwangerschaft, insbesondere im späten Stadium einer Schwangerschaft, das Risiko für das Auftreten einer primären pulmonalen Hypertonie bei Neugeborenen (PPHN, auch persistierende pulmonale Hypertonie genannt) erhöhen kann. Obwohl es keine Studien gibt, die einen Zusammenhang zwischen der Behandlung mit SNRI und dem Auftreten von PPHN untersucht haben, kann dieses potentielle Risiko für Duloxetin nicht ausgeschlossen werden, wenn man den zugehörigen Wirkmechanismus (Inhibition der Wiederaufnahme von Serotonin) berücksichtigt.

Wie bei anderen serotonergen Arzneimitteln können Entzugssymptome bei Neugeborenen auftreten, wenn die Mutter kurz vor dem Entbindungstermin Duloxetin eingenommen hat. Zu diesen Entzugssympto-

men, die im Zusammenhang mit der Duloxetin-Einnahme beobachtet wurden, können Hypotonie, Tremor, nervöse Unruhe, Schwierigkeiten beim Füttern, Atemnot und zerebrale Krampfanfälle gehören. In der Mehrzahl der Fälle traten diese entweder bei der Entbindung oder innerhalb weniger Tage danach auf.

ARICLAIM 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 ARICLAIM 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 ARICLAIM kann möglicherweise Müdigkeit und Schwindel einhergehen. Patienten sollten darauf hingewiesen werden, dass Sie im Falle eines Auftretens von Müdigkeit und Schwindel potentiell gefährliche Tätigkeiten, wie z.B. das Führen von Fahrzeugen oder das Bedienen von Maschinen vermeiden sollen.

4.8 Nebenwirkungen

a. Zusammenfassung des Nebenwirkungsprofils

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

b. Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen

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

Siehe Tabelle 1 auf Seite 4

c. Beschreibung einzelner bestimmter Nebenwirkungen

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

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 ($< 1/10.000$).

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten
Infektionen und parasitäre Erkrankungen				
		Laryngitis		
Erkrankungen des Immunsystems				
			Überempfindlichkeitsreaktion Anaphylaktische Reaktion	
Endokrine Erkrankungen				
			Hypothyreose	
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen				
	Verminderter Appetit	Hyperglykämie (hauptsächlich bei Diabetes-Patienten berichtet)	Dehydratation Hyponatriämie SIADH (Syndrom der inadäquaten ADH-Sekretion) ⁶	
Psychiatrische Erkrankungen				
	Schlaflosigkeit Agitiertheit Libidoverminderung Angst Abnormaler Orgasmus Abnormale Träume	Suizidgedanken ^{5, 7} Schlafstörungen Zähneknirschen Verwirrtheit Apathie	Suizidales Verhalten ^{5, 7} Manie Halluzinationen Aggression und Wut ⁴	
Erkrankungen des Nervensystems				
Kopfschmerzen Schläfrigkeit	Schwindel Lethargie Tremor Paraesthesien	Myoklonus Akathisie ⁷ Nervosität Aufmerksamkeitsstörung Geschmacksstörung Dyskinesie Restless Legs-Syndrom Schlechter Schlaf	Serotonin-Syndrom ⁶ Krampfanfälle ¹ Psychomotorische Unruhe ⁶ Extrapyramidale Symptome ⁶	
Augenerkrankungen				
	Unschärfes Sehen	Mydriasis Sehstörungen	Glaukom	
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths				
	Tinnitus ¹	Vertigo Ohrenschmerzen		
Herzerkrankungen				
	Herzklopfen	Tachykardie Supraventrikuläre Arrhythmien, überwiegend Vorhofflimmern		
Gefäßerkrankungen				
	Blutdruckanstieg ³ Erröten	Synkope ² Hypertonie ^{3, 7} Orthostatische Hypotension ² Kalte Extremitäten	Hypertensive Krise ^{3, 6}	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums				
	Gähnen	Engegefühl im Rachen Epistaxis		
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts				
Übelkeit Mundtrockenheit	Obstipation Diarrhoe Abdominalschmerzen Erbrechen Dyspepsie Flatulenz	Gastrointestinale Blutungen ⁷ Gastroenteritis Aufstoßen Gastritis Dysphagie	Stomatitis Hämatochezie Mundgeruch mikroskopische Kolitis ⁹	

