

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Nodetrip 30 mg hårde enterokapsler.

Nodetrip 60 mg hårde enterokapsler.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Nodetrip 30 mg

Hver kapsel indeholder 30 mg duloxetin (som hydrochlorid).

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på

Hver kapsel kan indeholde op til 56 mg saccharose

Nodetrip 60 mg

Hver kapsel indeholder 60 mg duloxetin (som hydrochlorid).

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på

Hver kapsel kan indeholde op til 111 mg saccharose.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Hårde enterokapsler.

Nodetrip 30 mg

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

Nodetrip 60 mg

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

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Behandling af major depression (moderat til svær depression).

Behandling af perifere diabetiske neuropatiske smerter.

Behandling af generaliseret angst.

Nodetrip er indiceret til voksne.

Der henvises til pkt. 5.1 for yderligere information.

4.2 Dosering og administration

Dosering

Major depression (moderat til svær depression)

Startdosering samt den anbefalede vedligeholdelsesdosering er 60 mg en gang dagligt uden hensyntagen til måltider. Doseringer over 60 mg en gang dagligt op til maksimaldosis på 120 mg om dagen er evalueret ud fra et sikkerhedsmæssigt perspektiv i kliniske studier. Der er dog ingen kliniske beviser for, at patienter, som ikke reagerer på den først anbefalede dosis, har gavn af dosisoptitreringer.

Terapeutiske reaktioner på behandlingen ses sædvanligvis efter 2-4 ugers behandling.

Efter konsolidering af det antidepressive respons anbefales det at fortsætte behandlingen i adskillige måneder for at undgå tilbagefald. Hos patienter, som responderer på duloxetin, og som tidligere gentagne gange har haft moderate til svære depressioner, bør yderligere langtidsbehandling med en dosis på 60 til 120 mg/dag overvejes.

Generaliseret angst

Den anbefalede startdosis til patienter med generaliseret angst er 30 mg en gang dagligt uden hensyn til måltider. Til patienter med utilstrækkeligt respons bør dosis øges til 60 mg, som er den normale vedligeholdelsesdosis til de fleste patienter.

Til patienter med samtidig moderat til svær depression er begyndelses- og vedligeholdelsesdosis 60 mg en gang dagligt (se også ovenstående dosisbefaling).

Doser op til 120 mg dagligt har vist effekt og er blevet evalueret fra et sikkerhedsmæssigt perspektiv i kliniske studier. Hos patienter med utilstrækkeligt respons på 60 mg kan mulig regulering op til 90 mg eller 120 mg derfor overvejes. Dosisregulering bør baseres på klinisk respons og tolerabilitet.

Efter respons er konsolideret, tilrådes det at fortsætte i flere måneder for at undgå tilbagefald.

Perifere diabetiske neuropatiske smerter

Startdosering samt den anbefalede vedligeholdelsesdosering er 60 mg dagligt uden hensyntagen til måltider. Doseringer over 60 mg en gang dagligt op til maksimaldosis på 120 mg dagligt i ligeligt fordelte doser er evalueret ud fra et sikkerhedsmæssigt perspektiv i kliniske studier. 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 patienter med utilstrækkeligt 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).

Særlige populationer

Ældre

Dosisjustering ved behandling af ældre patienter udelukkende på grund af alder anbefales ikke. Der bør dog som for al anden medicin udvises forsigtighed ved behandling af ældre, især ved behandling med Nodetrip 120 mg daglig for moderate til svære depressioner eller generaliseret angst, da der er begrænsede data tilgængelige (se pkt. 4.4 og 5.2).

Nedsat leverfunktion

Nodetrip må ikke gives til patienter med nedsat leverfunktion på grund af leversygdom (se pkt. 4.3 og 5.2).

Nedsat nyrefunktion

Dosisjustering er ikke nødvendig til patienter med let eller moderat nedsat nyrefunktion (kreatininclearance 30-80 ml/min). Nodetrip må ikke bruges til patienter med svært nedsat nyrefunktion (kreatininclearance <30 ml/min, se pkt. 4.3).

Pædiatrisk population

Duloxetin bør ikke anvendes til børn og unge under 18 år til behandling af major depression (moderat til svær depression) på grund af problemstillinger vedrørende sikkerhed og virkning (se pkt. 4.4, 4.8, 5.1).

Duloxetins sikkerhed og virkning ved behandling af generaliseret angst hos pædiatriske patienter i alderen 7-17 år er ikke klarlagt. De foreliggende data er beskrevet i pkt. 4.8, 5.1 og 5.2.

Duloxetins sikkerhed og virkning ved behandling af perifere diabetiske neuropatiske smerter er ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

Afbrydelse af behandling

Pludselig afbrydelse af behandlingen bør undgås. Ved ophør af behandling med Nodetripskal 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.

Administration

Til oral brug.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

Nodetrip må ikke anvendes sammen med ikke-selektive, irreversible monoaminoxidasehæmmere (MAO-hæmmere) (se pkt. 4.5).

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

Nodetrip 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 Nodetrip, 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

Nodetrip 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 Nodetrip 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 lægemidler, 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.

Serotoninsyndrom

Som ved andre serotonerge lægemidler kan den potentielt livstruende tilstand serotoninsyndrom forekomme ved behandling med duloxetin, især i kombination med andre serotonerge lægemidler (inklusive SSRI'er, SNRI'er, tricykliske antidepressiva og triptaner), med lægemidler, som hæmmer metabolismen af serotonin som f.eks. MAOI'er, eller med antipsykotika eller andre dopaminantagonister, som kan påvirke de serotonerge transmittersystemer (se pkt. 4.3 og 4.5).

Symptomer på serotoninsyndrom omfatter bl.a. ændringer i mentaltilstanden (f.eks. agitation, hallucinationer, koma), autonom ustabilitet (f.eks. takykardi, ustabil blodtryk, hypertermi), neuromuskulære afvigelser (f.eks. hyperreflexia, manglende koordination) og/eller gastrointestinale symptomer (f.eks. kvalme, opkastning, diarré).

Hvis samtidig behandling med duloxetin og andre serotonerge lægemidler, som kan påvirke det serotonerge og/eller dopaminerge neurotransmittersystem, er klinisk påkrævet, anbefales det at følge patienten nøje, særligt i starten af behandlingen og ved øgning af dosis.

Perikon

Bivirkninger kan forekomme hyppigere ved samtidig brug af Nodetrip og naturlægemidler samt kosttilskud indeholdende perikon (*hypericum perforatum*).

Selv mord

Moderate til svære depressioner og generaliseret angst: 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.

Andre psykiske tilstande, som Nodetrip anvendes til, kan ligeledes være forbundet med en øget risiko for selvmordsrelaterede handlinger. Disse tilstande kan yderligere være samtidige med moderate til svære depressioner. De samme forholdsregler som iagttages ved behandling af patienter med moderate til svære depressioner bør derfor tages ved behandling af patienter med andre psykiske sygdomme.

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 studier 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).

Patienter, og specielt højrisikopatienter, i medicinsk behandling bør følges nøje, især tidligt i behandlingen og efter dosisændringer. Det skal gøres klart for patienter og pårørende, at det er nødvendigt at være opmærksom på enhver forværring af tilstanden, selvmordsrelateret adfærd eller

selvmordstanker, samt usædvanlige ændringer i opførsel og straks at søge lægehjælp, hvis disse symptomer viser sig.

Perifere diabetiske neuropatiske smerter: Som for andre lægemidler med lignende farmakologisk virkning (antidepressiva) er der blevet rapporteret isolerede tilfælde af selvmordsforestillinger og -adfærd under duloxetinbehandling eller kort efter behandlingsophør. Se ovenstående angående risikofaktorer for selvmord under depression. Læger bør opfordre patienter til at rapportere alle bekymrende tanker eller følelser, de måtte have på et hvilket som helst tidspunkt.

