

Ravimil on müügiluba lõppenud

LISA I
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM 30 mg gastroresistentsed kõvakapslid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Iga kapsel sisaldab 30 mg duloksetiini (vesinikkloriidina).

Abiained: sahharoos 8,6 mg.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Gastroresistentsed kõvakapslid.

Läbipaistmatu valge põhiosa, märgistusega `30 mg`, ja läbipaistmatu sinine kate, millel on märgistus `9543`.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Diabeetilise perifeerse neuropaatilise valu ravi täiskasvanutel.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Suukaudseks kasutamiseks.

Täiskasvanud

Algannus ja soovitatav säilitusannus on 60 mg üks kord ööpäevas, koos toiduga või ilma. Kliinilistes uuringutes on ohutuse seisukohalt hinnatud annuseid, mis on suuremad kui 60 mg üks kord ööpäevas. Maksimaalsed uuritud annused olid 120 mg ööpäevas, mida manustati kaheks võrdseks annuseks jagatuna. Duloksetiini kontsentratsioon plasmas näitab suurt individuaalset varieeruvust (vt lõik 5.2). Seega võib 60 mg suurusele annusele mitteallunud patsientidele toimida annuse suurendamine.

Ravivastust tuleb hinnata 2 kuu järel. Kui esialgne ravivastus on ebapiisav, on pärast seda ravitoime lisandumine ebatõenäoline.

Terapeutilist kasu peaks regulaarselt hindama (vähemalt iga kolme kuu tagant) (vt lõik 5.1).

Eakad:

Diabeetiline perifeerne neuropaatiline valu: Ainult vanuse põhjal ei ole annuse kohandamine vajalik. Siiski tuleb eakate ravimisel olla ettevaatlik.

Lapsed ja noorukid:

Lastel ja noorukitel kasutamise kogemus puudub (vt lõik 4.4)

Maksapuudulikkus:

DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM'i ei tohi kasutada patsientidel, kellel esineb maksahaigus, mis võib põhjustada maksapuudulikkust (vt lõigud 4.3 ja 5.2).

Neerupuudulikkus:

Kerge või mõõduka neerufunktsiooni häire korral (kreatiniini kliirens 30...80 ml/min) ei ole annust vaja muuta. Raske neerukahjustusega (kreatiniini kliirens < 30 ml/min, vt lõik 4.3) patsientidel ei tohi DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM'i kasutada.

Ravi katkestamine:

Tuleks vältida järsku ärajätmist. DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM-ravi lõpetamisel tuleks annust järk-järgult vähendada ühe kuni kahe nädalase perioodi jooksul, et vähendada ärajätunähtude riski (vt lõigud 4.4 ja 4.8). Kui annuse vähendamise ajal või peale ravi lõppu ilmnevad talumatuse sümptomid, siis võib eelnevalt välja kirjutatud annuse võtmist jätkata. Hiljem võib arst jätkata annuse vähendamist kuid see peab toimuma aeglasemas tempos.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või ravimi ükskõik millise abiaine suhtes.

DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM'i samaaegne kasutamine mitteselektiivsete, pöördumatu toimega monoamiini oksüdaasi inhibiitoritega (MAOI-tega) on vastunäidustatud (vt lõik 4.5).

Maksahaigus, mis põhjustab maksapuudulikkust (vt lõik 5.2)

DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM'i ei tohi kasutada kombinatsioonis fluvoksamiini, tsiprofloksatsiini ega enoksatsiiniga (st tugevate CYP1A2 inhibiitoritega), sest see kombinatsioon põhjustab duloksetiini kõrgemat kontsentratsiooni plasmas (vt lõik 4.5).

Raske neerukahjustus (kreatiniini kliirens <30 ml/min) (vt lõik 4.4).

DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM'i ravi alustamine on vastunäidustatud kontrollimatu hüpertensiooniga patsientidele, mis võib esile kutsuda potentsiaalse ohu hüpertensiivse kriisi tekkeks (vt lõigud 4.4 ja 4.8).