Fortsetzung auf Seite 5

Tabelle 1: Nebenwirkungen (Fortsetzung)

Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten
Leber- und Gallenerkrankungen				
		Hepatitis ³ Erhöhte Leberenzymwerte (ALT, AST, alkalische Phosphatase) Akute Leberschädigung	Leberinsuffizienz ⁶ Ikterus ⁶	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes				
	Vermehrtes Schwitzen Hautausschlag	Nachtschweiß Urtikaria Kontakt-Dermatitis Kalter Schweiß Lichtüberempfindlichkeit der Haut Erhöhte Neigung zu Blutergüssen	Stevens-Johnson-Syndrom ⁶ Angioödem ⁶	Kutane Vaskulitis
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen				
	Muskuloskeletale Schmerzen Muskelkrämpfe	Muskelsteifigkeit Muskelzuckungen	Krampf der Kaumuskulatur	
Erkrankungen der Nieren und Harnwege				
	Dysurie Pollakisurie	Harnverhalten Harnverögerung Nykturie Polyurie Verminderter Harnfluss	Abnormaler Uringeruch	
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse				
	Erektile Dysfunktion Ejakulationsstörungen Verzögerte Ejakulation	Gynäkologische Blutungen Menstruationsstörungen Sexuelle Dysfunktion Hodenschmerzen	Menopausale Symptome Galaktorrhoe Hyperprolaktinämie	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort				
	Stürze ⁸ Müdigkeit	Brustschmerzen ⁷ Unbehagen Kältegefühl Durst Schüttelfrost Unwohlsein Hitzegefühl Gangstörung		
Untersuchungen				
	Gewichtsabnahme	Gewichtszunahme Kreatinphosphokinase-Anstieg im Blut Erhöhter Kaliumspiegel im Blut	Erhöhter Cholesterinspiegel im Blut	

¹ Es wurden auch nach Absetzen der Therapie Fälle von Krampfanfällen und Fälle von Tinnitus berichtet.

² Fälle von orthostatischer Hypotension und Synkope wurden besonders zu Beginn der Therapie berichtet.

³ Siehe Abschnitt 4.4

⁴ Es wurden Fälle von Aggression und Wut insbesondere zu Beginn oder nach Absetzen der Therapie berichtet.

⁵ Fälle von suizidalen Gedanken und suizidalem Verhalten während der Therapie mit Duloxetin oder kurze Zeit nach Beendigung der Behandlung sind berichtet worden (siehe Abschnitt 4.4).

⁶ Geschätzte Häufigkeit anhand von Nebenwirkungsberichten nach Markteinführung; nicht in placebokontrollierten klinischen Studien beobachtet.

⁷ Statistisch nicht signifikant anders als Placebo.

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

⁹ Geschätzte Häufigkeit basierend auf allen klinischen Studiendaten.

intensives Träumen), Müdigkeit, Somnolenz, Agitation oder Ängstlichkeit, Übelkeit und/oder Erbrechen, Tremor, Kopfschmerzen, Myalgie, Reizbarkeit, Diarrhoe, vermehrtes Schwitzen und Schwindel sind die am häufigsten berichteten Reaktionen.

Im Allgemeinen sind für SSRIs und SNRIs diese Ereignisse leicht bis mittelschwer und selbstlimitierend, bei einigen Patienten jedoch schwer und/oder länger andauernd. Ist eine 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 Placebo-behandlung stabil. In den bis zu 52 Wochen dauernden Verlängerungsphasen dieser

Studien wurde eine Erhöhung der HbA_{1c}-Werte in beiden Patientengruppen (Duloxetin- und Standardbehandlung) beobachtet. Wobei die mittlere Erhöhung bei mit Duloxetin behandelten Patienten um 0,3% stärker ausgeprägt war. Des Weiteren trat eine geringfügige Erhöhung der Nüchternblutzucker- und Gesamtcholesterinwerte in der Duloxetin-Gruppe auf. Bei Standardbehandlung zeigten diese Werte einen leichten Rückgang.

