

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

YENTREVE 20 mg magensaftresistente Hartkapseln  
YENTREVE 40 mg magensaftresistente Hartkapseln

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

### YENTREVE 20 mg

Jede Hartkapsel enthält 20 mg Duloxetine (als Hydrochlorid).

*Sonstige Bestandteil(e) mit bekannter Wirkung:*

Jede Hartkapsel kann bis zu 37 mg Sucrose enthalten.

### YENTREVE 40 mg

Jede Hartkapsel enthält 40 mg Duloxetine (als Hydrochlorid).

*Sonstige Bestandteil(e) mit bekannter Wirkung:*

Jede Hartkapsel kann bis zu 74 mg Sucrose enthalten.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Magensaftresistente Hartkapsel.

### YENTREVE 20 mg

Undurchsichtig blaues Kapselunterteil mit dem Aufdruck '20 mg' und ein undurchsichtig blaues Kapseloberteil mit dem Aufdruck '9544'.

### YENTREVE 40 mg

Undurchsichtig orangefarbenes Kapselunterteil mit dem Aufdruck '40 mg' und ein undurchsichtig blaues Kapseloberteil mit dem Aufdruck '9545'.

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

YENTREVE ist angezeigt zur Behandlung von Frauen mit mittelschwerer bis schwerer Belastungs(harn)inkontinenz; englisch **S**tress **U**rinary **I**ncontinence - SUI.

YENTREVE wird angewendet bei Erwachsenen.

Weitere Informationen siehe Abschnitt 5.1.

## 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

### Dosierung

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

Es sind jedoch nur begrenzt Daten verfügbar, die die Wirksamkeit von YENTREVE 20 mg zweimal täglich belegen.

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

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

### *Leberfunktionsstörungen*

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

### *Nierenfunktionsstörungen*

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

### *Kinder und Jugendliche*

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

### *Besondere Patientengruppen*

#### *Ältere Patientinnen*

Die Behandlung von älteren Patientinnen sollte mit Vorsicht erfolgen.

### *Absetzen der Behandlung*

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

### *Art der Anwendung*

Zum Einnehmen

### 4.3 Gegenanzeigen

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

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

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

YENTREVE darf nicht in Kombination mit CYP1A2-Inhibitoren, wie Fluvoxamin, Ciprofloxacin oder Enoxacin angewendet werden, da die Kombination zu erhöhten Plasmaspiegeln von Duloxetin führt (siehe Abschnitt 4.5).

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

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

### 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

#### *Manie und epileptische Krampfanfälle*

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

#### *Serotonin-Syndrom/ Malignes Neuroleptisches Syndrom*

Wie bei anderen serotonergen Arzneimitteln kann auch bei der Behandlung mit Duloxetin das Serotonin-Syndrom oder das Maligne Neuroleptische Syndrom (MNS), 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. Das Serotonin-Syndrom in seiner schwersten Form kann dem MNS ähneln, das Hyperthermie, Muskelsteifheit, erhöhte Serum-Kreatinkinase-Spiegel, autonome Instabilität mit möglicherweise schnellen Schwankungen der Vitalparameter und Veränderungen des mentalen Zustands umfasst.

Wenn eine Kombination von Duloxetin mit anderen serotonergen/neuroleptischen 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 YENTREVE zusammen mit pflanzlichen Zubereitungen angewendet wird, die Johanniskraut (*Hypericum perforatum*) enthalten.

#### *Mydriasis*

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

### *Blutdruck und Herzfrequenz*

Bei einigen Patientinnen 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 Patientinnen mit vorbestehendem Bluthochdruck. Deshalb wird bei Patientinnen mit bekanntem Bluthochdruck und/oder anderen Herzerkrankungen eine angemessene Überwachung des Blutdrucks empfohlen, besonders während des ersten Behandlungsmonats. Duloxetin muss bei Patientinnen, deren Zustand durch eine erhöhte Herzfrequenz oder einen erhöhten Blutdruck beeinträchtigt werden könnte, mit Vorsicht angewendet werden. Bei gleichzeitiger Anwendung mit Arzneimitteln, die den Metabolismus von Duloxetin beeinträchtigen könnten, ist Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 4.5). Bei Patientinnen mit anhaltendem Blutdruckanstieg während der Duloxetin-Einnahme sollte entweder eine Dosisreduktion oder ein schrittweises Absetzen in Erwägung gezogen werden (siehe Abschnitt 4.8). Bei Patientinnen mit unkontrolliertem Bluthochdruck darf eine Behandlung mit Duloxetin nicht begonnen werden (siehe Abschnitt 4.3).

### *Nierenfunktionseinschränkung*

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

### *Blutungen*

Im Zusammenhang mit SSRI (engl. Selective Serotonin Reuptake Inhibitor) und SNRI (engl. Serotonin/Noradrenaline Reuptake Inhibitor), einschließlich Duloxetin, wurden Blutungen wie Ekchymosen, Purpura und gastrointestinale Blutungen berichtet. Duloxetin kann das Risiko für postpartale Blutungen erhöhen (siehe Abschnitt 4.6). Vorsicht ist geboten bei Patientinnen, die Antikoagulantien und/oder Arzneimittel erhalten, die bekanntermaßen die Thrombozytenfunktion beeinflussen (z.B. Nichtsteroidale Antiphlogistika (NSAIDs) oder Acetylsalicylsäure (ASS)), und bei Patientinnen mit bekannter Blutungsneigung.

### *Absetzen der Behandlung*

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

Das Risiko für Absetzsymptome bei SSRIs und SNRIs kann auf verschiedenen Faktoren beruhen, dazu zählen die Therapiedauer und die Dosierung sowie der Grad der Dosisreduktion. Die am häufigsten berichteten Reaktionen sind in Abschnitt 4.8 aufgeführt. Die Symptome sind normalerweise leicht bis mittelschwer, bei einigen Patienten können sie jedoch auch schwerwiegend sein. Üblicherweise treten sie innerhalb der ersten Tage nach Absetzen auf. Sehr selten wurde auch berichtet, dass Absetzsymptome bei Patienten auftraten, die versehentlich eine einzelne Dosis ausgelassen hatten. Im Allgemeinen sind diese Symptome selbst limitierend und verschwinden gewöhnlich innerhalb von 2 Wochen, obgleich sie bei einigen Patienten auch länger (2-3 Monate oder mehr) anhalten können. Deshalb wird empfohlen, Duloxetin unter Berücksichtigung der Bedürfnisse des Patienten langsam stufenweise über einen Zeitraum von mindestens 2 Wochen auszuschleichen (siehe Abschnitt 4.2).

### *Hyponatriämie*

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

### *Suizid/Suizidgedanken oder klinische Verschlechterung*

Obwohl YENTREVE 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 YENTREVE 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 YENTREVE empfohlen (siehe Abschnitt 4.2).

### *Anwendung bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren*

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

### *Arzneimittel, die Duloxetin enthalten*

Duloxetin wird unter verschiedenen Handelsnamen in verschiedenen Indikationen (Behandlung von Schmerzen bei diabetischer Polyneuropathie, Depression, generalisierter Angststörung und 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 (> 10-fache Erhöhung gegenüber den Normalwerten), Hepatitis und Gelbsucht berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Die meisten Fälle traten in den ersten Behandlungsmonaten auf. Die Form der Leberschädigung war überwiegend hepatozellulär. Duloxetin sollte mit Vorsicht angewendet werden bei Patientinnen, die eine Leberschädigung haben oder die andere Arzneimittel einnehmen, die zu Leberschädigung führen können.

#### *Akathisie/psychomotorische Unruhe*

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

#### *Sexuelle Funktionsstörung*

Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI)/Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SNRI) können Symptome einer sexuellen Funktionsstörung verursachen (siehe Abschnitt 4.8). Es wurden lang anhaltende sexuelle Funktionsstörungen berichtet, bei denen die Symptome trotz der Absetzung von SSRI/SNRI bestehen blieben.

#### *Sucrose*

YENTREVE magensaftresistente Hartkapseln enthalten Sucrose. Patientinnen mit der seltenen hereditären Fructose-Intoleranz, Glucose-Galactose-Malabsorption oder Saccharase-Isomaltase-Mangel dürfen dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

#### *Natrium*

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Kapsel, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

### **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 YENTREVE Einnahme vergehen, bevor mit der Einnahme eines MAO-Hemmers begonnen wird (siehe Abschnitt 4.3).

Die Kombination von YENTREVE 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 YENTREVE 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 YENTREVE mit starken CYP1A2 Inhibitoren zu einer höheren Konzentration von Duloxetin führen kann. Fluvoxamin (100 mg einmal täglich), ein potenter Inhibitor von CYP1A2, senkte die Plasma-Clearance von Duloxetin um 77 % und erhöhte die AUC<sub>0-1</sub> um das 6fache. Deshalb darf YENTREVE 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 YENTREVE und anderen als den nachfolgend aufgeführten ZNS wirksamen Arzneimitteln vor. Infolgedessen ist bei Kombination von YENTREVE 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 Patientinnen berichtet, die gleichzeitig SSRIs/SNRIs mit serotonergen Arzneimitteln eingenommen haben. Vorsicht ist geboten, wenn YENTREVE 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 H<sub>2</sub>-Antagonisten:* Die gleichzeitige Gabe von YENTREVE 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*

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

### *Schwangerschaft*

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

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

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

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

Daten aus epidemiologischen Studien deuten darauf hin, dass die Anwendung von Selektiven Serotonin-Wiederaufnahme-Inhibitoren (SSRI) in der Schwangerschaft, insbesondere im späten Stadium einer Schwangerschaft, das Risiko für das Auftreten einer primären pulmonalen Hypertonie bei Neugeborenen (PPHN, auch persistierende pulmonale Hypertonie genannt) erhöhen kann. Obwohl es keine Studien gibt, die einen Zusammenhang zwischen der Behandlung mit SSRI 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 Entzugssymptomen, die im Zusammenhang mit der Duloxetin-Einnahme beobachtet wurden, können Hypotonie, Tremor, nervöse Unruhe, Schwierigkeiten beim Füttern, Atemnot und zerebrale Krampfanfälle gehören. In der Mehrzahl der Fälle traten diese entweder bei der Entbindung oder innerhalb weniger Tage danach auf.

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

#### 4.8 Nebenwirkungen

##### a. Zusammenfassung des Nebenwirkungsprofils

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen bei Patientinnen, die in klinischen Studien zu SUI und zu anderen Erkrankungen des unteren Harntraktes mit YENTREVE behandelt wurden, waren Übelkeit, Mundtrockenheit, Müdigkeit und Obstipation. Die Analyse der Daten aus vier placebokontrollierten klinischen Studien über jeweils 12 Wochen an Patientinnen mit Belastungsinkontinenz mit insgesamt 958 Patientinnen, die Duloxetin und 955 Patientinnen, die Placebo erhielten, zeigte, dass die berichteten Nebenwirkungen meistens innerhalb der ersten Behandlungswoche auftraten. Die häufigsten unerwünschten Wirkungen waren jedoch in der Mehrzahl leicht bis mittelschwer und verschwanden innerhalb von 30 Tagen nach ihrem Auftreten (z.B. Übelkeit).

##### b. Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen

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

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 | Nicht bekannt |
|------------------------------------------------|----------------------|--------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------|---------------|
| <i>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</i> |                      |                                |                                                                                                                                               |             |               |
|                                                |                      | Laryngitis                     |                                                                                                                                               |             |               |
| <i>Erkrankungen des Immunsystems</i>           |                      |                                |                                                                                                                                               |             |               |
|                                                |                      | Überempfindlichkeitsreaktion   | Anaphylaktische Reaktion                                                                                                                      |             |               |
| <i>Endokrine Erkrankungen</i>                  |                      |                                |                                                                                                                                               |             |               |
|                                                |                      | Hypothyreose                   |                                                                                                                                               |             |               |
| <i>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</i>   |                      |                                |                                                                                                                                               |             |               |
|                                                | Verminderter Appetit | Dehydratation                  | Hyperglykämie (hauptsächlich bei Diabetes-Patienten berichtet)<br>Hyponatriämie<br>SIADH (Syndrom der inadäquaten ADH-Sekretion) <sup>6</sup> |             |               |
| <i>Psychiatrische Erkrankungen</i>             |                      |                                |                                                                                                                                               |             |               |
|                                                | Schlaflosigkeit      | Zähneknirschen<br>Verwirrtheit | Suizidales Verhalten <sup>5,6</sup>                                                                                                           |             |               |

| Sehr häufig                                                       | Häufig                                                                              | Gelegentlich                                                                           | Selten                                                                                                                                                                                                                        | Sehr selten | Nicht bekannt                                      |
|-------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------|----------------------------------------------------|
|                                                                   | Agitiertheit<br>Libidoverminderung<br>Angst<br>Schlafstörungen                      | Apathie<br>Abnormaler Orgasmus<br>Abnormale Träume                                     | Suizidgedanken <sup>5,7</sup><br>Manie <sup>6</sup><br>Halluzinationen<br>Aggression und Wut <sup>4,6</sup>                                                                                                                   |             |                                                    |
| <i>Erkrankungen des Nervensystems</i>                             |                                                                                     |                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                               |             |                                                    |
|                                                                   | Kopfschmerzen<br>Schwindel<br>Lethargie<br>Schläfrigkeit<br>Tremor<br>Paraesthesien | Nervosität<br>Aufmerksamkeitsstörung<br>Geschmacksstörung<br>Schlechter Schlaf         | Serotonin-Syndrom <sup>6</sup><br>Krampfanfälle <sup>1,6</sup><br>Myoklonus<br>Akathisie <sup>6</sup><br>Psychomotorische Unruhe <sup>6</sup><br>Extrapyramidale Symptome <sup>6</sup><br>Dyskinesie<br>Restless Legs-Syndrom |             |                                                    |
| <i>Augenerkrankungen</i>                                          |                                                                                     |                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                               |             |                                                    |
|                                                                   | Unscharfes Sehen                                                                    | Mydriasis<br>Sehstörungen<br>Trockenes Auge                                            | Glaukom                                                                                                                                                                                                                       |             |                                                    |
| <i>Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths</i>                   |                                                                                     |                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                               |             |                                                    |
|                                                                   | Vertigo                                                                             | Tinnitus <sup>1</sup><br>Ohrenschmerzen                                                |                                                                                                                                                                                                                               |             |                                                    |
| <i>Herzerkrankungen</i>                                           |                                                                                     |                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                               |             |                                                    |
|                                                                   |                                                                                     | Herzklopfen<br>Tachykardie                                                             | Supra-ventrikuläre Arrhythmien, überwiegend Vorhofflimmern <sup>6</sup>                                                                                                                                                       |             | Stress-Kardiomyopathie (Takotsubo-Kardiomyopathie) |
| <i>Gefäßerkrankungen</i>                                          |                                                                                     |                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                               |             |                                                    |
|                                                                   | Hypertonie <sup>3,7</sup><br>Erröten                                                | Synkope <sup>2</sup><br>Blutdruckanstieg                                               | Hypertensive Krise <sup>3</sup><br>Orthostatische Hypotension <sup>2</sup><br>Kalte Extremitäten                                                                                                                              |             |                                                    |
| <i>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</i> |                                                                                     |                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                               |             |                                                    |
|                                                                   |                                                                                     | Gähnen                                                                                 | Engegefühl im Rachen<br>Epistaxis<br>Interstitielle Lungenerkrankung <sup>10</sup><br>Eosinophile Pneumonie <sup>6</sup>                                                                                                      |             |                                                    |
| <i>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</i>                    |                                                                                     |                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                               |             |                                                    |
| Übelkeit<br>Mundtrockenheit<br>Obstipation                        | Diarrhoe<br>Abdominalschmerzen<br>Erbrechen<br>Dyspepsie                            | Gastrointestinale Blutungen <sup>7</sup><br>Gastroenteritis<br>Stomatitis<br>Aufstoßen | Hämatochezie<br>mikroskopische Kolitis <sup>9</sup>                                                                                                                                                                           |             |                                                    |

| Sehr häufig                                                         | Häufig                    | Gelegentlich                                                                                                                 | Selten                                                                                                            | Sehr selten               | Nicht bekannt |
|---------------------------------------------------------------------|---------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|---------------|
|                                                                     |                           | Gastritis<br>Dysphagie<br>Flatulenz<br>Mundgeruch                                                                            |                                                                                                                   |                           |               |
| <i>Leber- und Gallenerkrankungen</i>                                |                           |                                                                                                                              |                                                                                                                   |                           |               |
|                                                                     |                           | Hepatitis <sup>3</sup><br>Erhöhte<br>Leberenzymwerte<br>(ALT, AST,<br>alkalische<br>Phosphatase)<br>Akute<br>Leberschädigung | Leberinsuffizienz <sup>6</sup><br>Ikterus <sup>6</sup>                                                            |                           |               |
| <i>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</i>           |                           |                                                                                                                              |                                                                                                                   |                           |               |
|                                                                     | Vermehrtes<br>Schwitzen   | Hautausschlag<br>Nachtschweiß<br>Urtikaria<br>Kontakt-<br>Dermatitis<br>Kalter Schweiß<br>Erhöhte Neigung<br>zu Blutergüssen | Stevens-Johnson<br>Syndrom <sup>6</sup><br>Angioödem <sup>6</sup><br>Lichtüberempfindli-<br>chkeit der Haut       | Kutane<br>Vaskulit-<br>is |               |
| <i>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</i>       |                           |                                                                                                                              |                                                                                                                   |                           |               |
|                                                                     |                           | Muskuloskeletale<br>Schmerzen<br>Muskelsteifigkeit<br>Muskelkrämpfe<br>Krampf der<br>Kaumuskulatur                           | Muskelzuckungen                                                                                                   |                           |               |
| <i>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</i>                         |                           |                                                                                                                              |                                                                                                                   |                           |               |
|                                                                     |                           | Harnverzögerung<br>Dysurie<br>Nykturie<br>Pollakisurie<br>Abnor-<br>maler Uringeruch                                         | Harnverhalten <sup>6</sup><br>Polyurie<br>Verminderter<br>Harnfluss                                               |                           |               |
| <i>Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse</i>        |                           |                                                                                                                              |                                                                                                                   |                           |               |
|                                                                     |                           | Gynäkologische<br>Blutungen<br>Menopausale<br>Symptome                                                                       | Menstruationsstöru-<br>ngen<br>Galaktorrhoe<br>Hyperprolaktinämi-<br>e<br>Postpartale<br>Hämorrhagie <sup>6</sup> |                           |               |
| <i>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</i> |                           |                                                                                                                              |                                                                                                                   |                           |               |
| Müdigkeit                                                           | Asthenie<br>Schüttelfrost | Brustschmerzen <sup>7</sup><br>Stürze <sup>8</sup><br>Unbehagen<br>Kältegefühl<br>Durst<br>Unwohlsein<br>Hitzegefühl         | Gangstörung                                                                                                       |                           |               |

| Sehr häufig           | Häufig | Gelegentlich                                                                                                         | Selten                            | Sehr selten | Nicht bekannt |
|-----------------------|--------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|-------------|---------------|
| <i>Untersuchungen</i> |        |                                                                                                                      |                                   |             |               |
|                       |        | Gewichtsabnahme<br>Gewichtszunahme<br>Erhöhter<br>Cholesterinspiegel im Blut<br>Kreatinphosphokinase-Anstieg im Blut | Erhöhter<br>Kaliumspiegel im Blut |             |               |

<sup>1</sup> Es wurden auch nach Absetzen der Therapie Fälle von Krampfanfällen und Fälle von Tinnitus berichtet.

<sup>2</sup> Fälle von orthostatischer Hypotension und Synkope wurden besonders zu Beginn der Therapie berichtet.

<sup>3</sup> Siehe Abschnitt 4.4.

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

<sup>5</sup> 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).

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

<sup>7</sup> Statistisch nicht signifikant anders als Placebo.

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

<sup>9</sup> Geschätzte Häufigkeit basierend auf allen klinischen Studiendaten.

<sup>10</sup> Geschätzte Häufigkeit basierend auf placebokontrollierten klinischen Studien.

### *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 intensives Träumen), Müdigkeit, Somnolenz, Agitation oder Ängstlichkeit, Übelkeit und/oder Erbrechen, Tremor, Kopfschmerzen, Myalgie, 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).

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.

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<sub>1c</sub>-Werte waren sowohl bei Duloxetin- als auch Placebobehandlung stabil. In den bis zu 52 Wochen dauernden Verlängerungsphasen dieser Studien wurde eine Erhöhung der HbA<sub>1c</sub>-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.

#### 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 über das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Webseite: <http://www.bfarm.de> anzuzeigen.

#### **4.9 Überdosierung**

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

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

##### *Pharmakodynamische Wirkungen*

In tierexperimentellen Studien führte eine erhöhte Konzentration von 5-HT und NA im sakralen Rückenmark zu einem erhöhten Urethratonus durch eine verstärkte N. pudendus-Stimulation des quergestreiften Harnröhrenschließmuskels, der nur während der Speicherungsphase des Miktionszyklus auftrat. Bei Frauen wird ein ähnlicher Mechanismus angenommen, der unter körperlicher Belastung zu einem stärkeren Verschluss der Harnröhre während der Speicherungsphase führt; dies könnte die Wirkung von Duloxetin bei der Behandlung von Frauen mit Belastungsinkontinenz erklären.

##### *Klinische Wirksamkeit und Sicherheit*

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

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

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

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

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

*YENTREVE und vorangegangene Inkontinenzoperationen:* Es gibt begrenzte Hinweise darauf, dass der klinische Nutzen von YENTREVE für Patientinnen, bei denen zuvor ein chirurgischer Eingriff stattgefunden hatte, nicht vermindert ist.

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

### *Kinder und Jugendliche*

Die Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA) verzichtet auf die Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen klinischer Prüfungen mit YENTREVE in allen Untergruppen der pädiatrischen Bevölkerung in der Behandlung von Belastungs(harn)inkontinenz. Für weitere Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen siehe Abschnitt 4.2.

## **5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

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

*Resorption:* Duloxetin wird nach oraler Gabe gut resorbiert, nach 6 Stunden wird die maximale Konzentration  $c_{\max}$  erreicht. Die absolute orale Bioverfügbarkeit von Duloxetin liegt zwischen 32 % und 80 % (im Mittel 50 %; N = 8 Probanden). Nahrungsaufnahme verzögert die Zeit bis zum Erreichen der maximalen Konzentration von 6 auf 10 Stunden und vermindert geringfügig das Ausmaß der Resorption (etwa 11 %).

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

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

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

#### *Spezielle Patientengruppen*

*Alter:* Pharmakokinetische Unterschiede wurden zwischen jüngeren und älteren ( $\geq 65$  Jahren) Frauen festgestellt (bei älteren Frauen ist die AUC ca. 25 % größer und die Halbwertszeit ca. 25 % länger), dennoch reicht der Umfang dieser Veränderungen nicht aus, eine Dosisanpassung zu rechtfertigen.

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

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

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

### **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

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

Bei weiblichen Mäusen, die über 2 Jahre eine Hochdosistherapie von Duloxetine (144 mg/kg/d) erhielten, traten vermehrt hepatozelluläre Adenome und Karzinome auf; aber es wird angenommen, dass diese sekundär als Folge einer Leberenzyminduktion entstanden sind. Die klinische Relevanz dieser Daten aus Untersuchungen an Mäusen für den Menschen ist unbekannt. Weibliche Ratten, die Duloxetine vor und während der Befruchtung sowie in der Frühphase der Trächtigkeit erhielten, zeigten bei einer systemischen Exposition, die schätzungsweise bis zum Maximum der klinischen Exposition (AUC) reichte eine verminderte maternale Nahrungsaufnahme und ein geringeres Körpergewicht, eine Unterbrechung des Estrogenzyklus, eine Senkung der 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 Duloxetine wurden keine Missbildungen beobachtet. In

einer prä-/postnatalen Toxizitätsstudie an Ratten induzierte Duloxetine Verhaltensabnormalitäten bei den Nachkommen nach systemischer Exposition unterhalb der maximalen klinischen Exposition (AUC).

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

##### *YENTREVE 20 mg*

Gelatine  
Natriumdodecylsulfat  
Titandioxid (E 171)  
Indigocarmin (E 132)  
Essbare Drucktinte schwarz.

Essbare Drucktinte:

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

##### *YENTREVE 40 mg*

Gelatine  
Natriumdodecylsulfat  
Titandioxid (E 171)  
Indigocarmin (E 132)  
Eisen(III)-oxid (E 172)  
Eisen(III)-hydroxid-oxid x H<sub>2</sub>O (E 172)  
Essbare Drucktinte schwarz.

Essbare Drucktinte:

synthetisches Eisen(II,III)-oxid (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.

YENTREVE 20 mg

YENTREVE 20 mg ist in Packungen mit 28, 56 und 98 magensaftresistenten Hartkapseln erhältlich.

YENTREVE 40 mg

YENTREVE 40 mg ist in Packungen mit 28, 56, 98 und 140 magensaftresistenten Hartkapseln und in einer Bündelpackung mit 196 (2 Packungen zu je 98) magensaftresistenten 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., Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht, Niederlande

### **7.a Parallel vertrieben und umgepackt:**

kohlpharma GmbH

Im Holzhau 8

66663 Merzig

## **8. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/04/280/001

EU/1/04/280/002

EU/1/04/280/003

EU/1/04/280/004

EU/1/04/280/005

EU/1/04/280/006

EU/1/04/280/007

EU/1/04/280/008

## **9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung: 11. August 2004

Datum der letzten Verlängerung: 24 Juni 2009

## **10. STAND DER INFORMATION**

Juni 2024

## **11. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig

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