4.4 Hoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Maania ja krambid

DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM'i tuleb kasutada ettevaatlikult patsientidel, kellel on esinenud maania või bipolaarne häire ja/või krambid.

Müdüriaas

Duloksetiini kasutamisel on täheldatud müdüriaasi, mistõttu tuleb olla ettevaatlik, kui duloksetiini määrata patsientidele, kellel esineb silmasisese rõhu tõus või kellel on risk ägeda kitsa nurga glaukoomi tekkeks.

Vererõhk ja südame löögisagedus

Mõnede patsientide puhul on vererõhu tõusu ja kliiniliselt olulist hüpertensiooni seostatud duloksetiiniga. Selle põhjuseks võib olla duloksetiini noradrenergiline efekt. Duloksetiini puhul on teatatud hüpertensiivse kriisi juhtudest, eriti nendel patsientidel, kellel on eelnevalt esinenud hüpertensioon. Seetõttu soovitatakse patsientidel, kellel on diagnoositud arteriaalne hüpertensioon ja/või mõni muu kardiovaskulaarne haigus, regulaarselt jälgida vererõhku, eriti esimese ravikuu jooksul. Duloksetiini tuleb ettevaatusega kasutada patsientidel, kelle seisund võib halveneda südame löögisageduse kiirenemise või vererõhu tõusu korral. Ettevaatlik peab olema ka juhul, kui duloksetiini kasutatakse koos ravimitega, mis võivad mõjutada selle metabolismi (vt lõik 4.5). Patsientidel, kellel esineb püsiv vererõhu tõus duloksetiini kasutamise ajal, tuleks kaaluda annuse vähendamist või ravi järk-järgulist lõpetamist (vt lõik 4.8). Kontrollimatu hüpertensiooniga patsientidel ei tohi duloksetiinravi alustada (vt lõik 4.3).

Neerufunktsiooni häire

Hemodialüüsil olevatel raskekujulise neerufunktsiooni häirega (kreatiniini kliirens < 30 ml/min) patsientidel esineb duloksetiini plasmakontsentratsiooni tõusu. Raske neerukahjustusega patsientide kohta vt lõik 4.3. Kerge või mõõduka neerufunktsiooni häirega patsientide kohta vt lõik 4.2.

Kasutamine koos antidepressantidega

DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM'i kasutamine koos antidepressantidega (eriti pöörduva toimega MAO inhibiitoritega) ei ole soovitatav.

Naistepuna ürt

DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM'i ja naistepuna (*Hypericum perforatum*) sisaldavate taimsete preparaate samaaegsel kasutamisel võib kõrvaltoimeid esineda sagedamini.

Depressioon, suitsidaalsed mõtted ja suitsidaalne käitumine

Kuigi DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM ei ole näidustatud depressiooni raviks, kasutatakse sama toimeainet (duloksetiini) ka antidepressiivse ravimina. Depressiooniga kaasneb suitsiidimõtete, enesekahjustuse ja suitsiidi (suitsidaalsete olukordade) suurenenud risk. See risk püsib kuni märgatava remissioonini. Kuna ravi esimeste nädalate jooksul ei pruugi kohe paranemist ilmned, tuleb patsienti hoolikalt jälgida, kuni tekivad paranemise ilmingud. Kliinilises praktikas on tavaline, et suitsiidioht võib paranemise varajases staadiumis tõusta. Patsiendid, kellel esineb anamneesis suitsidaalseid olukordi või kes avaldavad enne ravi algust märkimisväärselt suitsiidimõtteid, on teatavasti enim ohustatud suitsiidimõttest või suitsidaalsest käitumisest, mistõttu neid tuleb ravi ajal hoolikalt jälgida. Psühhiaatriliste häirete korral läbi viidud antidepressantide platseebokontrollitud kliiniliste uuringute meta-analüüs tõestas, et alla 25-aastastel patsientidel esines antidepressantide puhul suurem suitsidaalse käitumise risk kui platseebopatsientidel.