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

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Fälle von Überdosierung mit 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

Wirkmechanismus

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

Pharmakodynamische Wirkungen

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.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

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 depressive Erkrankung (Episoden einer Major-Depression) aufwiesen, waren von diesen Studien ausgeschlossen. Das primäre Zielkriterium war das wöchentliche Mittel des durchschnittlichen Tagesschmerzes (über 24 Stunden). Dieser wurde täglich auf einer 11-Punkte-Likert-Skala von den Patienten in einem Tagebuch erfasst.

In beiden Studien reduzierte 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 (≥ 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 ARICLAIM 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).

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA) verzichtet auf die Verpflichtung zur Vorlage

von Ergebnissen klinischer Prüfungen mit ARICLAIM in allen Untergruppen der pädiatrischen Bevölkerung in der Behandlung von Schmerzen bei diabetischer Polyneuropathie. Für weitere Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen siehe Abschnitt 4.2.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

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

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

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

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

Elimination: Die Eliminationshalbwertszeit von Duloxetin bewegt sich zwischen 8 und 17 Stunden (im Mittel 12 Stunden). Nach einer intravenösen Dosis lag die Plasma-Clearance von Duloxetin zwischen 22 l/h und 46 l/h (im Mittel 36 l/h). Nach oraler Gabe lag die Plasma-Clearance von Duloxetin zwischen 33 und 261 l/h (im Mittel 101 l/h).

Besondere Patientengruppen

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

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

chen 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).

Studien an jungen Ratten zeigten einen vorübergehenden Effekt auf das neurologische Verhalten, sowie eine signifikante Abnahme des Körpergewichtes und der Nahrungsaufnahme; Leberenzyminduktion und hepatozelluläre Vakuolisierung bei 45 mg/kg/Tag. Das allgemeine Toxizitätsprofil von Duloxetin bei jungen Ratten war ähnlich dem von erwachsenen Ratten. Es wurde ein Noadverse-effect-level (NOAEL) von 20 mg/kg/Tag ermittelt.

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 \times H₂O (E 172)
Propylenglycol
Schellack.

60 mg:
Gelatine
Natriumdodecylsulfat
Titandioxid (E 171)
Indigocarmin (E 132)
Eisen(III)-hydroxid-oxid \times 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 Polychlorotrifluorethylen (PCTFE) – Blisterpackung mit Aluminiumfolie verschlossen.

ARICLAIM 30 mg ist in Packungen mit 7, 28 und 98 Hartkapseln erhältlich.

ARICLAIM 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

Eli Lilly Nederland B.V., Grootslag 1–5, NL-3991 RA Houten, Niederlande.

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/04/283/008
EU/1/04/283/009
EU/1/04/283/010
EU/1/04/283/011
EU/1/04/283/012

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
14. Dezember 2007

Datum der letzten Verlängerung:
24. Juni 2009

10. STAND DER INFORMATION

Juli 2015

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

11. VERSCHREIBUNGSSTATUS/APOTHEKENPFLICHT

Verschreibungspflichtig

12. PACKUNGSGRÖSSEN

ARICLAIM 30 mg:
Blisterpackungen mit
28 Hartkapseln
98 Hartkapseln

ARICLAIM 60 mg:
Blisterpackungen mit
28 Hartkapseln
98 Hartkapseln

13. KONTAKTADRESSE IN DEUTSCHLAND

Lilly Deutschland GmbH
Werner-Reimers-Straße 2–4
D-61352 Bad Homburg
Medizinische Abteilung:
Tel.: 06172–273 2222

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt