

BILAG I
PRODUKTRESUME

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg

1. LÆGEMIDLETS NAVN

DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM 30 mg hårde enterokapsler.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver kapsel indeholder 30 mg duloxetin (som hydrochlorid).

Hjælpestof: Saccharose 8,6 mg

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Hårde enterokapsler.

Mat hvid kapselbund med påskriften "30 mg" og mat blå kapseltop med påskriften "9543".

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Behandling af perifere diabetiske neuropatiske smerter hos voksne.

4.2 Dosering og indgivelsesmåde

Til oral brug.

Voksne

Startdosering samt den anbefalede vedligeholdelsesdosering er 60 mg daglig uden hensyntagen til måltider. Doseringer over 60 mg én gang daglig op til maksimaldosis på 120 mg én gang daglig i ligelig fordelte doser er evalueret ud fra et sikkerhedsmæssigt perspektiv i kliniske forsøg. Der ses store inter-individuelle variationer i plasmakoncentrationen af duloxetin (se pkt. 5.2). Derfor kan nogle patienter, som ikke responderer tilstrækkeligt på 60 mg, drage nytte af en højere dosis.

Respons på behandlingen bør evalueres efter 2 måneder. Hos de patienter, som har utilstrækkelig initialt respons, er yderligere respons efter dette tidspunkt er usandsynligt.

Den terapeutiske effekt bør vurderes med jævne mellemrum (mindst hver tredje måned) (se pkt. 5.1).

Ældre:

Man bør ikke reducere dosis ved behandling af ældre patienter udelukkende på grund af alder. Der bør dog udvises forsigtighed ved behandling af ældre (se pkt. 5.2).

Børn og unge:

Der er ingen erfaring med brug af DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM hos børn og unge (se pkt. 4.4).

Leverinsufficiens:

DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM bør ikke gives til patienter med nedsat leverfunktion på grund af leversygdom (se pkt. 4.3 og 5.2).

Nyreinsufficiens:

Dosisjustering er ikke nødvendig til patienter med let eller moderat nedsat nyrefunktion (kreatinin-clearance 30-80 ml/min). DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM bør ikke bruges til patienter med svært nedsat nyrefunktion (kreatinin-clearance < 30 ml/min; se pkt. 4.3).

Afbrydelse af behandling:

Pludselig afbrydelse af behandlingen bør undgås. Ved ophør af behandling med DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM skal dosis gradvis reduceres over en periode på mindst en til to uger for at mindske risikoen for seponeringssymptomer (se pkt. 4.4 og 4.8). Ved forekomst af utålelige symptomer efter en nedsættelse af dosis eller ved seponering kan det overvejes at vende tilbage til den tidligere ordinerede dosis. Derefter kan lægen fortsætte nedsættelse af dosis – denne gang i flere trin.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller overfor et eller flere af hjælpestofferne.

DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM må ikke anvendes sammen med ikke-selektive, irreversible monoaminoxidase-hæmmere - MAO-hæmmere (se pkt. 4.5).

Leversygdomme resulterende i nedsat leverfunktion (se pkt. 5.2).

DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM må ikke anvendes sammen med potente CYP1A2 hæmmere, som fluvoxamin, ciprofloxacin og enoxacin, idet kombinationen resulterer i forhøjet plasmakonzentration af duloxetin (se pkt. 4.5).

Svært nedsat nyrefunktion (kreatinin-clearance < 30 ml/min.) (se pkt. 4.4).

For patienter med ukontrolleret hypertension, er der kontraindikation for opstart af behandling med DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM, da det kan udsætte patienterne for en potentiel risiko for hypertensive kriser (se pkt. 4.4 og 4.8).

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Mani og krampeanfald

DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM skal anvendes med forsigtighed til patienter med en anamnese med mani eller en diagnose med bipolar forstyrrelse og/eller krampeanfald.

Mydriasis

Der er rapporteret om tilfælde af mydriasis i forbindelse med duloxetin, og der skal derfor udvises forsigtighed ved udskrivning af DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM til patienter med forhøjet intraokulært tryk eller til patienter med risiko for akut snærvinklet glaukom.

Blodtryk og hjertefrekvens

Duloxetin har været forbundet med en øgning af blodtrykket og klinisk signifikant hypertension hos nogle patienter. Dette kan skyldes duloxetins noradrenerge effekt. For duloxetin er der rapporteret tilfælde af hypertensive kriser, specielt hos patienter, der tidligere har haft hypertension. Hos patienter med kendt hypertension og/eller anden hjertelidelse anbefales det derfor, at blodtrykket monitoreres, særligt i løbet af den første måned af behandlingen. Duloxetin bør bruges med forsigtighed til patienter, hvis tilstand kan bringes i fare ved øget hjertefrekvens eller øget blodtryk. Der bør ligeledes udvises forsigtighed, når duloxetin bruges sammen med medicin, der kan forringe dets metabolisme (se pkt. 4.5). Hos patienter som oplever et vedvarende forhøjet blodtryk under behandling med duloxetin, bør enten reduktion af eller gradvis ophør med behandlingen overvejes (se pkt. 4.8). Hos patienter med ukontrolleret hypertension bør behandling med duloxetin ikke sættes i gang (se pkt. 4.3.).

Nedsat nyrefunktion

Forhøjede plasmakoncentrationer af duloxetin forekommer hos patienter med svært nedsat nyrefunktion i hæmodialyse (kreatinin-clearance < 30 ml/min.). For patienter med svært nedsat nyrefunktion se pkt. 4.3. For information om patienter med let til moderat nyreinsufficiens se pkt. 4.2.

Samtidig brug af antidepressiva

Der bør udvises forsigtighed ved samtidig brug af DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM og antidepressiva. Specielt anbefales det ikke at kombinere med selektive reversible MAO-hæmmere.

Perikon

Uønskede virkninger kan forekomme hyppigere ved samtidig brug af DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM og naturlægemidler samt kosttilskud indeholdende perikon (*hypericum perforatum*).

Depression, selvmordsforestillinger og -adfærd

Selvom DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM ikke er indiceret til behandling af depression, findes det aktive stof (duloxetin) også som et antidepressivt lægemiddel. Depression er forbundet med en øget risiko for selvmordstanker, at forvolde skade på sig selv og selvmord (selvmordsrelaterede handlinger). Risikoen forbliver indtil, at der er signifikant remission. Da der muligvis ikke sker nogen forbedring i tilstanden i de første få uger eller mere af behandlingen, skal patienterne overvåges nøje, indtil der er sket en forbedring. Det er generel klinisk erfaring med alle antidepressive behandlinger, at risikoen for selvmord kan stige i de tidlige stadier af behandlingen. Patienter, der tidligere har udført selvmordsrelaterede handlinger, eller patienter, der før behandlingsstart har udvist en signifikant grad af selvmordsforestillinger, har en større risiko for selvmordstanker eller selvmordsadfærd og bør følges nøje under behandlingen. En metaanalyse af placebokontrollerede kliniske forsøg af antidepressive lægemidler til behandling af psykiske lidelser, viste en lille forøget risiko for selvmordsadfærd med antidepressiva sammenlignet med placebo hos patienter under 25 år. Der er blevet rapporteret tilfælde af selvmordstanker og -adfærd under duloxetinbehandling eller tidligt efter behandlingens ophør (se pkt. 4.8). Læger bør opfordre patienterne til at rapportere alle bekymrende tanker, følelser eller depressive symptomer, de måtte have på et hvilket som helst tidspunkt. Hvis patienten, under DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM-behandling, udvikler agitation eller depressive symptomer, bør en specialist konsulteres, eftersom depression er en alvorlig medicinsk tilstand. Hvis det vurderes, at der skal iværksættes en farmakologisk antidepressiv behandling, bør DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM gradvist seponeres (se pkt. 4.2).

Brug hos børn og unge under 18 år

Der er ikke foretaget nogen kliniske forsøg med duloxetin på børn. DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM bør ikke bruges til behandling af børn og unge under 18 år. I kliniske forsøg blev selvmordsrelateret adfærd (selvmordsforsøg og selvmordstanker) og fjendtlighed (overvejende aggression, modsættende adfærd og vrede) hyppigere observeret hos børn og unge behandlet med antidepressiva sammenlignet med placebobehandlede. Hvis der alligevel tages en beslutning om at behandle på baggrund af kliniske behov, skal patienten nøje overvåges for opdukken af selvmordssymptomer. Der mangler data på langtidsikkerhed hos børn og unge hvad angår vækst, modning, kognitiv- og adfærdsudvikling.

Blødning

Blødningsabnormaliteter såsom ekkymoser, purpura og gastrointestinal blødning er set ved brug af selektive serotoningenoptags-hæmmere – (SSRI-præparater) og serotonin/noradrenalin-genoptags-hæmmere (SNRI-præparater). Det anbefales at udvise forsigtighed hos patienter i behandling med antikoagulantia og/eller lægemidler, som påvirker trombocytfunktionen, og hos patienter med kendt blødningstendens.

Hyponatriæmi

Hyponatriæmi er i sjældne tilfælde, hovedsagligt hos ældre, blevet rapporteret ved indgivelse af DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM. Der skal udvises forsigtighed ved behandling af følgende patienter med øget risiko for hyponatriæmi: Ældre, cirrose eller dehydrerede patienter samt patienter i behandling med diuretika. Hyponatriæmi kan skyldes et syndrom med uhensigtsmæssig sekretion af anti-diuretisk hormon (SIADH).

Seponering af behandlingen

Der kan opstå seponeringssymptomer ved behandlingsophør, især hvis behandlingen stoppes pludseligt (se pkt. 4.8). I kliniske forsøg er der observeret utilsigtede hændelser ved pludselig afbrydelse af behandlingen hos ca. 45 % og 23 % af patienterne behandlet med hhv. DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM og placebo.

Risikoen for seponeringssymptomer set for SSRI og SNRI kan afhænge af flere faktorer blandt andet behandlingsvarigheden, dosis og hvor hurtigt dosis reduceres. De mest almindelige bivirkninger er anført under punkt 4.8. Disse symptomer er generelt lette til moderate, for nogle patienter kan de dog være svære i intensitet. Symptomerne vil sædvanligvis opstå inden for de første fem dage efter behandlingsophør. Der har dog været sjældne rapporter af tilfælde med disse symptomer hos patienter, der af vanvare har glemt en dosis. Generelt er disse symptomer selvbegrænsende og forsvinder sædvanligvis inden for 2 uger, selvom de i nogle tilfælde kan vare ved i længere tid (2-3 måneder eller flere). Ved afbrydelse af behandling anbefales det derfor, at duloxetin gradvis nedtrappes over en periode på ikke mindre end 2 uger i henhold til patientens behov (se pkt. 4.2.).

Akatisi/psykomotorisk uro

Brugen af duloxetin er forbundet med udvikling af akatisi. Dette kommer til udtryk ved subjektivt ubehag eller pinefuld uro samt et behov for ofte at ændre position i følgeskab med manglende evne til at sidde eller stå stille. Der er størst sandsynlighed for, at det forekommer inden for de første par uger af behandlingsforløbet. Det kan muligvis være skadeligt for patienter, der udvikler disse symptomer, at øge dosis.

Lægemedler indeholdende duloxetin

Duloxetin benyttes under forskellige varemærker til flere indikationer (behandling af diabetiske neuropatiske smerter, moderate til svære depressioner så vel som stressinkontinens). Brugen af flere end et af disse produkter samtidig bør undgås.

Hepatitis/forhøjede leverenzzymer

Tilfælde af leverskade herunder alvorlig forhøjede leverenzzymer (>10 gange den normale øvre grænse), hepatitis og gulsot er sjældent rapporteret for duloxetin (se pkt. 4.8). De fleste skete indenfor de første 4 måneder af behandlingen. Det mønster der tegner sig for leverskade er overvejende hepatocellulært. Duloxetin bør bruges med forsigtighed til patienter i behandling med andre lægemiddelmiddelstoffer, som er forbundet med leverskade.

Saccharose

DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM-enterokapsler indeholder saccharose. Patienter med sjældne arvelige lidelser som fructoseintolerans, glucose-galactose-malabsorption eller invertase-isomaltase-insufficiens bør ikke tage denne medicin.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

CNS-lægemedler: Foruden de nedenfor nævnte interaktioner er risikoen ved brug af duloxetin i kombination med andre CNS-aktive lægemidler ikke blevet systematisk undersøgt. Som konsekvens deraf anbefales det at udvise forsigtighed, når DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM tages sammen med andre centralt virkende lægemidler eller stoffer, herunder alkohol og sederende lægemidler (benzodiazepiner, morfinlignende præparater, antipsykotika, phenobarbital, sederende antihistaminer).

Monoaminoxidasehæmmere (MAO-hæmmere): På grund af risikoen for serotonin syndrom må DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM ikke anvendes sammen med ikke-selektive, irreversible monoaminoxidasehæmmere (MAO-hæmmere) eller i mindst 14 dage efter afbrudt behandling med en MAO-hæmmer. På baggrund af duloxetins halveringstid skal der gå mindst 5 dage efter endt behandling med DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM, før en behandling med en MAO-hæmmer påbegyndes (se afsnit 4.3).

Risikoen for serotonin syndrom for selektive, reversible MAO-hæmmere som moclobemid er lavere. Samtidig brug af DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM og selektive, reversible MAO-hæmmere anbefales dog ikke (se pkt. 4.4).

Serotonin syndrom: Der er i sjældne tilfælde rapporteret om serotonin syndrom hos patienter i behandling med SSRI-præparater (f.eks. paroxetin eller fluoxetin) sammen med serotonerge lægemidler. Det anbefales at udvise forsigtighed, hvis DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM anvendes sammen med serotonerge antidepressiva som SSRI-præparater, tricykliske præparater (f.eks. clomipramin eller amitriptylin), perikon (*hypericum perforatum*), venlafaxin eller triptaner, tramadol, pethidin og tryptophan.

Duloxetins virkning på andre lægemidler

Lægemidler, der metaboliseres via CYP1A2: Theophyllins (et CYP1A2-substrat) farmakokinetik blev ikke påvirket signifikant ved samtidig behandling med duloxetin (60 mg to gange daglig).

Lægemidler, der metaboliseres via CYP2D6: Duloxetin er en moderat CYP2D6-hæmmer. Når duloxetin blev givet i doser af 60 mg to gange dagligt sammen med en enkelt dosis af desipramin, et CYP2D6-substrat, blev AUC for desipramin forøget 3 gange. Samtidig behandling med duloxetin (40 mg to gange daglig) forøger steady state AUC for tolterodin (2 mg to gange daglig) med 71 %, men påvirker ikke farmakokinetikken for tolterodins aktive 5-hydroxy-metabolit, og der anbefales ingen dosisjustering. Det anbefales at udvise forsigtighed ved administration af DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM sammen med præparater, som hovedsageligt metaboliseres via CYP2D6 (risperidon, tricykliske antidepressiva [TCA'er] såsom nortriptylin, amitriptylin og imipramin), specielt hvis disse præparater har et snævert terapeutisk indeks (som f.eks. flecainid, propafenon og metoprolol).

P-piller og andre steroider: *In vitro* studier viser, at duloxetin ikke inducerer CYP3A's nedbrydende aktivitet. Der er ikke udført specifikke *in vivo* interaktionsstudier.

Antikoagulanter og antitrombotiske midler: Der bør udvises forsigtighed, når duloxetin gives sammen med orale antikoagulanter eller antitrombotiske midler på grund af en potentiel øget risiko for blødning, der kan tilskrives en farmakodynamisk interaktion. Endvidere er der rapporteret stigning i INR-værdier, når duloxetin blev givet til patienter, der samtidigt blev behandlet med warfarin. Hos raske forsøgspersoner i et klinisk farmakologisk forsøg resulterede co-administration af duloxetin med warfarin ved steady state dog ikke i en klinisk signifikant ændring i INR fra baseline eller i farmakokinetikken af R- eller S-warfarin.

Andre lægemidlers virkning på duloxetin

Antacida og H₂-antagonister: Samtidig administration af duloxetin med aluminium- og magnesiumholdige antacida eller med famotidin har ingen signifikant virkning på absorptionshastigheden eller absorptionsfraktionen af duloxetin efter en oral dosis på 40 mg.

CYP1A2-hæmmere: Da CYP1A2 er involveret i metabolismen af duloxetin, vil samtidig behandling med duloxetin og potente CYP1A2-hæmmere sandsynligvis medføre højere koncentrationer af duloxetin. Fluvoxamin (100 mg én gang daglig), en potent CYP1A2-hæmmer, mindskede den tilsyneladende plasma-clearance for duloxetin med omtrent 77 % og øgede AUC₀₋₁ 6 gange. Behandling med DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM bør derfor ikke kombineres med potente CYP1A2-hæmmere som fluvoxamin (se pkt. 4.3)

CYP1A2-fremmere: Befolkningsfarmakokinetiske analyser har vist, at rygere har næsten 50 % lavere plasmakoncentration af duloxetin sammenlignet med ikke-rygere.

4.6 Graviditet og amning

Graviditet

Der er ingen data for brug af duloxetin hos gravide kvinder. Dyreforsøg har vist reproduktions-toksicitet ved systemisk indgift af duloxetin i doser (AUC) mindre end den maksimale kliniske dosis (se pkt. 5.3).

Den potentielle risiko for mennesker er ukendt. Som for andre serotonerge lægemidler kan seponeringssymptomer forekomme hos det nyfødte barn, hvis moderen har indtaget duloxetin i den sidste del af graviditeten. DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM bør kun bruges under graviditeten, hvis de potentielle behandlingsfordele opvejer de potentielle risici for fosteret. Kvinder, der bliver gravide eller har planer om at blive gravide under behandlingen, bør gøre deres læge opmærksom på dette.

Amning

Duloxetin udskilles meget svagt i modermælken hos ammende kvinder. Dette er baseret på et forsøg med 6 mælkeproducerende patienter, der ikke ammede deres børn. Den anslåede dosis i mg/kg, som et spædbarn ville modtage, er omkring 0,14 % af moderens dosis (se pkt. 5.2). Eftersom sikkerheden af duloxetin hos spædbørn ikke er kendt, frarådes behandling med DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM i den periode der ammes.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

Der er ikke foretaget undersøgelser af virkningen på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner. DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM kan være forbundet med sedation og svimmelhed. Patienter bør informeres om, at hvis de oplever sedation eller svimmelhed, bør de undgå mulige farlige aktiviteter såsom bilkørsel og betjening af maskiner.

4.8 Bivirkninger

Tabel 1 viser observerede bivirkninger fra spontane rapporter samt fra placebo-kontrollerede kliniske forsøg (omfattende en total på 6828 patienter – heraf fik 4199 patienter duloxetin og 2629 patienter fik placebo).

De mest almindelige observerede bivirkninger hos patienter med diabetiske neuropatiske smerter i behandling med DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM var: Kvalme, hovedpine, mundtørhed, søvnighed og svimmelhed.

Tabel 1: Bivirkninger

Skønnet hyppighed: Meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ og $< 1/10$), ikke almindelige ($\geq 1/1000$ og $< 1/100$), sjælden ($\geq 1/10.000$ og $< 1/1000$), meget sjælden ($< 1/10.000$) og ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Inden for hver frekvensgruppe er bivirkningerne opført med hensyn til faldende alvorlighed

Meget almindelig	Almindelig	Ikke almindelig	Sjælden	Meget sjælden	Ikke kendt
<i>Undersøgelser</i>					
	Vægtnedgang	Vægtøgning Øget kreatin-kinase	Øget blodkolesterol		
<i>Hjerte</i>					
	Palpitationer	Takykardi Supra-ventrikulær arytmi, hovedsagelig atrieflimren			

Meget almindelig	Almindelig	Ikke almindelig	Sjælden	Meget sjælden	Ikke kendt
<i>Nervesystemet</i>					
Hovedpine (14,3 %) Somnolens (10,7 %) Svimmelhed (10,2%)	Rysten Paræstesier	Myoclonus Nervøsitet Koncentrations- besvær Letargi Smags- forstyrrelse Dyskinesi Uro i benene Dårlig søvnkvalitet	Kramper ¹		Serotonin- syndrom Ekstra- pyramidale symptomer Akatisi Psykomotorisk uro
<i>Øjne</i>					
	Sløret syn	Mydriasis Synsforstyrrelser	Glaukom		
<i>Øre og labyrint</i>					
	Tinnitus ¹	Vertigo Ørepine			
<i>Luftveje, thorax og mediastinum</i>					
	Gaben	Halsen snører sig sammen Epistaxis			
<i>Mave-tarmkanalen</i>					
Kvalme (24,3 %) Mundtørhed (12,8 %)	Forstoppelse Diaré Opkastning Dyspepsi Flatulens	Gastroenteritis Opstød Gastritis	Stomatitis Dårlig ånde Frisk blødning per rectum		Gastrointestinal blødning
<i>Nyrer og urinveje</i>					
		Besværet vandladning Dysuri Tilbageholdelse af urin Natlig vandladning Polyru Nedsat urinmængde	Abnorm urinlugt		
<i>Hud og subkutane væv</i>					
	Øget perspiration Udslæt	Nattesved Nældefeber Kontaktdermatitis Koldsved Lysfølsomheds reaktioner Øget tendens til at få blå mærker			Angioneurotisk ødem Stevens- Johnsons syndrom
<i>Knogler, led, muskler og bindevæv</i>					
	Musculoskele- tale smerter Muskelstivhed Muskelspasmer	Muskelsitren	Trismus		
<i>Det endokrine system</i>					
			Hypothyroidisme		

Meget almindelig	Almindelig	Ikke almindelig	Sjælden	Meget sjælden	Ikke kendt
<i>Metabolisme og ernæring</i>					
	Nedsat appetit	Hyperglykæmi (især rapporteret hos diabetikere)	Dehydrering Hyponatriæmi		SIADH
<i>Infektioner og parasitære sygdomme</i>					
		Laryngitis			
<i>Vaskulære sygdomme</i>					
	Hedeture	Blodtryksforøgelse Perifer kuldefornemmelse Ortostatisk hypotension ² Synkope ²			HypertensiHypertensive kriser on
<i>Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet</i>					
	Træthed Mavesmerter	Generel unormal følelse Føler sig kold Tørst Kuldegysninger Generel utilpashed Varmefølelse Gangforstyrrelser			Brystsmerter
<i>Immunsystemet</i>					
			Overfølsomhed Anafylaktisk reaktion		
<i>Lever og galdeveje</i>					
		Forhøjede leverenzymmer (ALAT, ASAT, alkalisk fosfatase) Hepatitis ³ Akut leverskade			Icterus Leversvigt
<i>Luftveje, thorax og brystsygdomme</i>					
	Erektile dysfunktion	Problemer med udløsning Forsinket udløsning Seksuel dysfunktion Gynækologisk blødning	Menopausale symptomer		
<i>Psykiske forstyrrelser</i>					
	Søvnløshed Uro Nedsat libido Angst Abnorm orgasme Abnorme drømme	Søvnforstyrrelser Tænderskæren Desorientering Apati	Mani Hallucinationer Aggression og vrede ⁴		Selvmondsforestilling ⁵ Selvmordsadfærd ⁵

¹ Der er også rapporteret tilfælde af kramper og tinnitus efter behandlingsophør

² Sager med ortostatisk hypotension og synkope er blevet rapporteret - særligt i behandlingsopstarten

³ Se pkt 4.4.

⁴ Sager med aggression og angst er blevet rapporteret, især tidligt i behandlingen eller efter behandlingsophør.

⁵ Sager med selvmordsforestillinger og -adfærd er blevet rapporteret under duloxetinbehandling eller tidligt efter behandlingsophør (se pkt. 4.4).

Seponering af duloxetin (særlig ved pludseligt ophør) fører normalt til seponeringssymptomer. De mest almindelige bivirkninger er svimmelhed, sensoriske forstyrrelser (inklusive paræstesi), søvnforstyrrelser (inklusive søvnløshed og intense drømme), opstemthed eller angst, kvalme og/eller opkastning, rysten, hovedpine, irritabilitet, diaré, hyperhidrosis og vertigo.

Generelt for SSRI- og SNRI-præparater er disse symptomer lette til moderate og selvbeholdende, selvom de hos nogle patienter kan være svære og/eller vedvare i længere tid. Det anbefales derfor at nedtrappe behandlingen gradvist, når behandling med duloxetin ikke længere er nødvendigt (se pkt. 4.2 og 4.4).

I de kliniske 12-ugers akut fase duloxetin forsøg med patienter med diabetisk neuropatisk smerte blev der observeret en lille men statistisk signifikant stigning i faste blodglucose hos duloxetinbehandlede patienter. HbA_{1C} var stabilt hos både duloxetin-behandlede og placebo-behandlede patienter.

Extensionfasen af disse forsøg varede op til 52 uger. I denne periode var der stigninger i HbA_{1C} både i duloxetin- og standardbehandling-grupperne, den gennemsnitlige stigning var 0,3 % større i gruppen behandlet med duloxetin. Der var også en lille stigning i faste blodglucose og i total kolesterol hos de duloxetinbehandlede patienter i modsætning til gruppen, der modtog standardbehandling. Her viste laboratorieprøverne en lille sænkning.

Der blev optaget elektrokardiogrammer for 528 duloxetin-behandlede patienter og 205 placebo-behandlede patienter med diabetisk neuropatisk smerte i kliniske 13-ugers forsøg. De hjertefrekvens-korrigerede QT-intervaller hos duloxetinbehandlede patienter adskilte sig ikke fra dem, der blev observeret i placebo-gruppen. Der blev ikke observeret nogen klinisk signifikante forskelle på QT-, PR-, QRS- eller QTcB-målinger mellem duloxetinbehandlede og placebo-behandlede patienter.

4.9 Overdosering

Der er rapporteret tilfælde af overdosering af duloxetin, alene eller i kombination med andre lægemidler, i doser på 5400 mg. Der er sket dødsfald, hovedsageligt med samtidig overdosering af andre lægemidler. Der har dog også været tilfælde med duloxetin alene i doser på omkring 1000 mg. Tegn og symptomer på overdosering (duloxetin alene eller sammen med andre lægemidler) omfatter: Søvnighed, coma, serotonin syndrom, kramper, opkastning og takykardi.

Der kendes ingen antidot mod duloxetin men i tilfælde af serotonin syndrom, kan specifik behandling (såsom for cyproheptadin og/eller temperatur kontrol) overvejes. Der skal skabes frie luftveje. Det anbefales at monitorere hjertefunktionen og andre vitale funktioner samt at etablere passende symptomatiske og understøttende behandling. Ventrikelskylning kan være indiceret, hvis den foretages kort efter indtagelse eller hos patienter med symptomer. Aktivt kul kan være nyttigt til begrænsning af absorptionen. Duloxetin har stor fordelingsvolumen, og forceret diurese, hæmoperfusion og udskiftningstransfusion har sandsynligvis ingen gavnlig virkning.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk gruppe: Andre antidepressiva. ATC-kode: N06AX21.

Duloxetin er en kombineret serotonin- (5-HT) og noradrenalin (NA)-genoptagelseshæmmer. Det hæmmer svagt dopamingenoptagelsen uden nogen signifikant affinitet til histaminerger, dopaminerger,

kolinerge og adrenerge receptorer. Afhængig af dosis forøger duloxetin ekstracellulær serotonin og noradrenalin i forskellige dele af hjernen hos dyr.

Duloxetin normaliserede smertetærsklen i flere prækliniske modeller af neuropatisk og inflammatorisk smerte og svækkede smerteoplevelsen i en model af vedvarende smerte. Den smertehæmmende virkning af duloxetin menes at være et resultat af en potensering af descenderende smertehæmmende baner i centralnervesystemet.

Effekten af duloxetin som en behandling af diabetiske neuropatiske smerter blev etableret i 2 randomiserede 12-ugers, dobbeltblinde, placebokontrollerede forsøg med fast dosis hos voksne (22 til 88 år), som havde haft diabetiske neuropatiske smerter i mindst 6 måneder. Patienter, som levede op til diagnose kriterierne for moderat til svær depression, blev ekskluderet fra disse forsøg. Det primære endepunkt var den ugentlige middelværdi af 24-timers gennemsnitlig smerte, som blev noteret hver dag af patienterne i dagbog målt på en 11-punkts Likert skala.

Duloxetin blev givet i to forskellige dagsdoser: 60 mg én gang daglig og 60 mg to gange daglig. Begge forsøg viste en signifikant smertereduktion sammenlignet med placebo. Hos nogle patienter var effekten tydelig i den første uge af behandlingen. Forskellen i den gennemsnitlige forbedring mellem de to aktive behandlingsarme var ikke signifikant. Mindst 30 % smertereduktion blev observeret hos ca. 65 % duloxetinbehandlede patienter mod 40 % placebobehandlede. De tilsvarende tal for mindst 50 % smertereduktion var henholdsvis 50 % og 26 %. Klinisk respons (mindst 50 % smertereduktion) blev analyseret i forhold til om, patienten havde oplevet somnolens under behandlingen. Hos patienter, som ikke havde oplevet somnolens, blev der observeret klinisk respons hos 47 % af de duloxetinbehandlede patienter og 27 % af de placebobehandlede patienter. Hos patienter, som havde oplevet somnolens, blev der målt klinisk respons hos 60 % af de duloxetinbehandlede patienterne og 30 % af de placebobehandlede patienter. Det er usandsynligt, at patienter, som ikke opnåede en smertereduktion på 30 % inden for 60 dage, skulle kunne opnå dette niveau af smertereduktion ved yderligere behandling.

Hos de patienter, som responderede på 8-ugers akut behandling med 60 mg ARICLAIM en gang daglig i et open-label, langtids, ukontrolleret forsøg, holdt smertereduktionen i yderligere 6 måneder. Det blev målt som ændring på det 24 timers gennemsnitlige smerteindeks BriefPainInventory(BPI).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Duloxetin indgives som en enkelt enantiomer. Duloxetin metaboliseres i udstrakt grad af oxiderende enzymer (CYP1A2 og det polymorfe CYP2D6) efterfulgt af konjugation. Duloxetins farmakokinetik viser stor variation mellem patienter (generelt 50-60 %), delvist på grund af køn, alder, ryger ikke-ryger status og CYP2D6 metaboliseringsstatus.

Duloxetin absorberes godt efter oral indgift med C_{maks} 6 timer efter dosisindgift. Den absolutte orale biotilgængelighed for duloxetin ligger på 32-80 % (gns. på 50 %). Fødeindtagelse udsætter tidspunktet for opnåelse af den maksimale koncentration fra 6 til 10 timer og mindsker omfanget af absorptionen marginalt (omtrent 11 %). Disse ændringer har ingen klinisk signifikans. Ca. 96 % af duloxetin er bundet til humane plasma proteiner. Duloxetin bindes til både albumin og alfa-1-syre-glykoprotein. Proteinbindingen påvirkes ikke af nedsat nyre- eller leverfunktion.

Duloxetin metaboliseres i udstrakt grad, og metabolitterne udskilles hovedsageligt med urinen. Både cytochrom P450-2D6 og -1A2 katalyserer dannelsen af de to hovedmetabolitter: glukuronidkonjugat af 4-hydroxy-duloxetin og sulfatkonjugat af 5-hydroxy-6-methoxy-duloxetin. På baggrund af *in vitro* forsøg betragtes duloxetins cirkulerende metabolitter som farmakologisk inaktive. Duloxetins farmakokinetiske egenskaber er ikke blevet specifikt undersøgt hos patienter, som har en ringe CYP2D6 metabolisering. Begrænsede data tyder på, at duloxetin plasmaniveauet hos disse patienter er højere.

Halveringstiden for duloxetin ligger på 8-17 timer (gns. 12 timer). Efter en intravenøs dosis ligger duloxetins plasma-clearance på 22-46 l/t. (gns. på 36 l/t.). Efter en oral dosis ligger den tilsyneladende plasma-clearance for duloxetin på 33-261 l/t. (gns. 101 l/t.).

Særlige patientgrupper:

Køn: Der er fundet farmakokinetiske forskelle mellem mænd og kvinder (den tilsyneladende plasma-clearance er tilnærmelsesvis 50 % lavere hos kvinder). Baseret på overlappet i clearanceintervallerne, berettiger den kønsbaserede forskel i farmakokinetik ikke en anbefaling for brug af lavere dosis til kvinder.

Alder: Der er fundet farmakokinetiske forskelle mellem yngre og ældre kvinder (≥ 65 år) (AUC-værdien forøges med ca. 25 %, og halveringstiden er ca. 25 % længere hos ældre) men omfanget af disse forandringer er ikke tilstrækkelige til at retfærdiggøre dosisjusteringer. Det er en generel anbefaling, at der bør udvises forsigtighed ved behandling af ældre (se pkt. 4.2 og 4.4).

Nedsat nyrefunktion: Patienter med terminal nyresygdom i dialysebehandling havde et dobbelt så højt duloxetin- C_{maks} , og dobbelt så høje AUC-værdier som raske patienter. Farmakokinetiske data på duloxetin er begrænset hos patienter med let til moderat nedsat nyrefunktion.

Nedsat leverfunktion: Moderat leversygdom (Child-Pugh-gruppe B) påvirkede duloxetins farmakokinetik. Sammenlignet med raske patienter var den tilsyneladende plasma-clearance for duloxetin 79 % lavere, den tilsyneladende terminale halveringstid var 2,3 gange længere, og AUC var 3,7 gange højere hos patienter med moderat leversygdom. Der er ikke foretaget studier af farmakokinetikken for duloxetin og dens metabolitter hos patienter med let eller svært nedsat leverfunktion.

Ammende mødre: Duloxetins fordelingen i kroppen blev undersøgt hos 6 ammende kvinder, som havde født mindst 12 uger forinden. Der blev fundet duloxetin i modermælken. Steady state koncentrationerne i modermælk er ca. en fjerdedel af plasmakoncentrationerne. Mængden af duloxetin i modermælk er ca. 7 µg/dag under en dosering på 40 mg to gange daglig. Laktationen påvirkede ikke farmakokinetikken for duloxetin.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Duloxetin var ikke genotoksisk i en række standardtest og var ikke karcinogent hos rotter. I karcinogenitetsstudiet med rotter blev der set celler med flere cellekerner i leveren i fravær af andre histopatologiske ændringer. Den underliggende mekanisme og den kliniske relevans er uvis. Hunmus, som modtog duloxetin i 2 år, havde forøget incidens af hepatocellulære adenomer og karcinomer ved den høje dosis (144 mg/kg/dag), men disse blev betragtet som værende sekundære til den mikrosomale enzyminduktion i leveren. Relevansen af disse data fra mus i forhold til mennesker kendes ikke. Hunrotter, som fik duloxetin (45 mg/kg/dag) før og under parring samt i den tidlige drægtighedsperiode, havde nedsat fødeindtagelse og kropsvægt, afbrydelse af brunstcyklussen, et nedsat indeks for levende fødsler og overlevelse af afkom samt forsinket vækst hos afkommet ved udsættelse for systemisk påvirkning estimeret til at være højst ved den maksimale kliniske eksponering (AUC). I et embryotoxicitetsstudie foretaget på kaniner blev der observeret en højere incidens af kardiovaskulære- og knogle-deformationer, hvor hunkaninerne blev udsat for systemiske påvirkninger under den maksimale kliniske eksponering (AUC). I et andet studie, hvor et andet salt af duloxetin blev testet, blev der ikke observeret nogen deformationer. Duloxetin fremkaldte adfærdsmæssige bivirkninger hos afkommet i et pre-/postnatal toxicitetsstudie med rotter, hvor hunrotter blev udsat for systemiske påvirkninger under den maksimale kliniske eksponering (AUC).

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpstoffer

Kapselindhold:

Hypromellose

Hypromelloseacetatsuccinat

Saccharose

Saccharosekugler

Talcum
Titandioxid (E171)
Triethylcitrat.

Kapselskal:

30 mg: Gelatine, natriumlaurilsulfat, titandioxid (E171), indigotin (E132) og Edible Green Ink.

Edible Green Ink indeholder: Syntetisk sort jernoxid (E172), syntetisk gul jernoxid (E172), propylenglycol og Shellac.

6.2 Uforligeligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

3 år.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i original yderpakning for at beskytte mod fugt. Må ikke opbevares over 30°C.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Polyvinylchlorid (PVC), polyethylen (PE) og polychlorotrifluoroethylen (PCTFE)-blister forseglet med aluminiumfolie.

DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM 30 mg findes i pakninger med 7, 28 og 98 kapsler.

Ikke alle pakningsstørrelser og pakningstyper er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for destruktion og anden håndtering

Ingen særlige forholdsregler.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/08/471/003-005

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

08 oktober 2008

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

1. LÆGEMIDLETS NAVN

DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM 60 mg hårde enterokapsler

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver kapsel indeholder 60 mg duloxetin (som hydrochlorid).

Hjælpestof: Saccharose 17.2 mg

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Hårde enterokapsler.

Mat grøn kapselbund med påskriften "60 mg" og mat blå kapseltop med påskriften "9542".

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Behandling af perifere diabetiske neuropatiske smerter hos voksne.

4.2 Dosering og indgivelsesmåde

Til oral brug.

Voksne

Startdosering samt den anbefalede vedligeholdelsesdosering er 60 mg daglig uden hensyntagen til måltider. Doseringer over 60 mg én gang daglig op til maksimaldosis på 120 mg én gang daglig i ligelig fordelte doser er evalueret ud fra et sikkerhedsmæssigt perspektiv i kliniske forsøg. Der ses store inter-individuelle variationer i plasmakoncentrationen af duloxetin (se pkt. 5.2). Derfor kan nogle patienter, som ikke responderer tilstrækkeligt på 60 mg, drage nytte af en højere dosis.

Respons på behandlingen bør evalueres efter 2 måneder. Hos de patienter, som har utilstrækkelig initialt respons, er yderligere respons efter dette tidspunkt usandsynligt.

Den terapeutiske effekt bør vurderes med jævne mellemrum (mindst hver tredje måned) (se pkt. 5.1).

Ældre:

Man bør ikke reducere dosis ved behandling af ældre patienter udelukkende på grund af alder. Der bør dog udvises forsigtighed ved behandling af ældre (se pkt. 5.2).

Børn og unge:

Der er ingen erfaring med brug af DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM hos børn og unge (se pkt. 4.4).

Leverinsufficiens:

DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM bør ikke gives til patienter med nedsat leverfunktion på grund af leversygdom (se pkt. 4.3 og 5.2).

Nyreinsufficiens:

Dosisjustering er ikke nødvendig til patienter med let eller moderat nedsat nyrefunktion (kreatinin-clearance 30-80 ml/min). DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM bør ikke bruges til patienter med svært nedsat nyrefunktion (kreatinin-clearance < 30 ml/min.)(se pkt. 4.3).

Afbrydelse af behandling:

Pludselig afbrydelse af behandlingen bør undgås. Ved ophør af behandling med DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM skal dosis gradvis reduceres over en periode på mindst en til to uger for at mindske risikoen for seponeringssymptomer (se pkt. 4.4 og 4.8). Ved forekomst af utålelige symptomer efter en nedsættelse af dosis eller ved seponering kan det overvejes at vende tilbage til den tidligere ordinerede dosis. Derefter kan lægen fortsætte nedsættelse af dosis – denne gang i flere trin.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller overfor et eller flere af hjælpestofferne.

DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM må ikke anvendes sammen med ikke-selektive, irreversible monoaminoxidase-hæmmere - MAO-hæmmere (se pkt. 4.5).

Leversygdomme resulterende i nedsat leverfunktion (se pkt. 5.2).

DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM må ikke anvendes sammen med potente CYP1A2 hæmmere, som fluvoxamin, ciprofloxacin og enoxacin, idet kombinationen resulterer i forhøjet plasmakoncentration af duloxetin (se pkt. 4.5).

Svært nedsat nyrefunktion (kreatinin-clearance < 30 ml/min.). (se pkt. 4.4)

For patienter med ukontrolleret hypertension, er der kontraindikation for opstart af behandling med DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM, da det kan udsætte patienterne for en potentiel risiko for hypertensive kriser (se pkt. 4.4 og 4.8).

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Mani og krampeanfald

DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM skal anvendes med forsigtighed til patienter med en anamnese med mani eller en diagnose med bipolar forstyrrelse og/eller krampeanfald.

Mydriasis

Der er rapporteret om tilfælde af mydriasis i forbindelse med duloxetin, og der skal derfor udvises forsigtighed ved udskrivning af DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM til patienter med forhøjet intraokulært tryk eller til patienter med risiko for akut snærvinklet glaukom.

Blodtryk og hjerterefrekvens

Duloxetin har været forbundet med en øgning af blodtrykket og klinisk signifikant hypertension hos nogle patienter. Dette kan skyldes duloxetins noradrenerge effekt. For duloxetin er der rapporteret tilfælde af hypertensive kriser, specielt hos patienter, der tidligere har haft hypertension. Hos patienter med kendt hypertension og/eller anden hjertelidelse anbefales det derfor, at blodtrykket monitoreres, særligt i løbet af den første måned af behandlingen. Duloxetin bør bruges med forsigtighed til patienter, hvis tilstand kan bringes i fare ved øget hjerterefrekvens eller øget blodtryk. Der bør ligeledes udvises forsigtighed, når duloxetin bruges sammen med medicin, der kan forringe dets metabolisme (se pkt. 4.5). Hos patienter som oplever et vedvarende forhøjet blodtryk under behandling med duloxetin, bør enten reduktion af eller gradvis ophør med behandlingen overvejes (se pkt. 4.8). Hos patienter med ukontrolleret hypertension bør behandling med duloxetin ikke sættes i gang (se pkt. 4.3.).

Nedsat nyrefunktion

Forhøjede plasmakoncentrationer af duloxetin forekommer hos patienter med svært nedsat nyrefunktion i hæmodialyse (kreatinin-clearance < 30 ml/min.). For patienter med svært nedsat nyrefunktion se pkt. 4.3. For information om patienter med let til moderat nyreinsufficiens se pkt. 4.2.

Samtidig brug af antidepressiva

Der bør udvises forsigtighed ved samtidig brug af DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM og antidepressiva. Specielt frarådes det at kombinere med selektive reversible MAO-hæmmere.

Perikon

Uønskede virkninger kan forekomme hyppigere ved samtidig brug af DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM og naturlægemidler samt kosttilskud indeholdende perikon (*hypericum perforatum*).

Depression, selvmordsforestillinger og -adfærd

Selvom DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM ikke er indiceret til behandling af depression, findes det aktive stof (duloxetin) også som et antidepressivt lægemiddel. Depression er forbundet med en øget risiko for selvmordstanker, at forvolde skade på sig selv og selvmord (selvmordsrelaterede handlinger). Risikoen forbliver indtil, der er signifikant remission. Da der muligvis ikke sker nogen forbedring i tilstanden i de første få uger eller mere af behandlingen, skal patienterne overvåges nøje, indtil der er sket en forbedring. Det er generel klinisk erfaring med alle antidepressive behandlinger, at risikoen for selvmord kan stige i de tidlige stadier af behandlingen. Patienter, der tidligere har udført selvmordsrelaterede handlinger, eller patienter, der før behandlingsstart har udvist en signifikant grad af selvmordsforestillinger, har en større risiko for selvmordstanker eller selvmordsadfærd og bør følges nøje under behandlingen. En metaanalyse af placebokontrollerede kliniske forsøg af antidepressive lægemidler til behandling af psykiske lidelser, viste en lille forøget risiko for selvmordsadfærd med antidepressiva sammenlignet med placebo hos patienter under 25 år. Der sås ikke forøget risiko hos voksne på 25 år og ældre. Der var en beskeden nedsættelse af risikoen sammenlignet med placebo hos patienter på 65 og ældre.

Der er blevet rapporteret tilfælde af selvmordstanker og -adfærd under duloxetinbehandling eller tidligt efter behandlingens ophør (se pkt. 4.8). Læger bør opfordre patienter til at rapportere alle bekymrende tanker, følelser eller depressive symptomer, de måtte have på et hvilket som helst tidspunkt. Hvis patienten, under DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM-behandling, udvikler agitation eller depressive symptomer, bør en specialist konsulteres, eftersom depression er en alvorlig medicinsk lidelse. Hvis det vurderes, at der skal iværksættes en farmakologisk antidepressiv behandling, bør DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM gradvist seponeres (se pkt. 4.2).

Brug hos børn og unge under 18 år

Der er ikke foretaget nogen kliniske forsøg med duloxetin på børn. DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM bør ikke bruges til behandling af børn og unge under 18 år. I kliniske forsøg blev selvmordsrelateret adfærd (selvmordsforsøg og selvmordstanker) og fjendtlighed (overvejende aggression, modsættende adfærd og vrede) hyppigere observeret hos børn og unge behandlet med antidepressiva sammenlignet med placebobehandlede. Hvis der alligevel tages en beslutning om at behandle på baggrund af kliniske behov, skal patienten nøje overvåges for opdukken af selvmordssymptomer. Der mangler data på langtidsikkerhed hos børn og unge hvad angår vækst, modning, kognitiv- og adfærdsudvikling.

Blødning

Blødningsabnormaliteter såsom ekkymoser, purpura og gastrointestinal blødning er set ved brug af selektive serotoningenoptags-hæmmere – (SSRI-præparater) og serotonin/noradrenalin-genoptags-hæmmere (SNRI-præparater). Det anbefales at udvise forsigtighed hos patienter i behandling med antikoagulantia og/eller lægemidler, som påvirker trombocytfunktionen, og hos patienter med kendt blødningstendens.

Hyponatriæmi

Hyponatriæmi er i sjældne tilfælde, hovedsagligt hos ældre, blevet rapporteret ved indgivelse af DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM. Der skal udvises forsigtighed ved behandling af følgende patienter med øget risiko for hyponatriæmi: Ældre, cirrose eller dehydrerede patienter samt

patienter i behandling med diuretika. Hyponatriæmi kan skyldes et syndrom med uhensigtsmæssig sekretion af anti-diuretisk hormon (SIADH).

Seponering af behandlingen

Der kan opstå seponeringssymptomer ved behandlingsophør, især hvis behandlingen stoppes pludseligt (se pkt. 4.8). I kliniske forsøg er der observeret utilsigtede hændelser ved pludselig afbrydelse af behandlingen hos ca. 45 % og 23 % af patienterne behandlet med hhv. DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM og placebo.

Risikoen for seponeringssymptomer set for SSRI og SNRI kan afhænge af flere faktorer blandt andet behandlingsvarigheden, dosis og hvor hurtigt dosis reduceres. De mest almindelige bivirkninger er anført under punkt 4.8. Disse symptomer er generelt lette til moderate, for nogle patienter kan de dog være svære i intensitet. Symptomerne vil sædvanligvis opstå inden for de første fem dage efter behandlingsophør. Der har dog været sjældne rapporter af tilfælde med disse symptomer hos patienter, der af vanfare har glemt en dosis. Generelt er disse symptomer selvbegrænsende og forsvinder sædvanligvis inden for 2 uger, selvom de i nogle tilfælde kan vare ved i længere tid (2-3 måneder eller flere). Ved afbrydelse af behandling anbefales det derfor, at duloxetin gradvis nedtrappes over en periode på ikke mindre end 2 uger i henhold til patientens behov (se pkt. 4.2.).

Akatisi/psykomotorisk uro

Brugen af duloxetin er forbundet med udvikling af akatisi. Dette kommer til udtryk ved subjektivt ubehag eller pinefuld uro samt et behov for ofte at ændre position i følgeskab med manglende evne til at sidde eller stå stille. Der er størst sandsynlighed for, at det forekommer inden for de første par uger af behandlingsforløbet. Det kan muligvis være skadeligt for patienter, der udvikler disse symptomer, at øge dosis.

Lægemidler indeholdende duloxetin

Duloxetin benyttes under forskellige varemærker til flere indikationer (behandling af diabetiske neuropatiske smerter, moderate til svære depressioner så vel som stressinkontinens). Brugen af flere end et af disse produkter samtidig bør undgås.

Hepatitis/forhøjede leverenzzymer

Tilfælde af leverskade herunder alvorlig forhøjede leverenzzymer (>10 gange den normale øvre grænse), hepatitis og gulsot er sjældent rapporteret for duloxetin (se pkt. 4.8). De fleste skete indenfor de første 4 måneder af behandlingen. Det mønster der tegner sig for leverskade er overvejende hepatocellulært. Duloxetin bør bruges med forsigtighed til patienter i behandling med andre lægemiddelstoffer, som er forbundet med leverskade.

Saccharose

DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM enterokapsler indeholder saccharose. Patienter med sjældne arvelige lidelser som fructoseintolerans, glucose-galactose-malabsorption eller invertase-isomaltase-insufficiens bør ikke tage denne medicin.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

CNS-lægemidler: Foruden de nedenfor nævnte interaktioner er risikoen ved brug af duloxetin i kombination med andre CNS-aktive lægemidler ikke blevet systematisk undersøgt. Som konsekvens deraf anbefales det at udvise forsigtighed, når DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM tages sammen med andre centralt virkende lægemidler eller stoffer, herunder alkohol og sederende lægemidler (benzodiazepiner, morfinlignende præparater, antipsykotika, phenobarbital, sederende antihistaminer).

Monoaminoxidasehæmmere (MAO-hæmmere): På grund af risikoen for serotonin syndrom må DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM ikke anvendes sammen med ikke-selektive, irreversible monoaminoxidasehæmmere (MAO-hæmmere) eller i mindst 14 dage efter afbrudt behandling med en MAO-hæmmer. På baggrund af duloxetins halveringstid skal der gå mindst 5 dage efter endt behandling med DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM, før en behandling med en MAO-hæmmer påbegyndes (se afsnit 4.3).

Risikoen for serotonin syndrom for selektive, reversible MAO-hæmmere som moclobemid er lavere. Samtidig brug af DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM og selektive, reversible MAO-hæmmere anbefales dog ikke (se pkt. 4.4).

Serotoninsyndrom: Der er i sjældne tilfælde rapporteret om serotonin syndrom hos patienter i behandling med SSRI-præparater (f.eks. paroxetin eller fluoxetin) sammen med serotonerge lægemidler. Det anbefales at udvise forsigtighed, hvis DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM anvendes sammen med serotonerge antidepressiva som SSRI-præparater, tricykliske præparater (f.eks. clomipramin eller amitriptylin), perikon (*hypericum perforatum*), venlafaxin eller triptaner, tramadol, pethidin og tryptophan.

Duloxetins virkning på andre lægemidler

Lægemidler, der metaboliseres via CYP1A2: Theophyllins (et CYP1A2-substrat) farmakokinetik blev ikke påvirket signifikant ved samtidig behandling med duloxetin (60 mg to gange daglig).

Lægemidler, der metaboliseres via CYP2D6: Duloxetin er en moderat CYP2D6-hæmmer. Når duloxetin blev givet i doser af 60 mg to gange dagligt sammen med en enkelt dosis af desipramin, et CYP2D6-substrat, blev AUC for desipramin forøget 3 gange. Samtidig behandling med duloxetin (40 mg to gange daglig) forøger steady state AUC for tolterodin (2 mg to gange daglig) med 71 %, men påvirker ikke farmakokinetikken for tolterodins aktive 5-hydroxy-metabolit, og der anbefales ingen dosisjustering. Det anbefales at udvise forsigtighed ved administration af DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM sammen med præparater, som hovedsageligt metaboliseres via CYP2D6 (risperidon, tricykliske antidepressiva [TCA'er] såsom nortriptylin, amitriptylin og imipramin), specielt hvis disse præparater har et snævert terapeutisk indeks (som f.eks. flecainid, propafenon og metoprolol).

P-piller og andre steroider: *In vitro* studier viser, at duloxetin ikke inducerer CYP3A's nedbrydende aktivitet. Der er ikke udført specifikke *in vivo* interaktionsstudier.

Antikoagulanter og antitrombotiske midler: Der bør udvises forsigtighed, når duloxetin gives sammen med orale antikoagulanter eller antitrombotiske midler på grund af en potentiel øget risiko for blødning, der kan tilskrives en farmakodynamisk interaktion. Endvidere er der rapporteret stigning i INR-værdier, når duloxetin blev givet til patienter, der samtidigt blev behandlet med warfarin. Hos raske forsøgspersoner i et klinisk farmakologisk forsøg resulterede co-administration af duloxetin med warfarin ved steady state dog ikke i en klinisk signifikant ændring i INR fra baseline eller i farmakokinetikken af R- eller S-warfarin.

Andre lægemidlers virkning på duloxetin

Antacida og H₂-antagonister: Samtidig administration af duloxetin med aluminium- og magnesiumholdige antacida eller med famotidin har ingen signifikant virkning på absorptions hastigheden eller absorptionsfraktionen af duloxetin efter en oral dosis på 40 mg.

CYP1A2-hæmmere: Da CYP1A2 er involveret i metabolismen af duloxetin, vil samtidig behandling med duloxetin og potente CYP1A2-hæmmere sandsynligvis medføre højere koncentrationer af duloxetin. Fluvoxamin (100 mg én gang daglig), en potent CYP1A2-hæmmer, mindskede den tilsyneladende plasma-clearance for duloxetin med omtrent 77 % og øgede AUC_{0-t} 6 gange. Behandling med DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM bør derfor ikke kombineres med potente CYP1A2-hæmmere som fluvoxamin (se pkt. 4.3)

CYP1A2-fremmere: Befolkningsfarmakokinetiske analyser har vist, at rygere har næsten 50 % lavere plasmakoncentration af duloxetin sammenlignet med ikke-rygere.

4.6 Graviditet og amning

Graviditet

Der er ingen data for brug af duloxetin hos gravide kvinder. Dyreforsøg har vist reproduktions-toksicitet ved systemisk indgift af duloxetin i doser (AUC) mindre end den maksimale kliniske dosis (se pkt. 5.3).

Den potentielle risiko for mennesker er ukendt. Som for andre serotonerge lægemidler kan seponeringssymptomer forekomme hos det nyfødte barn, hvis moderen har indtaget duloxetin i den sidste del af graviditeten. DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM bør kun bruges under graviditeten, hvis de potentielle behandlingsfordele opvejer de potentielle risici for fosteret. Kvinder, som bliver gravide eller har planer om at blive gravide under behandlingen, bør gøre deres læge opmærksom på dette.

Amning

Duloxetin udskilles meget svagt i modermælken hos ammende kvinder. Dette er baseret på et forsøg med 6 mælkeproducerende patienter, der ikke ammede deres børn. Den anslåede dosis i mg/kg, som et spædbarn ville modtage, er omkring 0,14 % af moderens dosis (se pkt. 5.2). Eftersom sikkerheden af duloxetin hos spædbørn ikke er kendt, frarådes behandling med DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM i den periode der ammes.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

Der er ikke foretaget undersøgelser af virkningen på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner. DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM kan være forbundet med sedation og svimmelhed. Patienter bør informeres om, at hvis de oplever sedation eller svimmelhed, bør de undgå mulige farlige aktiviteter såsom bilkørsel og betjening af maskiner.

4.8 Bivirkninger

Tabel 1 viser observerede bivirkninger fra spontane rapporter samt fra placebo-kontrollerede kliniske forsøg (omfattende en total på 6828 patienter – heraf fik 4199 patienter duloxetin og 2629 patienter fik placebo).

De mest almindelige observerede bivirkninger hos patienter med diabetiske neuropatiske smerter i behandling med DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM var: Kvalme, hovedpine, mundtørhed, søvnighed og svimmelhed.

Tabel 1: Bivirkninger

Skønnet hyppighed: Meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ og $< 1/10$), ikke almindelige ($\geq 1/1000$ og $< 1/100$), sjælden ($\geq 1/10.000$ og $< 1/1000$), meget sjælden ($< 1/10.000$) og ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Inden for hver frekvensgruppe er bivirkningerne opført med hensyn til faldende alvorlighed.

Meget almindelig	Almindelig	Ikke almindelig	Sjælden	Meget sjælden	Ikke kendt
<i>Undersøgelser</i>					
	Vægtnedgang	Vægtøgning Øget kreatin-kinase	Øget blodkolesterol		
<i>Hjerte</i>					
	Palpitationer	Takykardi Supra-ventrikulær arytmi, hovedsagelig atrieflimren			

Meget almindelig	Almindelig	Ikke almindelig	Sjælden	Meget sjælden	Ikke kendt
<i>Nervesystemet</i>					
Hovedpine (14,3 %) Somnolens (10,7 %) Svimmelhed (10,2%)	Rysten Paræstesier	Myoclonus Nervøsitet Koncentrations- besvær Letargi Smags- forstyrrelse Dyskinesi Uro i benene Dårlig søvnkvalitet	Kramper ¹		Serotonin- syndrom Ekstra- pyramidale symptomer Akatisi Psykomotorisk uro
<i>Øjne</i>					
	Sløret syn	Mydriasis Synsforstyrrelser	Glaukom		
<i>Øre og labyrint</i>					
	Tinnitus ¹	Vertigo Ørepine			
<i>Luftveje, thorax og mediastinum</i>					
	Gaben	Halsen snører sig sammen Epistaxis			
<i>Mave-tarmkanalen</i>					
Kvalme (24,3 %) Mundtørhed (12,8 %)	Forstoppelse Diaré Opkastning Dyspepsi Flatulens	Gastroenteritis Opstød Gastritis	Stomatitis Dårlig ånde Frisk blødning per rectum		Gastrointestinal blødning
<i>Nyrer og urinveje</i>					
		Tilbageholdelse af urin Dysuri Besværet vandladning Natlig vandladning Nedsat urinmængde	Abnorm urinlugt		
<i>Hud og subkutane væv</i>					
	Øget perspiration Udslæt	Nattesved Nældefeber Kontaktdermatitis Koldsved Lysfølsomheds reaktioner Øget tendens til at få blå mærker			Angioneurotisk ødem Stevens- Johnsons syndrom
<i>Knogler, led, muskler og bindevæv</i>					
	Musculoskele- tale smerter Muskelstivhed Muskelspasmer	Muskelsitren	Trismus		
<i>Det endokrine system</i>					
			Hypothyroidisme		

Meget almindelig	Almindelig	Ikke almindelig	Sjælden	Meget sjælden	Ikke kendt
<i>Metabolisme og ernæring</i>					
	Nedsat appetit	Hyperglykæmi (især rapporteret hos diabetikere)	Dehydrering Hyponatriæmi		SIADH
<i>Infektioner og parasitære sygdomme</i>					
		Laryngitis			
<i>Vaskulære sygdomme</i>					
	Hedeture	Blodtryksforøgelse Perifer kuldefornemmelse Ortostatisk hypotension ² Synkope ²			Hypertension Hypertensive kriser
<i>Almene symptomer og reaktioner på administration</i>					
	Træthed Mavesmerter	Generel unormal følelse Føler sig kold Tørst Kuldegysninger Generel utilpashed Varmefølelse Gangforstyrrelser			Brystmerter
<i>Immunsystemet</i>					
			Overfølsomhed Anafylaktisk reaktion		
<i>Lever og galdeveje</i>					
		Forøgede lever-enzymmer (ALAT, ASAT, alkalisk fosfatase) Hepatitis ³ Akut leverskade			Icterus Leversvigt
<i>Det reproduktive system og mammæ</i>					
	Erektile dysfunktion	Problemer med udløsning Forsinket udløsning Seksuel dysfunktion Gynækologisk blødning	Menopausale symptomer		
<i>Psykiske lidelser</i>					
	Søvnløshed Uro Nedsat libido Angst Abnorm orgasme Abnorme drømme	Søvnforstyrrelser Tænderskæren Desorientering Apati	Mani Hallucinationer Aggression og vrede ⁴		Selvmondsforestilling ⁵ Selvmondsadfærd ⁵

¹ Der er også rapporteret tilfælde af kramper og tinnitus efter behandlingsophør.

² Sager med ortostatisk hypotension og synkope er blevet rapporteret - særligt i behandlingsopstarten

³ Se pkt 4.4.

⁴ Sager med aggression og angst er blevet rapporteret, især tidligt i behandlingen eller efter behandlingsophør.

⁵ Sager med selvmordsforestillinger og -adfærd er blevet rapporteret under duloxetinbehandling eller tidligt efter behandlingsophør (se pkt. 4.4).

Seponering af duloxetin (særlig ved pludseligt ophør) fører normalt til seponeringssymptomer. De mest almindelige bivirkninger er svimmelhed, sensoriske forstyrrelser (inklusive paræstesi), søvnforstyrrelser (inklusive søvnløshed og intense drømme), opstemthed eller angst, kvalme og/eller opkastning, rysten, hovedpine, irritabilitet, diarré, hyperhidrosis og vertigo.

Generelt for SSRI- og SNRI-præparater er disse symptomer lette til moderate og selvbegrænsende, selvom de hos nogle patienter kan være svære og/eller vedvare i længere tid. Det anbefales derfor at nedtrappe behandlingen gradvist, når behandling med duloxetin ikke længere er nødvendigt (se pkt. 4.2 og 4.4).

I de kliniske 12-ugers akut fase duloxetin forsøg med patienter med diabetisk neuropatisk smerte blev der observeret en lille men statistisk signifikant stigning i faste blodglucose hos duloxetinbehandlede patienter. HbA_{1C} var stabilt hos både duloxetinbehandlede og placebobehandlede patienter.

Extensionfasen af disse forsøg varede op til 52 uger. I denne periode var der stigninger i HbA_{1C} både i duloxetin- og standardbehandling-grupperne, den gennemsnitlige stigning var 0,3 % større i gruppen behandlet med duloxetin. Der var også en lille stigning i faste blodglucose og i total kolesterol hos de duloxetinbehandlede patienter i modsætning til gruppen, der modtog standardbehandling. Her viste laboratorieprøverne en lille sænkning.

Der blev optaget elektrokardiogrammer for 528 duloxetinbehandlede patienter og 205 placebo-behandlede patienter med diabetisk neuropatisk smerte i kliniske 13-ugers forsøg. De hjertefrekvens-korrigerede QT-intervaller hos duloxetin-behandlede patienter adskilte sig ikke fra dem, der blev observeret i placebogruppen. Der blev ikke observeret nogen klinisk signifikante forskelle på QT-, PR-, QRS- eller QTcB-målinger mellem duloxetinbehandlede og placebobehandlede patienter.

4.9 Overdosering

Der er rapporteret tilfælde af overdosering af duloxetin, alene eller i kombination med andre lægemidler, i doser på 5400 mg. Der er sket dødsfald, hovedsageligt med samtidig overdosering af andre lægemidler. Der har dog også været tilfælde med duloxetin alene i doser på omkring 1000 mg. Tegn og symptomer på overdosering (duloxetin alene eller sammen med andre lægemidler) omfatter: Søvnighed, coma, serotonin syndrom, kramper, opkastning og takykardi.

Der kendes ingen antidot mod duloxetin men i tilfælde af serotonin syndrom, kan specifik behandling (såsom for cyproheptadin og/eller temperatur kontrol) overvejes. Der skal skabes frie luftveje. Det anbefales at monitorere hjertefunktionen og andre vitale funktioner samt at etablere passende symptomatiske og understøttende behandling. Ventrikelskylning kan være indiceret, hvis den foretages kort efter indtagelse eller hos patienter med symptomer. Aktivt kul kan være nyttigt til begrænsning af absorptionen. Duloxetin har stor fordelingsvolumen, og forceret diurese, hæmoperfusion og udskiftningstransfusion har sandsynligvis ingen gavnlig virkning.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk gruppe: Andre antidepressiva. ATC-kode: N06AX21.

Duloxetin er en kombineret serotonin- (5-HT) og noradrenalin (NA)-genoptagelseshæmmer. Det hæmmer svagt dopamingenoptagelsen uden nogen signifikant affinitet til histaminerge, dopaminerge,

kolinerge og adrenerge receptorer. Afhængig af dosis forøger duloxetin ekstracellulær serotonin og noradrenalin i forskellige dele af hjernen hos dyr.

Duloxetin normaliserede smertetærsklen i flere prækliniske modeller af neuropatisk og inflammatorisk smerte og svækkede smerteoplevelsen i en model af vedvarende smerte. Den smertehæmmende virkning af duloxetin menes at være et resultat af en potensering af descenderende smertehæmmende baner i centralnervesystemet.

Effekten af duloxetin som en behandling af diabetiske neuropatiske smerter blev etableret i 2 randomiserede 12-ugers, dobbeltblinde, placebokontrollerede forsøg med fast dosis hos voksne (22 til 88 år), som havde haft diabetiske neuropatiske smerter i mindst 6 måneder. Patienter, som levede op til diagnose kriterierne for moderat til svær depression, blev ekskluderet fra disse forsøg. Det primære endepunkt var den ugentlige middelværdi af 24-timers gennemsnitlig smerte, som blev noteret hver dag af patienterne i dagbog målt på en 11-punkts Likert skala.

Duloxetin blev givet i to forskellige dagsdoser: 60 mg én gang daglig og 60 mg to gange daglig. Begge forsøg viste en signifikant smertereduktion sammenlignet med placebo. Hos nogle patienter var effekten tydelig i den første uge af behandlingen. Forskellen i den gennemsnitlige forbedring mellem de to aktive behandlingsarme var ikke signifikant. Mindst 30 % smertereduktion blev observeret hos ca. 65 % duloxetinbehandlede patienter mod 40 % placebobehandlede. De tilsvarende tal for mindst 50 % smertereduktion var henholdsvis 50 % og 26 %. Klinisk respons (mindst 50 % smertereduktion) blev analyseret i forhold til om, patienten havde oplevet somnolens under behandlingen. Hos patienter, som ikke havde oplevet somnolens, blev der observeret klinisk respons hos 47 % af de duloxetinbehandlede patienter og 27 % af de placebobehandlede patienter. Hos patienter, som havde oplevet somnolens, blev der målt klinisk respons hos 60 % af de duloxetinbehandlede patienterne og 30 % af de placebobehandlede patienter. Det er usandsynligt, at patienter, som ikke opnåede en smertereduktion på 30 % inden for 60 dage, skulle kunne opnå dette niveau af smertereduktion ved yderligere behandling.

Hos de patienter, som responderede på 8-ugers akut behandling med 60 mg ARICLAIM en gang daglig i et open-label, langtids, ukontrolleret forsøg, holdt smertereduktionen i yderligere 6 måneder. Det blev målt som ændring på det 24 timers gennemsnitlige smerteindeks BriefPainInventory(BPI).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Duloxetin indgives som en enkelt enantiomer. Duloxetin metaboliseres i udstrakt grad af oxiderende enzymer (CYP1A2 og det polymorfe CYP2D6) efterfulgt af konjugation. Duloxetins farmakokinetik viser stor variation mellem patienter (generelt 50-60 %), delvist på grund af køn, alder, ryger ikke-ryger status og CYP2D6 metaboliseringsstatus.

Duloxetin absorberes godt efter oral indgift med C_{maks} 6 timer efter dosisindgift. Den absolutte orale biotilgængelighed for duloxetin ligger på 32-80 % (gns. på 50 %). Fødeindtagelse udsætter tidspunktet for opnåelse af den maksimale koncentration fra 6 til 10 timer og mindsker omfanget af absorptionen marginalt (omtrent 11 %). Disse ændringer har ingen klinisk signifikans. Ca. 96 % af duloxetin er bundet til humane plasma proteiner. Duloxetin bindes til både albumin og alfa-1-syre-glykoprotein. Proteinbindingen påvirkes ikke af nedsat nyre- eller leverfunktion.

Duloxetin metaboliseres i udstrakt grad, og metabolitterne udskilles hovedsageligt med urinen. Både cytochrom P450-2D6 og -1A2 katalyserer dannelsen af de to hovedmetabolitter: glukuronidkonjugat af 4-hydroxy-duloxetin og sulfatkonjugat af 5-hydroxy-6-methoxy-duloxetin. På baggrund af *in vitro* forsøg betragtes duloxetins cirkulerende metabolitter som farmakologisk inaktive. Duloxetins farmakokinetiske egenskaber er ikke blevet specifikt undersøgt hos patienter, som har en ringe CYP2D6 metabolisering. Begrænsede data tyder på, at duloxetin plasmaniveauet hos disse patienter er højere.

Halveringstiden for duloxetin ligger på 8-17 timer (gns. 12 timer). Efter en intravenøs dosis ligger duloxetins plasma-clearance på 22-46 l/t. (gns. på 36 l/t.). Efter en oral dosis ligger den tilsyneladende plasma-clearance for duloxetin på 33-261 l/t. (gns. 101 l/t.).

Særlige patientgrupper:

Køn: Der er fundet farmakokinetiske forskelle mellem mænd og kvinder (den tilsyneladende plasma-clearance er tilnærmelsesvis 50 % lavere hos kvinder). Baseret på overlappet i clearanceintervallerne, berettiger den kønsbaserede forskel i farmakokinetik ikke en anbefaling for brug af lavere dosis til kvinder.

Alder: Der er fundet farmakokinetiske forskelle mellem yngre og ældre kvinder (≥ 65 år) (AUC-værdien forøges med ca. 25 %, og halveringstiden er ca. 25 % længere hos ældre) men omfanget af disse forandringer er ikke tilstrækkelige til at retfærdiggøre dosisjusteringer. Det er en generel anbefaling, at der bør udvises forsigtighed ved behandling af ældre (se pkt. 4.2 og 4.4).

Nedsat nyrefunktion: Patienter med terminal nyresygdom i dialysebehandling havde et dobbelt så højt duloxetin- C_{maks} , og dobbelt så høje AUC-værdier som raske patienter. Farmakokinetiske data på duloxetin er begrænset hos patienter med let til moderat nedsat nyrefunktion.

Nedsat leverfunktion: Moderat leversygdom (Child-Pugh-gruppe B) påvirkede duloxetins farmakokinetik. Sammenlignet med raske patienter var den tilsyneladende plasma-clearance for duloxetin 79 % lavere, den tilsyneladende terminale halveringstid var 2,3 gange længere, og AUC var 3,7 gange højere hos patienter med moderat leversygdom. Der er ikke foretaget studier af farmakokinetikken for duloxetin og dens metabolitter hos patienter med let eller svært nedsat leverfunktion.

Ammende mødre: Duloxetins fordelingen i kroppen blev undersøgt hos 6 ammende kvinder, som havde født mindst 12 uger forinden. Der blev fundet duloxetin i modermælken. Steady state koncentrationerne i modermælk er ca. en fjerdedel af plasmakoncentrationerne. Mængden af duloxetin i modermælk er ca. 7 µg/dag under en dosering på 40 mg to gange daglig. Laktationen påvirkede ikke farmakokinetikken for duloxetin.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Duloxetin var ikke genotoksisk i en række standardtest og var ikke karcinogent hos rotter. I karcinogenitetsstudiet med rotter blev der set celler med flere cellekerner i leveren i fravær af andre histopatologiske ændringer. Den underliggende mekanisme og den kliniske relevans er uvis. Hunmus, som modtog duloxetin i 2 år, havde forøget incidens af hepatocellulære adenomer og karcinomer ved den høje dosis (144 mg/kg/dag), men disse blev betragtet som værende sekundære til den mikrosomale enzyminduktion i leveren. Relevansen af disse data fra mus i forhold til mennesker kendes ikke. Hunrotter, som fik duloxetin (45 mg/kg/dag) før og under parring samt i den tidlige drægtighedsperiode, havde nedsat fødeindtagelse og kropsvægt, afbrydelse af brunstcyklussen, et nedsat indeks for levende fødsler og overlevelse af afkom samt forsinket vækst hos afkommet ved udsættelse for systemisk påvirkning estimeret til at være højst ved den maksimale kliniske eksponering (AUC). I et embryotoxicitetsstudie foretaget på kaniner blev der observeret en højere incidens af kardiovaskulære- og knogle-deformationer, hvor hunkaninerne blev udsat for systemiske påvirkninger under den maksimale kliniske eksponering (AUC). I et andet studie, hvor et andet salt af duloxetin blev testet, blev der ikke observeret nogen deformationer. Duloxetin fremkaldte adfærdsmæssige bivirkninger hos afkommet i et pre-/postnatal toxicitetsstudie med rotter, hvor hunrotter blev udsat for systemiske påvirkninger under den maksimale kliniske eksponering (AUC).

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpstoffer

Kapselindhold:

Hypromellose

Hypromelloseacetatsuccinat

Saccharose

Saccharosekugler

Talcum
Titandioxid (E171)
Triethylcitrat.

Kapselskal:

60 mg: Gelatine, natriumlaurilsulfat, titandioxid (E171), indigotin (E132), gul jernoxid (E172) og Edible White Ink.

Edible White Ink indeholder: Titandioxid (E171), propylenglycol, Shellac og povidon.

6.2 Uforligeligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

3 år.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i original yderpakning for at beskytte mod fugt. Må ikke opbevares over 30°C.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Polyvinylchlorid (PVC), polyethylen (PE) og polychlorotrifluoroethylen (PCTFE)-blister forseglet med aluminiumfolie.

DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM 60 mg findes i pakninger med 28 og 98 kapsler.

Ikke alle pakningsstørrelser og pakningstyper er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for destruktion og anden håndtering

Ingen særlige forholdsregler.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/08/471/011-012

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

08 oktober 2008

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

BILAG II

- A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR
BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg

A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på fremstilleren ansvarlig for batchfrigivelse

Lilly S. A.
Avenida de la Industria No 30
28108 Alcobendas
Madrid
Spanien

B. BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

- **BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER PÅLAGT INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN VEDRØRENDE UDLEVERING OG BRUG**

Lægemidlet er receptpligtigt.

- **BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL EN SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

Ikke relevant.

- **ANDRE BETINGELSER**

Pharmacovigilancesystem

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal sikre, at pharmacovigilancesystemet version 5.2 dateret april 2009 og præsenteret i Modul 1.8.1 af markedsføringstilladelsen er på plads og fungerer før og mens, lægemidlet er på markedet.

Risk management plan

Indehaveren af markedsføringstilladelsen forpligter sig til at udføre de studier og yderligere pharmacovigilanceaktiviteter, der er specificeret i den plan for pharmacovigilance, som er godkendt i revision 0 af 24. april 2008 af den risk managementplan (RMP), som er præsenteret Modul 1.8.2 af markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende opdatering af RMP, som er godkendt af CHMP.

Ifølge CHMP Guideline for Risk Management Systems for lægemidler til human brug, skal den opdaterede RMP indsendes samtidig med den næste periodiske sikkerhedsopdateringsrapport (PSUR).

Yderligere skal en opdateret RMP indsendes:

- Når der modtages ny information, som kan påvirke den gældende sikkerhedsspecifikation, pharmacovigilanceplan eller risikominimerende aktiviteter.
- Inden for 60 dage efter at en vigtig milepæl er nået i forbindelse med (pharmacovigilance eller risikominimering).
- Efter anmodning fra EMEA.

PSURs

PSUR cyklus for Duloxetine Boehringer Ingelheim vil svare til den, som tilskrives det krydsrefererede produkt Ariclam, indtil andet angives.

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg

A. ETIKETTERING

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**KARTON TIL 30 MG HÅRDE ENTEROKAPSLER****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM 30 mg hårde enterokapsler
Duloxetine

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver kapsel indeholder 30 mg duloxetine (som hydrochlorid).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder saccharose.
Se indlægssedlen for yderligere oplysninger.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKNINGSSTØRRELSE)

7 hårde enterokapsler
28 hårde enterokapsler
98 hårde enterokapsler

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Oral anvendelse.
Læs indlægssedlen inden brug.

6. ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP {MM/ÅÅÅÅ}

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i den originale yderpakning. Må ikke opbevares over 30°C.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF

UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE
--

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN
--

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)
--

EU/1/08/471/003

EU/1/08/471/004

EU/1/08/471/005

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING
--

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT

DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM 30 mg

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTERKORT ELLER BLISTERSTRIPS**30 MG HÅRDE ENTEROKAPSLER****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM 30 mg hårde enterokapsler
Duloxetine

2. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Boehringer Ingelheim

3. UDLØBSDATO

EXP {MM/ÅÅÅÅ}

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

KARTON TIL 60 MG HÅRDE ENTEROKAPSLER

1. LÆGEMIDLETS NAVN

DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM 60 mg hårde enterokapsler
Duloxetin

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver kapsel indeholder 60 mg duloxetin (som hydrochlorid).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder saccharose.
Se indlægssedlen for yderligere oplysninger.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKNINGSSTØRRELSE)

28 hårde enterokapsler
98 hårde enterokapsler.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Oral anvendelse.
Læs indlægssedlen inden brug.

6. ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP {MM/ÅÅÅÅ}

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i den originale yderpakning. Må ikke opbevares over 30°C.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN
--

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)
--

EU/1/08/471/011

EU/1/08/471/012

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING
--

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT

DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM 60 mg

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTERKORT ELLER BLISTERSTRIPS**60 MG HÅRDE ENTEROKAPSLER****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM 60 mg hårde enterokapsler
Duloxetine

2. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Boehringer Ingelheim

3. UDLØBSDATO

EXP {MM/ÅÅÅÅ}

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg

B. INDLÆGSSEDDEL

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg

INDLÆGGSSEDDEL: INFORMATION TIL BRUGEREN

DULOXETIN BOEHRINGER INGELHEIM 30 mg hårde enterokapsler

DULOXETIN BOEHRINGER INGELHEIM 60 mg hårde enterokapsler

Duloxetine (som hydrochlorid)

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage medicinen.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller på apoteket, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret DULOXETIN BOEHRINGER INGELHEIM til dig personligt. Lad derfor være med at give det til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Tal med lægen eller apoteket, hvis en bivirkning bliver værre, eller du får bivirkninger, som ikke er nævnt her.

Oversigt over indlægssedlen:

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage DULOXETIN BOEHRINGER INGELHEIM
3. Sådan skal du tage DULOXETIN BOEHRINGER INGELHEIM
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Yderligere oplysninger

1. VIRKNING OG ANVENDELSE

DULOXETIN BOEHRINGER INGELHEIM øger niveauet af serotonin og noradrenalin i nervesystemet.

DULOXETIN BOEHRINGER INGELHEIM er et lægemiddel til behandling af diabetiske neuropatiske smerter hos voksne (ofte beskrevet som som brændende, stikkende, sviende, jagende, skærende eller som et elektrisk stød. Der kan forekomme følelsesløshed i det angrebne område, eller påvirkninger såsom berøring, varme, kulde eller tryk kan fremkalde smerte.

DULOXETIN BOEHRINGER INGELHEIMs virkning indsætter hos de fleste patienter med diabetiske neuropatiske smerter indenfor 1 uge efter behandlingens start.

2. DET SKAL DU VIDE, FØR DU BEGYNDER AT TAGE DULOXETIN BOEHRINGER INGELHEIM

Tag ikke DULOXETIN BOEHRINGER INGELHEIM hvis du:

- er overfølsom (allergisk) over for duloxetine eller et af de øvrige indholdsstoffer
- har en leversygdom
- har svært nedsat nyrefunktion
- tager, eller inden for de sidste 14 dage har været i behandling med en MAO-hæmmer (monoaminoxidasehæmmer) (se afsnittet nedenfor: "Brug af anden medicin")
- tager fluvoxamin (til behandling af bl.a. depression), ciprofloxacin eller enoxacin (til behandling af infektioner)

Fortæl det til din læge, hvis du har forhøjet blodtryk. Hvis du skal tage DULOXETIN BOEHRINGER INGELHEIM, vil din læge sige det til dig.

Vær ekstra forsigtig med at tage DULOXETIN BOEHRINGER INGELHEIM

I følgende situationer kan du muligvis ikke bruge DULOXETIN BOEHRINGER INGELHEIM. Kontakt din læge før du tager medicinen, hvis du:

- tager anden medicin til behandling af depression (se ”Brug af anden medicin”)
- tager et naturlægemiddel eller kosttilskud, der indeholder perikon (*Hypericum perforatum*)
- har en nyresygdom.
- tidligere har haft krampeanfald
- tidligere har haft mani
- lider af bipolar sygdom
- har øjenproblemer, såsom visse typer af grøn stær (glaukom - forøget tryk i øjet)
- tidligere har lidt af blødningsforstyrrelser (tendens til blå mærker)
- har risiko for at få lavt indhold af natrium i blodet.
- er i behandling med anden medicin, der kan give leverskader
- samtidig tager anden medicin, der indeholder duloxetin
- ikke kan tåle visse sukkertyper (se nedenfor i pkt. 2)
- overvejer at stoppe behandling med DULOXETIN BOEHRINGER INGELHEIM (se pkt. 3).

DULOXETIN BOEHRINGER INGELHEIM kan give en følelse af uro eller manglende evne til at sidde eller stå stille. Hvis det sker for dig, bør du fortælle din læge dette.

Selvmodstanker og forværring af din depression eller angstsygdom

Hvis du har en depression eller lider af en angstsygdom, kan du af og til få tanker om at skade dig selv eller begå selvmord. Særlig i starten af behandlingen med antidepressiva kan disse tanker blive forstærket, da det tager nogen tid før denne slags medicin virker, sædvanligvis omkring to uger, men af og til længere.

Du vil mere sandsynligt tænke på dette, hvis du:

- tidligere har haft tanker om at begå selvmord eller om at skade dig selv.
- er en yngre person. Erfaringer fra undersøgelser har vist, at der er øget risiko for selvmordsadfærd hos unge under 25 år med psykiske forstyrrelser, som bliver behandlet med antidepressiv medicin.

Hvis du på noget tidspunkt får tanker om at skade dig selv eller begå selvmord, skal du straks kontakte din læge eller skadestuen.

Det kan muligvis være til hjælp for dig, hvis du fortæller en ven eller slægtning, at du har en depression eller en angstsygdom, og beder dem læse denne indlægsseddel. Du kan bede dem om at fortælle det til dig, hvis de synes, din depression eller angstsygdom bliver værre, eller hvis de er bekymrede over ændringer i din adfærd.

Brug hos børn og unge under 18 år

DULOXETIN BOEHRINGER INGELHEIM bør normalt ikke bruges til behandling af børn og unge under 18 år. Du skal også være klar over, at patienter under 18 år har en forøget risiko for bivirkninger såsom selvmordsforsøg, selvmodstanker og fjendtlighed (overvejende aggression, modsættende adfærd og vrede), når de tager denne type af medicin. På trods af dette kan din læge ordinere DULOXETIN BOEHRINGER INGELHEIM til patienter under 18 år, hvis lægen skønner, at det er til patientens bedste. Du bedes henvende dig til din læge, hvis din læge har udskrevet DULOXETIN BOEHRINGER INGELHEIM til en patient under 18 år, og du gerne vil diskutere dette. Du skal fortælle det til din læge, hvis et af ovenstående symptomer opstår eller forværres hos en patient under 18 år, som er i behandling med DULOXETIN BOEHRINGER INGELHEIM. Ydermere foreligger der endnu ikke data på langtidssikkerhed hos denne aldersgruppe hvad angår vækst, modning, kognitiv- og adfærdsudvikling ved brug af DULOXETIN BOEHRINGER INGELHEIM.

Brug af anden medicin

Fortæl det altid til lægen eller på apoteket, hvis du bruger anden medicin eller har brugt det for nylig. Dette gælder også medicin, som ikke er købt på recept. Det aktive stof (duloxetin) i DULOXETIN BOEHRINGER INGELHEIM bruges i andre lægemidler mod andre tilstande:

- depression, angst og stressinkontinens

Brug af flere end et af disse lægemidler samtidig bør undgås. Spørg din læge om du allerede tager andre lægemidler indeholdende duloxetin.

Din læge bør afgøre om DULOXETIN BOEHRINGER INGELHEIM kan tages sammen med anden medicin. **Start eller afbryd ikke behandlingen med medicin, det gælder også for medicin, som ikke er på recept samt naturlægemidler, før du har talt med din læge.**

Du bør også fortælle din læge, hvis du tager noget af nedenstående medicin:

Monoaminoxidasehæmmere (MAO-hæmmere): Du må ikke tage DULOXETIN BOEHRINGER INGELHEIM sammen med en MAO-hæmmer eller inden for 14 dage efter afsluttet behandling med en MAO-hæmmer. Hvis du tager en MAO-hæmmer sammen med en række forskellige receptpligtige lægemidler, heriblandt DULOXETIN BOEHRINGER INGELHEIM, kan det medføre alvorlige og endda livstruende bivirkninger. Du skal vente mindst 14 dage, efter at du er holdt op med at tage en MAO-hæmmer, før du må begynde at tage DULOXETIN BOEHRINGER INGELHEIM. Du skal ligeledes vente mindst 5 dage, efter at du er holdt op med at tage DULOXETIN BOEHRINGER INGELHEIM, før du må begynde at tage en MAO-hæmmer.

Medicin der virker sløvende: Dette omfatter medicin ordineret af din læge inklusive benzodiazepiner, stærk smertestillende medicin, antipsykotika, phenobarbital og antihistaminer.

Medicin der øger niveauet af serotonin: Triptaner, tramadol, tryptophan, SSRI-præparater (såsom paroxetin og fluoxetin), tricykliske præparater (såsom clomipramin og amitriptylin), pethidin, perikon og venlafaxin. Disse typer medicin øger risikoen for bivirkninger. Oplever du uventede virkninger, mens du tager en af disse typer medicin sammen med DULOXETIN BOEHRINGER INGELHEIM, skal du kontakte din læge.

Orale antikoagulantia: Medicin, der fortynder blodet. Denne form for medicin kan forøge risikoen for blødninger.

Brug af DULOXETIN BOEHRINGER INGELHEIM sammen med mad og drikke

DULOXETIN BOEHRINGER INGELHEIM kan tages med og uden mad. Du bør udvise forsigtighed, hvis du drikker alkohol, samtidig med, at du er i behandling med DULOXETIN BOEHRINGER INGELHEIM.

Graviditet og amning

Spørg din læge eller apoteket til råds, før du tager nogen form for medicin.

Fortæl det til din læge, hvis du

- bliver gravid, eller hvis du prøver at blive gravid, mens du tager DULOXETIN BOEHRINGER INGELHEIM. Du må kun bruge DULOXETIN BOEHRINGER INGELHEIM efter, at du har talt med din læge om de mulige fordele for dig og de mulige risici for dit ufødte barn.
- ammer. Du bør ikke bruge DULOXETIN BOEHRINGER INGELHEIM, mens du ammer. Spørg din læge eller apoteket til råds.

Trafik- og arbejdssikkerhed

DULOXETIN BOEHRINGER INGELHEIM kan gøre dig søvnig og svimmel. Du må ikke køre bil eller arbejde med værktøj eller maskiner, før du ved, hvordan DULOXETIN BOEHRINGER INGELHEIM påvirker dig.

Vigtig information om nogle af de øvrige indholdsstoffer i DULOXETIN BOEHRINGER INGELHEIM

DULOXETIN BOEHRINGER INGELHEIM indeholder saccharose. Hvis din læge har fortalt dig, at du ikke kan tåle visse sukkertyper, skal du kontakte din læge, inden du tager denne medicin.

3. SÅDAN SKAL DU TAGE DULOXETIN BOEHRINGER INGELHEIM

Tag altid DULOXETIN BOEHRINGER INGELHEIM nøjagtigt efter lægens anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller på apoteket.

Den anbefalede dosis af DULOXETIN BOEHRINGER INGELHEIM er 1 kapsel (60 mg) én gang daglig. Din læge beslutter dog den rette dosis for dig.

DULOXETIN BOEHRINGER INGELHEIM er til oral brug. Du skal synke kapslen hel og skylle den ned med et glas vand.

Det kan være lettere at huske at tage DULOXETIN BOEHRINGER INGELHEIM, hvis du tager det på samme tidspunkt hver dag.

Tal med din læge om, hvor længe du skal blive ved med at tage DULOXETIN BOEHRINGER INGELHEIM. Stop af behandlingen bør kun ske i samråd med lægen.

Hvis du har taget for meget DULOXETIN BOEHRINGER INGELHEIM

Kontakt omgående lægen eller apoteket, hvis du har taget mere DULOXETIN BOEHRINGER INGELHEIM, end lægen har ordineret.

Hvis du har glemt at tage DULOXETIN BOEHRINGER INGELHEIM

Glemmer du at tage en dosis, skal du tage den, så snart du kommer i tanke om det. Hvis det allerede er blevet tid til din næste dosis, skal du springe den glemte dosis over og blot tage en enkelt dosis, som du plejer. Du må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis. Du må ikke tage mere DULOXETIN BOEHRINGER INGELHEIM pr. dag, end lægen har ordineret.

Hvis du holder op med at tage DULOXETIN BOEHRINGER INGELHEIM

Du må ikke holde op med at tage kapslerne uden at have konsulteret din læge, heller ikke selv om du har fået det bedre. Hvis lægen mener, at du ikke længere behøver at tage DULOXETIN BOEHRINGER INGELHEIM, vil lægen bede dig reducere dosis over mindst 2 uger, før du stopper behandlingen helt.

Nogle patienter, som pludselig holdt op med at tage DULOXETIN BOEHRINGER INGELHEIM, oplevede symptomer som:

- svimmelhed, prikkende følelse som når noget sover, søvnforstyrrelse (livagtige drømme, mareridt, søvnløshed), rastløshed eller uro, angst, kvalme eller opkastning, rystelser, hovedpine, irritation, diaré, forøget tendens til at svede eller svimmelhed. Disse symptomer er normalt ikke alvorlige og forsvinder inden for få dage. Hvis du oplever meget generende symptomer, skal du rådføre dig med lægen.

Spørg lægen eller på apoteket, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. BIVIRKNINGER

DULOXETIN BOEHRINGER INGELHEIM kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger. Bivirkningerne er normalt milde til moderate og forsvinder ofte efter få uger.

Meget almindelige bivirkninger (det sker hos flere end 10 ud af 100 patienter)

- kvalme, søvnighed, hovedpine, svimmelhed og mundtørhed

Almindelige bivirkninger (det sker hos mellem 1 til 10 ud af 100 patienter)

- træthed, søvnbesvær, angst, følelse af uro og mærkelige drømme
- rysten eller følelsesløshed, inklusive følelsesløshed eller prikken/snurren i huden
- diarré forstoppelse, opkastning, halsbrand eller luft i maven, mavesmerter
- øresusen (tinnitus: hører lyde i øret, selvom der ingen lyde er ude)
- sløret syn
- hjertebanken, hedeture, svedtendens, nattesved
- problemer med at få erektion, ændringer i orgasme eller mindre lyst til sex
- (kløende) udslæt
- muskelsmerter, muskelstivhed eller muskelkramper

- øget tendens til at gabe
- nedsat appetit, vægttab

Ikke almindelige bivirkninger (det sker hos mellem 1 til 10 ud af 1.000 patienter)

- halsbetændelse
- hørelse af desorientering, føle dig søvnig, mangel på motivation
- ændret smagsoplevelse, koncentrationsbesvær, spasmer og ufrivillige bevægelser af musklerne, muskelsitren, unormal gang
- dårlig søvnkvalitet
- uro i benene
- bøvsen, fordøjelsesbesvær eller mavekatar
- inflammation i leveren, der kan forårsage mavesmerter
- svimmelhed og ørepine
- store pupiller (det sorte i midten af øjet) eller synsforstyrrelser
- hurtig eller uregelmæssig puls
- seksuelle problemer, herunder ændringer i udløsning og orgasme
- unormal menstruation med kraftig eller forlænget blødning
- allergiske reaktioner, øget tendens til at få blå mærker, væskefyldte blærer og øget følsomhed overfor sollys
- øget blodtryk, følelse af kulde i fingre og/eller tæer, svimmelhedsfølelse (i særdeleshed når man rejser sig op for hurtigt), koldsved, skælven eller besvimelse
- forhøjet blodsukker
- behov for at lade en større urinemængde end normalt, behov for natlig vandladning, eller besværet eller manglende evne til at lade vandet, nedsat urinemængde
- tænderskæren, dehydrering, varm/kold følelse, tørst, halssammensnøring eller næseblod
- vægtøgning

Sjældne bivirkninger (det sker hos mellem 1 til 10 ud af 10.000 patienter)

- nedsat aktivitet af skjoldbruskkirtlen
- dehydrering.
- mani (en lidelse, hvis symptomer er overaktivitet, tanker, der løber løbsk og nedsat behov for søvn).
- dårlig ånde.
- øget tryk i øjet (grøn stær – glaukom)
- symptomer på overgangsalder
- sammentrækning af kæbemusklen
- forhøjet indhold af kolesterol i blodet, lavt natrium i blodet (symptomer af følelse af at være syg og utilpashed med muskelsvaghed og forvirring)
- alvorlig allergisk reaktion, som medfører åndedrætsbesvær, svimmelhed eller nældefeber
- krampeanfald

Andre mulige bivirkninger

- hallucinationer, selvmordstanker, opførsel med aggression og vrede
- en følelse af uro eller manglende evne til at sidde eller stå stille eller "Serotoninsyndrom" (en sjælden bivirkning, der kan forårsage unormal opstemthed, døsighed, klodsethed, rastløshed, beruselsesfølelse, feber, tendens til at svede eller muskelstivhed), kramper eller stivhed
- frisk rødt blod i afføringen, opkastning af blod og sort tjærefarvet afføring
- unormal urinlugt
- utilstrækkelig sekretion af anti-diuretisk hormon (SIADH).
- brystmerter.
- gulfarvning af huden (gulst), leversvigt, Stevens-Johnson syndrom, pludselig hævelse af hudens slimhinder (angioødem)

Tal med lægen eller apoteket, hvis en bivirkning er generende eller bliver værre, eller du får bivirkninger, som ikke er nævnt her.

5. OPBEVARING

Opbevares utilgængeligt for børn

Brug ikke DULOXETIN BOEHRINGER INGELHEIM efter den udløbsdato, der står på pakningen. Udløbsdatoen (EXP) er den sidste dag i den nævnte måned.

Opbevares i den originale yderemballage. Må ikke opbevares over 30 °C.

6. YDERLIGERE OPLYSNINGER

DULOXETIN BOEHRINGER INGELHEIM indeholder:

- Aktivt stof:

Duloxetine. Hver kapsel indeholder 30 eller 60 mg duloxetine som hydrochlorid.

- Øvrige indholdsstoffer:

Kapselindhold: Hypromellose, hypromelloseacetatsuccinat, saccharose, saccharosekugler, talcum, titandioxid (E171), triethylcitrat.

(se nederst under pkt. 2 for yderligere information om saccharose)

Kapsellåg og -bund: Gelatine, natriumlaurylsulfat, titandioxid (E171), indigotin (E132), gul jernoxid (E172) (kun i 60 mg) og Edible Green Ink (30 mg) eller Edible White Ink (60 mg).

Edible Green Ink: Syntetisk sort jernoxid (E172), syntetisk gul jernoxid (E172), propylenglycol og shellac.

Edible White Ink: Titandioxid (E171), propylenglycol, shellac og povidon.

Udseende og pakningsstørrelser

DULOXETIN BOEHRINGER INGELHEIM er en hård enterokapsel.

Hver DULOXETIN BOEHRINGER INGELHEIM-kapsel indeholder pellets af det aktive stof med en belægning, som beskytter dem mod mavesyre.

DULOXETIN BOEHRINGER INGELHEIM findes i 2 styrker: 30 og 60 mg.

30 mg kapslerne har mat hvid bund med påskriften "30 mg" og mat blå top med påskriften "9543".

60 mg kapslerne har mat grøn bund med påskriften "60 mg" og mat blå top med påskriften "9542".

DULOXETIN BOEHRINGER INGELHEIM 30 mg findes i blisterpakninger med 7, 28 og 98 kapsler.

DULOXETIN BOEHRINGER INGELHEIM 60 mg findes i blisterpakning med 28 og 98 kapsler.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Indehaver af markedsføringstilladelsen og fremstiller

Indehaver af markedsføringstilladelsen: Boehringer Ingelheim International GmbH, Binger Str. 173 D-55216 Ingelheim am Rhein, Tyskland.

Fremstiller: Lilly S.A., Avda. De la Industria 30, 28108 Alcobendas, Madrid, Spanien.

Hvis du vil have yderligere oplysninger om DULOXETIN BOEHRINGER INGELHEIM, skal du henvende dig til den lokale repræsentant.

België/Belgique/Belgien

S.C.S. Boehringer Ingelheim Comm.V.
Tél/Tel: +32 27 73 33 11

Luxembourg/Luxemburg

S.C.S. Boehringer Ingelheim Comm.V.
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

България

ТП "Ели Лили Недерланд" Б.В. - България
тел. + 359 2 491 41 40

Česká republika

Boehringer Ingelheim spol. s r.o.
Tel.: + 42 02 34 65 51 11

Danmark

Boehringer Ingelheim Danmark A/S
Tlf: +45 39 15 88 88

Deutschland

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Tel: +49 (0) 69 50 50 83 09

Eesti

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH
Tel: + 37 2 60 80 940

Ελλάδα

Boehringer Ingelheim Ellas A.E.
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

España

Boehringer Ingelheim España S.A.
Tel: + 34 93 404 58 00

France

Boehringer Ingelheim France S.A.S.
Tél: +33 3 26 50 45 33

Ireland

Boehringer Ingelheim Ireland Ltd.
Tel: +353 1 295 9620

Ísland

Vistor hf.
Tel: + 354 535 7000

Italia

Boehringer Ingelheim Italia S.p.A.
Tel: + 39 02 535 51

Κύπρος

Boehringer Ingelheim Ellas A.E.
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

Latvija

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH
Tel: +37 167 24 00 68

Lietuva

Boehringer Ingelheim Pharma Ges mbH
Tel.: +370 37 47 39 22

Magyarország

Boehringer Ingelheim Pharma
Tel.: +36 1 224 7120

Malta

Boehringer Ingelheim Ltd.
Tel: +44 1344 424 600

Nederland

Boehringer Ingelheim b.v.
Tel: +31 30 6 02 59 14

Norge

Boehringer Ingelheim Norway KS
Tlf: +47 66 76 13 00

Österreich

Boehringer Ingelheim Austria GmbH
Tel: +43 1 80 105 0

Polska

Eli Lilly Polska Sp. z o.o.
Tel. +48 22 4403300

Portugal

Boehringer Ingelheim, Lda
Tel: +351 21 313 53 00

România

Eli Lilly România S.R.L.
Tel: + 40 21 4023000

Slovenija

Boehringer Ingelheim Pharma
Tel.: +386 1 586 40 00

Slovenská republika

Boehringer Ingelheim Pharma
Tel.: +421 2 5341 8445

Suomi/Finland

Boehringer Ingelheim Finland KY
Puh/Tel: +358 10 310 2800

Sverige

Boehringer Ingelheim AB
Tel: +46 8 721 21 00

United Kingdom

Boehringer Ingelheim Ltd.
Tel: +44 (0) 1256 315999

Denne indlægsseddel blev senest godkendt

De kan finde yderligere information om DULOXETIN BOEHRINGER INGELHEIM på Det europæiske Lægemiddelagenturs (EMA's) hjemmeside <http://www.emea.europa.eu/>.