Brug hos børn og unge under 18 år

Nodetrip bør ikke bruges til behandling af børn og unge under 18 år. I kliniske studier 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 (se pkt. 5.1). Derudover mangler der data for langtidssikkerheden hos børn og unge hvad angår vækst, modning, kognitiv udvikling og adfærdsudvikling (se pkt. 4.8).

Blødning

Blødningsabnormaliteter såsom ekkymoser, purpura og gastrointestinal blødning er set ved brug af selektive serotoningenoptags-hæmmere – (SSRI-præparater) og serotonin/noradrenalin-genoptagshæmmere (SNRI-præparater), herunder duloxetin. Duloxetin kan øge risikoen for postpartum blødning (se pkt. 4.6). Det anbefales at udvise forsigtighed hos patienter i behandling med antikoagulantia og/eller lægemidler (f.eks. NSAID eller acetylsalicylsyre), som påvirker trombocytfunktionen, og hos patienter med kendt blødningstendens.

Hyponatriæmi

Hyponatriæmi, herunder tilfælde med serum-natriumværdier under 110 mmol/l, er blevet rapporteret efter indgivelse af Nodetrip. Hyponatriæmi kan skyldes et syndrom med uhensigtsmæssig sekretion af anti-diuretisk hormon (SIADH). Hovedparten af hyponatriæmi-tilfældene blev observeret hos ældre, især med nylige tilfælde af forstyrrelser i væskebalancen eller med tilstande, som disponerer for dette. Der skal udvises forsigtighed ved behandling af patienter med øget risiko for hyponatriæmi, såsom ældre, cirrotiske eller dehydrerede patienter samt patienter i behandling med diuretika.

Seponering

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

Ældre

Der er begrænsede data om brug af Nodetrip 120 mg til ældre patienter med moderate til svære depressioner eller generaliseret angst. Der bør derfor udvises forsigtighed ved behandling af ældre patienter med maksimaldosis (se pkt. 4.2 og 5.2).

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, generaliseret angst og stressinkontinens). Brug af mere end et af disse præparater samtidig bør undgås.

Hepatitis/forhøjede leverenzzymer

Tilfælde af leverskade herunder svært forhøjede leverenzzymer (>10 gange den normale øvre grænse), hepatitis og gulsot er rapporteret for duloxetin (se pkt. 4.8). De fleste skete inden for 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 lægemidler, som er forbundet med leverskade.

Seksuel dysfunktion

Selective serotoninoptagelseshæmmere (SSRI)/serotonin- og noradrenalinoptagelseshæmmere (SNRI) kan give symptomer på seksuel dysfunktion (se pkt. 4.8). Der har været indberetninger om langvarig seksuel dysfunktion, hvor symptomerne er blevet ved på trods af seponering af SSRI/SNRI.

Saccharose

Nodetrip hårde enterokapsler indeholder saccharose og bør derfor ikke anvendes til patienter med arvelig fructoseintolerans, glucose/galactosemalabsorption eller invertase/isomaltasemangel.

Natrium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. kapsel, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Monoaminoxidasehæmmere (MAO-hæmmere): På grund af risikoen for serotonin syndrom må duloxetin 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 Nodetrip, før en behandling med en MAO-hæmmer påbegyndes (se afsnit 4.3).

Samtidig brug af Nodetrip og selektive, reversible MAO-hæmmere, som f.eks. moclobemid, anbefales ikke (se pkt. 4.4). Det antibiotiske lægemiddel linezolid er en reversibel ikke-selektiv MAOI og bør ikke gives til patienter, der er i behandling med Nodetrip (se afsnit 4.4).

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 dagligt), en potent CYP1A2-hæmmer, mindskede den tilsyneladende plasmaclearance af duloxetin med omtrent 77 % og øgede AUC_{0-t} 6 gange. Nodetrip bør derfor ikke gives i kombination med potente CYP1A2-hæmmere som fluvoxamin (se pkt. 4.3).

CNS-lægemidler: Bortset fra de her i afsnittet nævnte interaktioner er risikoen ved brug af duloxetin i kombination med andre CNS-aktive lægemidler ikke blevet systematisk undersøgt. Som konsekvens heraf anbefales det at udvise forsigtighed, når Nodetrip tages sammen med andre centralt virkende lægemidler eller stoffer, herunder alkohol og sederende lægemidler (f.eks. benzodiazepiner, morfinlignende præparater, antipsykotika, phenobarbital, sederende antihistaminer).

Serotonerge lægemidler: Der er i sjældne tilfælde rapporteret om serotonin syndrom hos patienter i behandling med SSRI/SNRI-præparater sammen med serotonerge lægemidler. Det anbefales at udvise forsigtighed, hvis Nodetrip anvendes sammen med serotonerge lægemidler som SSRI-præparater, SNRI-præparater, tricykliske antidepressiva (f.eks. clomipramin eller amitriptylin), MAOI'er som moclobemid eller linezolid, perikon (*Hypericum perforatum*) eller triptaner, tramadol, pethidin og tryptophan (se afsnit 4.4).

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 dagligt).

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 dagligt) forøger *steady state*-AUC for tolterodin (2 mg to gange dagligt) 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 Nodetrip 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.

Antikoagulantia og antitrombotiske midler: Der bør udvises forsigtighed, når duloxetin gives sammen med orale antikoagulantia 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 studie 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-induktorer: Befolkningsfarmakokinetiske analyser har vist, at rygere har næsten 50 % lavere plasmakoncentration af duloxetin sammenlignet med ikke-rygere.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Dyrestudier har vist reproduktionstoksicitet ved systemisk indgift af duloxetin i doser (AUC) mindre end den maksimale kliniske dosis (se pkt. 5.3).

To store observationsstudier tyder ikke på, at der er en samlet øget risiko for større medfødt misdannelse (et studie fra USA, hvor 2.500 blev eksponeret for duloxetin i første trimester og et studie fra EU, hvor 1.500 blev eksponeret for duloxetin i første trimester). En analyse af specifikke misdannelser, såsom misdannelser i hjertet, viser ikke entydige resultater.

I EU-studiet var moderens eksponering for duloxetin sent i graviditeten (på ethvert tidspunkt fra 20 ugers gestationssalder til fødslen) forbundet med en øget risiko for præmatur fødsel (mindre end 2 gange, svarende til cirka 6 yderligere præmature fødsler pr. 100 kvinder behandlet med duloxetin sent i graviditeten). Størstedelen forekom mellem 35 og 36 ugers graviditet. Denne sammenhæng blev ikke set i det amerikanske studie.

I USA har observationsdata vist en øget risiko (mindre end 2 gange) for postpartum blødning efter eksponering for duloxetin inden for 1 måned inden fødslen.

Epidemiologiske data tyder på, at brug af SSRI-præparater under graviditet, især sent i graviditeten, kan øge risikoen for persisterende pulmonal hypertension hos nyfødte (PPHN). Skønt der ikke foreligger studier, som har undersøgt sammenhængen mellem PPHN og behandling med SNRI, kan risikoen herfor ikke udelukkes, når man tager duloxetins lignende virkningsmekanisme i betragtning (hæmning af serotonin-genoptag).

Som for andre serotonerge lægemidler kan seponeringssymptomer forekomme hos det nyfødte barn, hvis moderen har indtaget duloxetin i den sidste del af graviditeten. Seponeringssymptomer set i forbindelse med duloxetin omfatter hypotoni, tremor, spjætter, spisebesvær, åndedrætsbesvær og krampeanfald. De fleste tilfælde optrådte ved fødslen eller indenfor få dage efter fødslen.

Nodetrip 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

Der udskilles meget lidt duloxetin i mælken hos ammende kvinder. Dette er baseret på et studie 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 Nodetrip i ammeperioden.

Fertilitet

I dyreforsøg, påvirker duloxetin ikke hanners fertilitet, og påvirkning af hunners fertilitet er kun set ved doser, som forårsagede maternel toksicitet.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

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

4.8 Bivirkninger

a. Resumé af sikkerhedsprofilen

De hyppigst rapporterede bivirkninger hos patienter i behandling med Nodetrip var kvalme, hovedpine, mundtørhed, søvnighed og svimmelhed. Imidlertid var størstedelen af de hyppigst forekommende bivirkninger milde til moderate, de indtrådte typisk i starten af behandlingen, og de fleste bivirkninger aftog ved fortsat behandling.

b. Resumé af bivirkninger i tabelform

Tabel 1 viser observerede bivirkninger fra spontane rapporter samt fra placebo-kontrollerede kliniske studier.

Tabel 1: Bivirkninger

Estimeret hyppighed: Meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), sjældn ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), meget sjældn ($< 1/10.000$).

Inden for hver enkelt frekvensgruppe er bivirkningerne opstillet efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste bivirkninger er anført først.

Meget almindelig	Almindelig	Ikke almindelig	Sjælden	Meget sjælden
<i>Infektioner og parasitære sygdomme</i>				
		Laryngitis		
<i>Immunsystemet</i>				
			Anafylaktisk reaktion Overfølsomhed	
<i>Det endokrine system</i>				
			Hypothyreoidisme	
<i>Metabolisme og ernæring</i>				
	Nedsat appetit	Hyperglykæmi (især rapporteret hos diabetikere)	Dehydrering Hyponatriæmi SIADH ⁶	
<i>Psykiske forstyrrelser</i>				
	Søvnløshed Uro Nedsat libido Angst Abnorm orgasme Abnorme drømme	Selvmonds-tanker ^{5,7} Søvnforstyrrelser Tænderskæren Desorientering Apati	Selvmonds-relateret adfærd ^{5,7} Mani Hallucinationer Aggression og vrede ¹	
<i>Nervesystemet</i>				
Hovedpine Søvnighed	Svimmelhed Letargi Tremor Paræstesier	Myoclonus Akatisi ⁷ Nervøsitet Koncentrationsbesvær Dysgeusi Dyskinesi Uro i benene Dårlig søvnkvalitet	Serotonin-syndrom ⁶ Kramper ¹ Psykomotorisk uro ⁶ Ekstrapyramidale symptomer ⁶	
<i>Øjne</i>				
	Sløret syn	Mydriasis Nedsat syn	Glaukom	
<i>Øre og labyrint</i>				
	Tinnitus ¹	Vertigo Ørepine		
<i>Hjerte</i>				
	Palpitationer	Takykardi Supra-ventrikulær arythmi, hovedsagelig atrieflimren		
<i>Vaskulære sygdomme</i>				
	Forhøjet blodtryk ³ Rødmen	Synkope ² Hypertension ^{3,7} Ortostatisk hypotension ² Perifer kuldefornemmelse	Hypertensiv krise ^{3,6}	

Meget almindelig	Almindelig	Ikke almindelig	Sjælden	Meget sjælden
<i>Luftveje, thorax og mediastinum</i>				
	Gaben	Sammensnøret hals Epistaxis	Interstitiel lungesygdom ¹⁰ Eosinofil pneumoni ⁶	
<i>Mave-tarm-kanalen</i>				
Kvalme Mundtørhed	Obstipation Diarré Abdominal-smerter Opkastning Dyspepsi Flatulens	Gastrointestinal blødning ⁷ Gastroenteritis Opstød Gastritis Dysfagi	Stomatitis Hæmatokeksi Dårlig ånde Mikroskopisk kolitis ⁹	
<i>Lever og galdeveje</i>				
		Hepatitis ³ Forhøjede leverenzymmer (ALAT, ASAT, basisk fosfatase) Akut leverskade	Leversvigt ⁶ Ikterus ⁶	
<i>Hud og subkutane væv</i>				
	Øget perspiration Hududslæt	Nattesved Urticaria Kontakt-dermatitis Koldsved Lysfølsomhedsreaktioner Øget tendens til at få blå mærker	Stevens-Johnsons syndrom ⁶ Angioødem ⁶	Kutan vaskulitis
<i>Knogler, led, muskler og bindevæv</i>				
	Muskulo-skeletale smerter Muskelspasmer	Muskelstivhed Muskelsitren	Trismus	
<i>Nyrer og urinveje</i>				
	Dysuri Pollakisuri	Urinretention Forsinket vandladning Nykturi Polyuri Nedsat urinmængde	Abnorm urinlugt	
<i>Det reproduktive system og mammae</i>				
	Erektile dysfunktion Ejakulationsforstyrrelser Forsinket ejakulation	Gynækologisk blødning Menstruationsforstyrrelser Seksuel dysfunktion Smerter i testiklerne	Menopausale symptomer Galaktorré Hyperprolaktinæmi Postpartum blødning ⁶	

Meget almindelig	Almindelig	Ikke almindelig	Sjælden	Meget sjælden
<i>Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet</i>				
	Fald ⁸ Træthed	Brystsmerter ⁷ Generel unormal følelse Føler sig kold Tørst Kuldegysninger Føler sig syg Varmefølelse Gangforstyrrelse		
<i>Undersøgelser</i>				
	Vægttab	Vægtstigning Forhøjet kreatinkinase i blodet Forhøjet kalium i blodet	Forhøjet kolesterol i blodet	

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 vrede 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).

⁶ Estimeret hyppighed baseret på rapporterede bivirkninger under overvågning efter markedsføring; ikke observeret i placebokontrollerede kliniske studier.

⁷ Ikke statistisk signifikant forskellig fra placebo.

⁸ Fald var hyppigst hos ældre (≥65 år)

⁹ Estimeret hyppighed baseret på data fra alle kliniske studier.

¹⁰ Estimeret hyppighed baseret på placebokontrollerede kliniske studier.

c. Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Seponering af duloxetin (særlig ved pludseligt ophør) medfører normalt seponeringssymptomer. De almindeligste bivirkninger er svimmelhed, sensoriske forstyrrelser (inklusive paræstesier og følelsen af elektriske stød, især i hovedet), søvnforstyrrelser (inklusive søvnløshed og intense drømme), træthed, søvnighed, opstemthed eller angst, kvalme og/eller opkastning, rysten, hovedpine, myalgi, irritabilitet, diarré, hyperhidrosis og vertigo.

Generelt for SSRI- og SNRI-hæmmere 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 studier 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. Ekstensionsfasen af disse studier varede op til 52 uger. I denne periode var der stigninger i HbA_{1c} både i duloxetin- og standardbehandlingsgrupperne, men 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, mens disse laboratorieprøver viste et lille fald i gruppen, der modtog standardbehandling.

De hjertefrekvenskorrigerede QT-intervaller hos duloxetinbehandlede 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 placebo-behandlede patienter.

d. Pædiatrisk population

I alt blev 509 pædiatriske patienter i alderen 7 til 17 år med moderat til svær depression og 241 pædiatriske patienter i alderen 7 til 17 år med generaliseret angst behandlet med duloxetin i kliniske studier. Generelt lignede bivirkningsprofilen for duloxetin hos børn og unge bivirkningsprofilen hos voksne.

467 pædiatriske patienter, som blev randomiseret til behandling med duloxetin i kliniske studier, havde efter 10 uger et gennemsnitligt vægttab på 0,1 kg sammenlignet med en gennemsnitlig vægtstigning på 0,9 kg hos 353 placebobehandlede patienter. I løbet af en efterfølgende 4-6 måneders forlængelsesperiode tenderede disse patienter i gennemsnit til at genvinde deres forventede *baseline* vægtpercentil baseret på populationsdata fra kønsmatchedede jævnaldrende.

I studier af op til 9 måneders varighed sås et overordnet gennemsnitligt fald på 1 % i højdepercentilen (et fald på 2 % hos børn (7-11 år) og en stigning på 0,3 % hos unge (12-17 år)) hos pædiatriske patienter behandlet med duloxetin (se pkt. 4.4).

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#).

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, koma, 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 stort fordelingsvolumen, og forceret diurese, hæmoperfusion og udskiftningstransfusion har sandsynligvis ingen gavnlig virkning.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

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

Virkningsmekanisme

Duloxetin er en kombineret serotonin- (5-HT) og noradrenalin (NA)-genoptagelseshæmmer. Det hæmmer svagt dopamingenoptagelsen uden nogen signifikant affinitet til histaminerger, dopaminerger, kolinerger og adrenerger receptorer. Afhængig af dosis forøger duloxetin ekstracellulær serotonin og noradrenalin i forskellige dele af hjernen hos dyr.

Farmakodynamisk virkning

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.

Klinisk virkning og sikkerhed

Moderate til svære depressioner: I et klinisk forsøgsprogram med 3.158 patienter (svarende til 1.285 patientår) blev Nodetrip undersøgt mod DSM-IV kriterierne for moderate til svære depressioner. Effekten af Nodetrip er vist med den anbefalede faste dosis på 60 mg én gang dagligt i tre ud af tre randomiserede dobbeltblinde, placebokontrollerede studier på voksne akutte ambulante patienter med moderate til svære depressioner. Som helhed er der vist effekt af Nodetrip ved en daglig fast dosering mellem 60 og 120 mg i ialt fem ud af syv randomiserede dobbeltblinde, placebokontrollerede studier på voksne akutte ambulante patienter med moderate til svære depressioner.

Nodetrip viste sig signifikant bedre end placebo målt som forbedring i total score på Hamilton 17-punkts skalaen (HAM-D) (inklusive både følelses og somatiske symptomer ved depression). Data for virkning og bedring viste sig også statistisk signifikant bedre for Nodetrip sammenlignet med placebo. Kun en lille del af de inkluderede patienter i de vigtigste kliniske studier led af svære depressioner (basislinie HAM-D>25).

I et studie med forebyggelse af tilbagefald, hvor patienterne blev randomiserede til enten Nodetrip 60 mg eller placebo, efter 12-ugers akut behandling med open-label Nodetrip 60 mg én gang dagligt viste Nodetrip 60 mg én gang dagligt sig statistisk signifikant bedre end placebo ($p=0,004$) på den primære parameter, som var forebyggelsen af depressive tilbagefald målt som tid til tilbagefald. Hyppigheden af tilbagefald i den 6-måneders dobbeltblinde follow-up-periode var henholdsvis 17 % for duloxetin og 29 % for placebo.

I løbet af 52 ugers placebokontrolleret dobbeltblind behandling, havde duloxetinbehandlede patienter med tilbagevendende moderat til svær depression, en signifikant længere symptomfri periode ($p < 0,001$) sammenlignet med placebo-randomiserede patienter. Alle patienter havde tidligere responderet på duloxetin i en ublindet duloxetinbehandlingsperiode (28 til 34 uger) med en dosis på 60 til 120 mg/dag. I løbet af den 52 uger lange placebokontrollerede dobbeltblinde behandlingsperiode oplevede 14,4 % af de duloxetinbehandlede patienter og 33,1 % af de placebobehandlede patienter en tilbagevenden af deres depressive symptomer ($p<0,001$).

I et studie med ældre depressive patienter (≥ 65 år), som viste en statistisk signifikant forskel i reduktionen i HAM-D17-scoren for duloxetinbehandlede patienter sammenlignet med placebo, blev effekten af Nodetrip 60 mg en gang dagligt særligt undersøgt. Tolerancen af Nodetrip 60 mg en gang dagligt hos ældre patienter var sammenlignelig med den, der blev set hos yngre voksne. Idet data for ældre patienter udsat for den maksimale dosis (120 mg dagligt) er begrænset, anbefales det, at der udvises forsigtighed, når denne befolkningsgruppe behandles.

Generaliseret angst: Nodetrip viste statistisk signifikant fordel i forhold til placebo i fem ud af fem studier inklusive fire randomiserede, dobbeltblinde, placebokontrollerede akutstudier og et studie af forebyggelse af tilbagefald hos voksne patienter med generaliseret angst.

Nodetrip viste statistisk signifikant fordel i forhold til placebo målt som bedring på Hamilton Anxiety Scale (HAM-A) totalscore og på Sheehan Disability Scale (SDS) som score for total funktionel hæmning. Graden af respons og bedring var også højere med Nodetrip sammenlignet med placebo. Nodetrip viste sammenlignelige resultater med venlafaxin udtrykt i HAM-A totalscore.

I et studie med forebyggelse af tilbagefald blev de patienter, som responderede på 6 måneders akut behandling med open-label Nodetrip, randomiseret til enten Nodetrip eller placebo i yderligere 6 måneder. Nodetrip 60 mg til 120 mg en gang dagligt viste statistisk signifikant fordel sammenlignet

med placebo ($p < 0.0001$) ved forebyggelse af tilbagefald målt som tid til tilbagefald. Incidensen af tilbagefald under den 6-måneders dobbeltblinde follow-up periode var 14 % for Nodetrip og 42 % for placebo.

Effekten af Nodetrip 30-120 mg (fleksibel dosering) en gang dagligt hos ældre patienter (> 65 år) med generaliseret angst blev evalueret i et studie, som viste statistisk signifikant forbedring i HAM-A totalscoren hos duloxetinbehandlede patienter sammenlignet med placebobehandlede patienter. Virkningen og sikkerheden af Nodetrip 30-120 mg en gang dagligt hos ældre patienter med generaliseret angst svarede til virkningen og sikkerheden observeret i studier med yngre voksne patienter. Der er dog begrænsede data vedrørende den maksimale dosis (120 mg dagligt) hos ældre patienter, hvorfor det anbefales at udvise forsigtighed, når denne dosis bruges hos den ældre population.

Perifere diabetiske neuropatiske smerter: Effekten af Nodetrip som en behandling af diabetiske neuropatiske smerter blev etableret i 2 randomiserede 12-ugers, dobbeltblinde, placebokontrollerede studier 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 studier. 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.

Nodetrip blev givet i to forskellige dagsdoser: 60 mg én gang dagligt og 60 mg to gange dagligt. Begge studier 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 % indenfor 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 Nodetrip en gang dagligt i et open-label, langtids, ukontrolleret studie, holdt smertereduktionen i yderligere 6 måneder. Det blev målt som ændring på det 24 timers gennemsnitlige smerteindeks *Brief Pain Inventory* (BPI).

Pædiatrisk population

Duloxetin er ikke blevet undersøgt hos patienter under 7 år.

Der er gennemført to randomiserede, dobbeltblindede, parallelstudier med 800 pædiatriske patienter i alderen 7-17 år med moderat til svær depression (se pkt. 4.2). I disse to studier indgik en 10 ugers akutfase med placebo og aktiv (fluoxetin) kontrol efterfulgt af en 6 måneders behandlingsfase med aktiv kontrol. Hverken duloxetin (30-120 mg) eller den aktive kontrolarm (fluoxetin 20-40 mg) adskilte sig statistisk set fra placebo hvad angår ændring fra *baseline* til endepunkt i den samlede score på *Children's Depression Rating Scale-Revised* (CDRS-R). Afbrudelse af behandlingen pga. bivirkninger skete oftere hos duloxetinbehandlede patienter sammenlignet med fluoxetinbehandlede, som regel pga. kvalme. Selvmordsrelateret adfærd blev indberettet i løbet af den 10 uger lange akutfase med aktiv behandling (duloxetin 0/333 [0 %], fluoxetin 2/225 [0,9 %], placebo 1/220 [0,5 %]). I løbet af studiets 36 ugers varighed udviste 6 ud af 333 patienter, som initialt var randomiseret til duloxetin og 3 ud af 225 patienter initialt randomiseret til fluoxetin selvmordsrelateret adfærd (eksponeringsjusteret forekomst var 0,039 hændelser pr. patientår for duloxetin og 0,026 for fluoxetin). Derudover udviste en patient, som skiftede fra placebo til duloxetin, selvmordsrelateret adfærd under behandlingen med duloxetin.

Der er gennemført et dobbeltblindet, randomiseret, placebokontrolleret studie med 272 patienter i alderen 7-17 år med generaliseret angst. I studiet indgik en 10 ugers placebokontrolleret akutfase efterfulgt af en forlænget behandlingsperiode på 18 uger. I studiet blev der anvendt et fleksibelt dosisregime for at muliggøre en langsom dosisescalering fra 30 mg en gang dagligt til højere doser (maksimalt 120 mg en gang dagligt). Behandling med duloxetin gav en statistisk signifikant større forbedring af symptomerne på generaliseret angst målt med PARS (*Paediatric Anxiety Rating Scale*) sværhedsscore for generaliseret angst (gennemsnitlig forskel på 2,7 point [95 % CI 1,3-4,0] mellem duloxetin og placebo), efter 10 ugers behandling. Vedligeholdelse af virkning er ikke blevet evalueret. Der var ikke statistisk signifikant forskel i seponeringsfrekvens på grund af bivirkninger mellem duloxetingruppen og placebogruppen i løbet af akutfasen på 10 uger. To patienter, som skiftede fra placebo til duloxetin efter akutfasen, udviste selvmordsrelateret adfærd under behandlingen med duloxetin i forlængelsesfasen. Der foreligger ikke en overordnet benefit/risk-konklusion for denne aldersgruppe (se også pkt. 4.2 og 4.8).

Der er gennemført et enkelt studie med pædiatriske patienter med juvenil primær fibromyalgi syndrom (JPFS), hvor den duloxetinbehandlede gruppe ikke adskilte sig fra placebogruppen for det primære effektmål. Der er derved ikke vist effekt i denne pædiatriske patientpopulation. Det randomiserede, dobbeltblindede, placebokontrollerede, parallelgruppe studie med duloxetin blev gennemført med 184 unge i alderen 13 til 18 år (gennemsnitsalder 15,53 år) med JPFS. Studiet inkluderede en 13 ugers dobbeltblindet periode hvor patienter blev randomiseret til duloxetin 30 mg/60 mg eller placebo dagligt. Duloxetin viste ingen effekt på reduktion af smerte for det primære endepunkt, målt ved gennemsnitligt smerteindeks i henhold til *Brief Pain Inventory* (BPI): gennemsnitlig ændring fra baseline ved mindste kvadraters metode (LS) i BPI gennemsnitlig smertescore ved 13 uger var -0,97 i placebogruppen sammenlignet med -1,62 i gruppen duloxetin 30/60 mg ($p = 0,052$). Sikkerhedsresultaterne fra dette studie var i overensstemmelse med den kendte sikkerhedsprofil for duloxetin.

Det Europæiske Lægemiddelagentur har dispenseret fra kravet om at fremlægge resultaterne af studier med Nodetrip i alle undergrupper af den pædiatriske population med moderat til svær depression, diabetisk neuropatisk smerte og generaliseret angst (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

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 konjugering. Duloxetins farmakokinetik viser stor variation mellem patienter (generelt 50-60 %), delvist på grund af køn, alder, ryger-/ikke-rygerstatus og CYP2D6-metaboliseringsstatus.

Absorption: 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.

Fordeling: Ca. 96 % af duloxetin er bundet til humane plasmaproteiner. Duloxetin bindes til både albumin og alfa-1-syre-glykoprotein. Proteinbindingen påvirkes ikke af nedsat nyre- eller leverfunktion.

Biotransformation: 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*-studier 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.

Elimination: 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 plasmaclearance er omkring 50 % lavere hos kvinder). Det overlap, der er i de kønsbaserede farmakokinetiske forskelle i clearance-området, retfærdiggør ikke en anbefaling om lavere dosis til kvindelige patienter.

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 fordeling i kroppen blev undersøgt hos 6 ammende kvinder, som havde født mindst 12 uger forinden. Der blev fundet duloxetin i mælken. *Steady-state* koncentrationerne i human mælk er ca. en fjerdedel af plasmakoncentrationerne. Mængden af duloxetin i human mælk er ca. 7 µg/dag under en dosering på 40 mg to gange dagligt. Laktation påvirkede ikke duloxetins farmakokinetik.

Pædiatrisk population: Duloxetins farmakokinetik ved oral behandling med 20 til 120 mg en gang dagligt hos pædiatriske patienter i alderen 7 til 17 år med moderat til svær depression, er karakteriseret ved brug af populationsmodelleringsanalyser baseret på data fra tre studier. De modelforventede *steady state* plasmaskoncentrationer af duloxetin hos pædiatriske patienter var generelt inden for koncentrationsintervallet observeret hos voksne patienter.

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 embryotokicitetsstudie foretaget på kaniner blev der observeret en højere incidens af kardiovaskulære- og knogledeformationer, 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 præ-/postnatal toksicitetsstudie hos rotter, hvor hunrotter blev udsat for systemiske påvirkninger under den maksimale kliniske eksponering (AUC).

Studier med rotteunger viser en forbigående påvirkning af neuroadfærd samt signifikant nedsat kropsvægt og fødeindtagelse, induktion af leverenzymmer og hepatoceullær vakuolisering ved 45 mg/kg/dag. Duloxetins overordnede toksicitetsprofil hos rotteunger svarede til den beskrevet hos voksne rotter. Det niveau, hvor der ikke blev observeret virkninger, blev fastlagt til 20 mg/kg/dag.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpestoffer

Kapselindhold

Hypromellose
Hypromelloseacetatsuccinat
Saccharose
Saccharosekugler
Talcum
Titandioxid (E171)
Triethylcitrat

Kapselskal

Nodetrip 30 mg

Gelatine
Natriumlaurilsulfat
Titandioxid (E171)
Indigotin (E132)
Edible green ink

Edible green ink indeholder:
Syntetisk sort jernoxid (E172)
Syntetisk gul jernoxid (E172)
Propylenglycol
Shellac

Nodetrip 60 mg

Gelatine
Natriumlaurilsulfat
Titandioxid (E171)
Indigotin (E132)
Gul jernoxid (E172)
Edible white ink

Edible white ink indeholder:
Titandioxid (E171)
Propylenglycol
Shellac
Povidon

6.2 Uforligeligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

3 år.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i den originale emballage for at beskytte mod fugt. Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

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

Nodetrip 30 mg

Nodetrip 30 mg findes i pakninger med 7 og 28 hårde enterokapsler.

Nodetrip 60 mg

Nodetrip 60 mg findes i pakninger med 28, 56, 84 og 98 hårde enterokapsler og i multipakninger med 100 (5 pakninger a 20) og 500 (25 pakninger a 20) hårde enterokapsler.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Ingen særlige forholdsregler.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Esteve Pharmaceuticals, S.A., Passeig de la Zona Franca, 109, 08038 Barcelona, Spanien.

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/04/297/001

EU/1/04/297/002

EU/1/04/297/003

EU/1/04/297/004

EU/1/04/297/005

EU/1/04/297/006

EU/1/04/297/007

EU/1/04/297/008

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 17. december 2004

Dato for seneste fornyelse: 24. juni 2009

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>

BILAG II

- A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

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

Navn og adresse på den fremstiller, der er ansvarlig for batchfrigivelse

Lilly S.A.
Avda. de la Industria N° 30,
28108 Alcobendas
Madrid
Spanien

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet er receptpligtigt.

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

- **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på den europæiske webportal for lægemidler.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

- **Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

BILAG III

ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

A. ETIKETTERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

KARTON TIL 30 MG HÅRDE ENTEROKAPSLER

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Nodetrip 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 information.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

28 hårde enterokapsler
7 hårde enterokapsler

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Oral anvendelse.
Læs indlægssedlen inden brug.

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

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt. Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Esteve Pharmaceuticals, S.A.
Passeig de la Zona Franca, 109
08038 Barcelona
Spanien

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/04/297/001 (28 hårde enterokapsler)
EU/1/04/297/006 (7 hårde enterokapsler)

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Nodetrip 30 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC:
SN:
NN:

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP

30 mg hårde enterokapsler

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Nodetrip 30 mg hårde enterokapsler
Duloxetine

2. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Esteve

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

OPLYSNINGER, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

KARTON TIL 60 MG HÅRDE ENTEROKAPSLER

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Nodetrip 60 mg hårde enterokapsler
Duloxetine

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver kapsel indeholder 60 mg duloxetine (som hydrochlorid).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder saccharose.
Se indlægssedlen for yderligere information.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

28 hårde enterokapsler
84 hårde enterokapsler
98 hårde enterokapsler
56 hårde enterokapsler

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Oral anvendelse.
Læs indlægssedlen inden brug.

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

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt. Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Esteve Pharmaceuticals, S.A.
Passeig de la Zona Franca, 109
08038 Barcelona
Spanien

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/04/297/002 (28 hårde enterokapsler)
EU/1/04/297/003 (84 hårde enterokapsler)
EU/1/04/297004 (98 hårde enterokapsler)
EU/1/04/297/005 (56 hårde enterokapsler)

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Nodetrip 60 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC:
SN:
NN:

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

MULTIPAKNING – INDRE KARTON TIL 60 MG HÅRDE ENTEROKAPSLER (uden blå boks)

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Nodetrip 60 mg hårde enterokapsler.
Duloxetine

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver kapsel indeholder 60 mg duloxetine (som hydrochlorid)

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder saccharose
Se indlægssedlen for yderligere information

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

20 hårde enterokapsler. Del af en multipakning. Må ikke sælges separat.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Oral anvendelse.
Læs indlægssedlen inden brug.

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

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt. Må ikke opbevares ved temperaturer over 30°C.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Esteve Pharmaceuticals, S.A.
Passeig de la Zona Franca, 109
08038 Barcelona
Spanien

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/04/296/007 (500 hårde enterokapsler) (25 pakninger a 20)
EU/1/04/296/008 (100 hårde enterokapsler) (5 pakninger a 20)

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Nodetrip 60 mg

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

MULTIPAKNING – YDRE KARTON TIL 60 MG HÅRDE ENTEROKAPSLER (med blå boks)

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Nodetrip 60 mg hårde enterokapsler.
Duloxetine

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver kapsel indeholder 60 mg duloxetine (som hydrochlorid)

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder saccharose
Se indlægssedlen for yderligere information

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Multipakning: 500 (25 pakninger a 20) hårde enterokapsler
Multipakning: 100 (5 pakninger a 20) hårde enterokapsler

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Oral anvendelse.
Læs indlægssedlen inden brug.

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

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt. Må ikke opbevares ved temperaturer over 30°C.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Esteve Pharmaceuticals, S.A.
Passeig de la Zona Franca, 109
08038 Barcelona
Spanien

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/04/296/007 (500 hårde enterokapsler) (25 pakninger a 20)
EU/1/04/296/008 (100 hårde enterokapsler) (5 pakninger a 20)

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSEKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Nodetrip 60 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC:
SN:
NN:

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP
60 mg hårde enterokapsler

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Nodetrip 60 mg hårde enterokapsler
Duloxetine

2. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Esteve

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til brugeren

Nodetrip 30 mg hårde enterokapsler
Nodetrip 60 mg hårde enterokapsler
duloxetin (som hydrochlorid)

Læs denne indlægsseddel grundigt inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt her. Se afsnit 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Nodetrip
3. Sådan skal du tage Nodetrip
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Nodetrip indeholder det aktive stof duloxetin. Nodetrip øger indholdet af serotonin og noradrenalin i nervesystemet.

Nodetrip bruges hos voksne til behandling af:

- depression
- angst (kronisk fornemmelse af angst og nervøsitet)
- diabetiske neuropatiske smerter (beskrives ofte som brændende, stikkende, sviende, jagende, skærende eller som et elektrisk stød. Der kan forekomme følelseløshed i det angrebne område, eller påvirkninger såsom berøring, varme, kulde eller tryk kan fremkalde smerte).

Hos de fleste mennesker med depression eller angst begynder Nodetrip at virke inden for de første to uger, men det kan være 2-4 uger, før du får det bedre. Fortæl det til lægen, hvis du ikke begynder at få det bedre efter det tidsrum. Din læge kan vælge at fortsætte din behandling med Nodetrip efter, at du har fået det bedre for at forebygge, at din depression eller angst skal vende tilbage.

Hos mennesker med diabetiske neuropatiske smerter kan det være nogle uger, før de får det bedre. Tal med din læge, hvis du ikke har det bedre efter 2 måneder.

2. Det skal du vide, før du begynder at tage Nodetrip

TAG IKKE Nodetrip hvis du

- er allergisk over for duloxetin eller et af de øvrige indholdsstoffer i Nodetrip (angivet i afsnit 6)
- 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 "Brug af anden medicin sammen med Nodetrip")

- tager fluvoxamin, som normalt anvendes til behandling af depression, ciprofloxacin eller enoxacin, som bruges mod infektioner
- tager andre lægemidler indeholdende duloxetin (se ”Brug af anden medicin sammen med Nodetrip”)

Fortæl det til din læge, hvis du har forhøjet blodtryk eller en hjertesygdom. Hvis du skal tage Nodetrip, vil din læge sige det til dig.

Advarsler og forsigtighedsregler

I følgende situationer kan du muligvis ikke anvende Nodetrip. Kontakt lægen før du tager Nodetrip, hvis du:

- tager anden medicin til behandling af depression (se ”Brug af anden medicin sammen med Nodetrip”)
- tager et naturlægemiddel, som 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), især hvis du er gravid (se ”Graviditet og amning”)
- har risiko for at få lavt indhold af natrium i blodet. (for eksempel hvis du tager vanddrivende medicin, især hvis du er ældre)
- er i samtidig behandling med medicin, som kan skade leveren
- samtidig tager anden medicin, som indeholder duloxetin (se ”Brug af anden medicin sammen med Nodetrip”)

Nodetrip 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.

Lægemidler som Nodetrip (såkaldte SSRI/SNRI'er) kan give symptomer på seksuel dysfunktion (se pkt. 4). I nogle tilfælde er disse symptomer blevet ved efter ophør med behandlingen.

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. Disse tanker kan forstærkes især i starten af behandlingen med antidepressiva, 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 at gøre skade på dig selv.
- er en yngre person. Erfaringer fra undersøgelser har vist, at der er en øget risiko for selvmordsadfærd hos unge under 25 år med en psykisk forstyrrelse, 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, at din depression eller angstsygdom bliver værre, eller hvis de er bekymrede over ændringer i din adfærd.

Børn og unge under 18 år

Nodetrip 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 Nodetrip 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 Nodetrip til en patient under 18 år, og du gerne vil diskutere dette. Du skal fortælle din læge, hvis et af ovenstående symptomer opstår eller forværres hos en patient under 18 år, som er i behandling med Nodetrip. Ydermere foreligger der endnu ikke data på langtidssikkerhed hos denne aldersgruppe hvad angår vækst, modning, kognitiv- og adfærdsudvikling ved brug af Nodetrip.

Brug af anden medicin sammen med Nodetrip

Fortæl det altid til lægen eller apotekspersonalet, hvis du bruger anden medicin eller har gjort det for nylig.

Det aktive stof (duloxetin) i Nodetrip bruges i andre lægemidler mod andre tilstande:

- diabetisk neuropatisk smerte, depression, angst og stressinkontinens

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

Din læge bør afgøre om Nodetrip 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 og kosttilskud, før du har talt med din læge.**

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

Monoaminoxidasehæmmere (MAO-hæmmere): Du må ikke tage Nodetrip, hvis du tager, eller inden for de sidste 14 dage har taget et antidepressivt lægemiddel kaldet en MAO-hæmmer. Eksempler på MAO-hæmmere er bl.a. moclobemid (mod depression) og linezolid (antibiotika). Hvis du tager en MAO-hæmmer sammen med en række forskellige receptpligtige lægemidler, heriblandt Nodetrip, 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 Nodetrip. Du skal ligeledes vente mindst 5 dage, efter at du er holdt op med at tage Nodetrip, før du må begynde at tage en MAO-hæmmer.

Medicin der kan virke sløvende: Dette omfatter receptpligtig medicin inklusive benzodiazepiner, stærk smertestillende medicin, antipsykotika, phenobarbital og antihistaminer.

Medicin, som øger niveauet af serotonin: Triptaner, tramadol, tryptophan, SSRI-præparater (såsom paroxetin og fluoxetin), SNRI-præparater (såsom venlafaxin), tricykliske antidepressiva (såsom clomipramin, amitriptylin), pethidin, perikon og MAO-hæmmere (såsom moclobemid og linezolid). Disse typer medicin øger risikoen for bivirkninger. Hvis du får usædvanlige symptomer, når du tager et af disse lægemidler sammen med Nodetrip, skal du kontakte din læge.

Orale antikoagulantia eller medicin, der påvirker blodpladerne: Medicin, der fortynder blodet og modvirker dannelse af blodpropper. Disse lægemidler kan øge risikoen for blødninger.

Brug af Nodetrip sammen med mad, drikke og alkohol

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

Graviditet og amning

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge eller apotekspersonalet til råds, før du tager dette lægemiddel.

- Fortæl din læge, hvis du bliver gravid, eller hvis du prøver at blive gravid, mens du tager Nodetrip. Du må kun bruge Nodetrip efter, at du har talt med din læge om de mulige fordele for dig og de mulige risici for dit ufødte barn.
- Du skal sikre dig, at din jordemoder og/eller læge ved, at du tager Nodetrip. Lignende præparater (SSRI'er) kan, når de tages under graviditeten, øge risikoen for en alvorlig lidelse kaldet persisterende pulmonal hypertension hos spædbørn (PPHN), hvilket gør barnet blåligt i

huden og får det til at trække vejret hurtigere. Symptomerne opstår som regel inden for de første 24 timer efter, at barnet er født. Du skal omgående kontakte din jordemoder og/eller læge, hvis dette sker for dit barn.

- Hvis du tager Nodetrip i slutningen af graviditeten, kan dit barn udvise visse symptomer når det bliver født. Som regel opstår de ved fødslen eller inden for få dage efter fødslen. Symptomerne omfatter slappe muskler, skælven, spjætter, spisebesvær, vejrtrækningsproblemer og krampeanfald. Du skal kontakte din læge eller jordemoder med henblik på råd og vejledning, hvis dit barn udviser nogle af disse symptomer efter fødslen, eller hvis du er bekymret for dit barns helbred.
- Hvis du tager Nodetrip i slutningen af graviditeten, er der en øget risiko for kraftig vaginal blødning kort efter fødslen, især hvis du tidligere har haft blødningsforstyrrelser. Din læge eller jordemoder skal gøres opmærksom på, at du tager duloxetin, så de kan rådgive dig.
- Tilgængelige data fra brug af Nodetrip i de første tre måneder af graviditeten viser ikke en generel øget risiko for samlede fødselsdefekter hos barnet. Hvis Nodetrip tages i løbet af anden halvdel af graviditeten, kan der være en øget risiko for, at barnet fødes tidligt (yderligere 6 for tidligt fødte børn for hver 100 kvinder, der tager Nodetrip i anden halvdel af graviditeten), oftest mellem uge 35 og 36 af graviditeten.
- Fortæl din læge, hvis du ammer. Det anbefales ikke at bruge Nodetrip, mens du ammer. Spørg din læge eller apoteket til råds.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Nodetrip kan gøre dig søvrig og svimmel. Du må ikke køre bil eller arbejde med værktøj eller maskiner, før du ved, hvordan Nodetrip påvirker dig.

Nodetrip indeholder saccharose

Nodetrip indeholder **saccharose**. Hvis din læge har fortalt dig, at du ikke kan tåle visse sukkerarter, skal du kontakte din læge, inden du tager denne medicin.

Nodetrip indeholder natrium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. kapsel, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

3. Sådan skal du tage Nodetrip

Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens eller apotekspersonalets anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet.

Nodetrip er til oral brug. Du skal synke kapslen hel sammen med et glas vand.

Mod depression og diabetiske neuropatiske smerter

Den anbefalede dosis af Nodetrip er 60 mg én gang dagligt. Din læge beslutter dog den rette dosis for dig. Hvis du mener, at virkningerne af Nodetrip er for kraftige eller for svage, bør du tale med din læge eller apotek herom.

Mod generaliseret angst

Den sædvanlige startdosis af Nodetrip er 30 mg en gang dagligt, hvorefter de fleste patienter vil få 60 mg en gang dagligt, men din læge vil fastlægge den dosis, som passer til dig. Dosis kan justeres op til 120 mg dagligt afhængigt af dit respons på Nodetrip.

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

Tal med din læge om, hvor længe du skal blive ved med at tage Nodetrip. Du må kun stoppe behandlingen eller ændre dosis efter aftale med lægen. For at du kan få det bedre, er det vigtigt, at din sygdom behandles korrekt. Hvis den ikke behandles, vil du måske ikke få det bedre, og din tilstand kan forværres og blive sværere at behandle.

Hvis du har taget for meget Nodetrip

Kontakt omgående lægen eller apoteket, hvis du har taget mere Nodetrip, end lægen har ordineret. Symptomer på overdosering omfatter søvnighed, koma, serotoninsyndrom (en sjælden bivirkning, som kan forårsage en unormal opstemthed, døsigthed, klodsethed, rastløshed, en følelse af at være beruset, feber, svedtendens og muskelstivhed), krampeanfald, opkastning og hurtig puls.

Hvis du har glemt at tage Nodetrip

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 Nodetrip pr. dag, end lægen har ordineret.

Hvis du holder op med at tage Nodetrip

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 Nodetrip, vil lægen bede dig reducere dosis over mindst 2 uger, før du stopper behandlingen helt.

Nogle patienter, som pludselig holdt op med at tage Nodetrip, oplevede symptomer såsom:

- svimmelhed, prikkende følelse som når noget sover eller følelse af elektriske stød (især i hovedet), søvnforstyrrelser (livagtige drømme, mareridt, søvnløshed), træthed, søvnighed, rastløshed eller uro, angst, kvalme eller opkastning, rystelser (tremor), hovedpine, muskelsmerter, irritation, diarré, forøget tendens til at svede eller svimmelhed.

Disse symptomer er normalt ikke alvorlige og forsvinder inden for få dage, men hvis du oplever meget generende symptomer, skal du rådføre dig med lægen.

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

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel 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 (kan ske hos flere end 1 ud af 10 patienter)

- hovedpine, søvnighed
- kvalme, mundtørhed

Almindelige bivirkninger (kan ske hos op til 1 ud af 10 patienter)

- appetitmangel
- søvnbesvær, ophidselse, mindre lyst til sex, angst, problemer med at opnå orgasme, mærkelige drømme
- svimmelhed, følelse af ugedelighed, rysten, følelsesløshed inklusive følelsesløshed eller prikken/snurren i huden
- sløret syn
- tinnitus (opfattelse af lyd i øret, når der ingen lyd er)
- hjertebanken
- forhøjet blodtryk, rødmen
- øget tendens til at gabe
- forstoppelse, diarré, mavesmerter, opkastning, halsbrand eller fordøjelsesbesvær, luft i maven

- øget tendens til at svede, (kløende) udslæt
- muskelsmerter, muskelkramper
- smertefuld vandladning, hyppig vandladning
- problemer med at få erektion, ændret ejakulation
- fald (oftest hos ældre), træthed
- vægttab

Børn og unge under 18 år, som blev behandlet med dette lægemiddel, oplevede et vægttab i begyndelsen af behandlingen. Efter 6 måneders behandling var vægten steget så den svarede til deres jævnaldrendes af samme køn.

Ikke almindelige bivirkninger (kan ske hos op til 1 ud af 100 patienter)

- halsbetændelse, som forårsager hæs stemme
- selvmordstanker, søvnbesvær, tænderskæren eller sammenbidte tænder, desorientering, manglende motivation
- pludselig, ufrivillig spjættan eller sitren i musklerne, følelse af rastløshed eller manglende evne til at sidde eller stå stille, nervøsitet, koncentrationsbesvær, ændret smagsoplevelse, problemer med at styre sine bevægelser f.eks. koordinationsbesvær eller ufrivillige muskelbevægelser, *restless legs* syndrom (stærk uro og krybende fornemmelse i underbenene), dårlig søvnkvalitet
- store pupiller, synsforstyrrelser
- følelse af at være "rundtosset" (vertigo), ørepine
- hurtig og/eller uregelmæssig puls
- besvimelse, svimmelhed, uklarhed eller besvimelse efter at have rejst sig op, kolde fingre og/eller tæer
- sammensnørret hals, næseblod
- opkastning af blod eller sort, tjærefarvet afføring (på grund af blod i afføringen), mave-tarm-katar, bøvsen, synkebesvær
- betændelse i leveren, som kan give mavesmerter og gulfarvning af huden eller det hvide i øjnene
- natlig sveden, nældefeber, koldsved, øget følsomhed over for sollys, øget tendens til blå mærker
- muskelstivhed, muskelkramper
- besværet eller manglende evne til at lade vandet, besvær med at påbegynde vandladning, behov for vandladning i løbet af natten, behov for hyppigere vandladning end normalt, nedsat urinmængde
- unormal vaginalblødning, unormal menstruation herunder voldsom, smertefuld, uregelmæssig eller forlænget blødning, usædvanlig sparsom eller manglende menstruation, smerter i testiklerne eller pungen
- brystmerter, kuldefølelse, tørst, skælven, varmfølelse, unormal gangart
- vægtøgning
- Nodetrip kan medføre bivirkninger, som du måske ikke er opmærksom på, f.eks. forhøjede leverenzymmer eller forhøjede værdier af kalium, kreatinkinase, sukker eller kolesterol i blodet

Sjældne bivirkninger (kan ske hos op til 1 ud af 1.000 patienter)

- alvorlige allergiske reaktioner, som forårsager åndedrætsbesvær eller svimmelhed og hævelse af tunge eller læber, allergiske reaktioner
- nedsat aktivitet af skjoldbruskkirtlen, som kan forårsage træthed eller vægtøgning
- dehydrering (væskemangel), lavt indhold af natrium i blodet (oftest hos ældre mennesker; symptomerne omfatter bl.a. svimmelhed, svaghed, forvirring, søvnighed eller udpræget træthed eller kvalme og opkastning; mere alvorlige symptomer er besvimelse, krampeanfald eller fald), syndrom med uhensigtsmæssig sekretion af anti-diuretisk hormon (SIADH)
- selvmordsrelateret adfærd, mani (overaktivitet, tanker, der løber løbsk og nedsat behov for søvn), hallucinationer, aggressivitet og vrede

- "Serotoninsyndrom" (en sjælden bivirkning, der kan forårsage unormal opstemthed, døsighed, klodsethed, rastløshed, en følelse af at være beruset, feber, tendens til at svede eller muskelstivhed), krampeanfald
- øget tryk i øjet (grøn stær, glaukom)
- hoste, hvæsende vejrtrækning og åndenød, som kan være ledsaget af en høj temperatur
- betændelseslignende tilstand (inflammation) i mundhulen, frisk rødt blod i afføringen, dårlig ånde, inflammation i tyktarmen (kan medføre diarré)
- leversvigt, gulfarvning af huden eller det hvide i øjnene (gulsot)
- Stevens-Johnsons syndrom (en alvorlig lidelse med blærer i huden, munden, øjnene og på kønsorganerne), alvorlige allergiske reaktioner, som kan forårsage hævelse i ansigtet eller halsen (angioødem)
- sammenbidte kæber
- unormal urinlugt
- symptomer på overgangsalder, unormal mælkeproduktion hos mænd og kvinder
- kraftig vaginal blødning kort efter fødslen (postpartum blødning)

Meget sjældne bivirkninger (kan ske hos op til 1 ud af 10.000 patienter)

- Betændelse i hudens blodkar (kutan vaskulitis)

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, sygeplejerske eller apoteket. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på pakningen efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt. Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.

Spørg på apoteket, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Nodetrip indeholder:

- **Aktivt** stof: Duloxetin. Hver kapsel indeholder 30 eller 60 mg duloxetin som hydrochlorid.
- **Øvrige** indholdsstoffer:

Kapselindhold: Hypromellose, hypromelloseacetatsuccinat, saccharose, saccharosekugler, talcum, titandioxid (E171), triethylcitrat. (*se sidst i 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

Nodetrip er en hård enterokapsel. Hver Nodetrip-kapsel indeholder pellets af duloxetinhydrochlorid med en belægning, som beskytter dem mod mavesyre.

Nodetrip findes i 2 styrker: 30 mg og 60 mg.

30 mg kapslerne er blå og hvide med påskriften "30 mg" og koden "9543".

60 mg kapslerne er blå og grønne med påskriften "60 mg" og koden "9542".

Nodetrip 30 mg findes i blisterpakninger med 7 og 28 kapsler.

Nodetrip 60 mg findes i blisterpakning med 28, 56, 84, 98, 100 og 500 kapsler.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Indehaver af markedsføringstilladelsen og fremstiller

Indehaver af markedsføringstilladelsen: Esteve Pharmaceuticals, S.A., Passeig de la Zona Franca, 109, 08038 Barcelona, Spanien.

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

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu/>.

Lægemidlet er ikke længere autoriseret