Duloksetiini ravi ajal või vahetult pärast ravi katkestamist on teatatud suitsidaalsete mõtete ja suitsidaalse käitumise juhtudest (vt lõik 4.8). Arstid peavad julgustama patsiente teavitama ükskõik mis ajahetkel tekkinud rõhuva meeleolu mõtetest või tunnetest või depressiivsetest sümptomitest. Kui DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM ravi ajal tekib patsiendil ärevus või depressiivsed sümptomid, tuleks otsida spetsialiseeritud meditsiinilist abi, kuna depressioon on tõsine meditsiiniline seisund. Kui otsustatakse alustada ravi antidepressantidega, soovitatakse vähehaaval DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM ravi lõpetada (vt lõik 4.2).

Kasutamine lastel ja alla 18-aastastel noorukitel

Pediaatrilisel populatsioonil ei ole duloksetiiniga kliinilisi uuringuid läbi viidud. DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM'i ei tohi raviks kasutada lastel ja alla 18 aasta vanustel noorukitel. Kliinilistes uuringutes täheldati antidepressantidega ravitud laste ja noorukite seas rohkem suitsidaalset käitumist (enesetapukatsed ja suitsidaalsed mõtted) ja vaenulikkust (domineerivalt agressiivsus, vastandav käitumine ja viha) kui platseeborühmas. Kui kliinilise vajaduse järgi tehakse siiski otsus ravida, peab patsienti suitsidaalsete sümptomite suhtes hoolikalt jälgima. Lisaks ei ole veel esitatud pikaajalisi ohutusandmeid selle kohta, mis puudutavad laste ja noorukite kasvamist, sugulist küpsemist ning kognitiivset ja käitumuslikku arengut.

Verejooks

Selektiivsete serotoniini tagasihaarde inhibiitorite (SSTI) ja serotoniini/noradrenaliini tagasihaarde inhibiitorite (SNTI) puhul on täheldatud veritsusehäireid nagu ekhümoosid, purpur ja gastrointestinaalne veritsus. Ettevaatlik tuleb olla patsientidega, kes kasutavad antikoagulante ja/või ravimeid, mis mõjutavad trombotsüütide funktsiooni ning patsientidega, kellel esineb oht verejooksule.

Hüponatreemia

DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM'i kasutamisel on harva täheldatud hüponatreemiat, peamiselt eakatel. Eriti ettevaatlik peab olema suurenenud hüponatreemia riskiga patsientide puhul, nagu näiteks vanurite, tsirroosiga või dehüdreeritud patsientide või diureetikumidega ravitavate

patsientide puhul. Hüponatreemia võib olla põhjustatud antidiureetilise hormooni (ADH) liignõrjustuse sündroomist (SIADH).

Ravi katkestamine

Aeg-ajalt võib pärast ravi lõpetamist esineda ärajätunähtused, eriti ravi järsul lõpetamisel (vt lõik 4.8). Ravi järsul lõpetamisel täheldati kliinilises uuringus kõrvaltoimeid umbes 45 % DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM'iga ravitud patsientidest ja 23 % platseebot saanud patsientidest. SSTI-tega ja SNTI-tega ilmnenud ärajätunähtude esinemise risk võib olla põhjustatud mitmetest faktoritest, sealhulgas ravi kestusest ja annuse suuruselt ning annuse vähendamise tempost. Kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimed on toodud lõigus 4.8. Üldiselt on need kõrvaltoimed kerged kuni mõõdukad, kuid siiski mõnedel patsientidel võivad need kujuneda raskeks. Need kõrvaltoimed ilmnevad tavaliselt ravi lõpetamise paaril esimesel päeval, kuid väga harva on teatatud sellistest sümptomitest, kui patsient on tahtmatult annuse vahele jätnud. Üldiselt on need sümptomid ise mööduvad ning tavaliselt taanduvad kahe nädala jooksul, kuigi mõnedel inimestel võivad kesta kauem (2-3 kuud või rohkem). Seetõttu soovitatakse ravi lõpetamisel duloksetiini annust järk-järgult vähendada mitte vähem kui kahe nädala jooksul, vastavalt patsiendi vajadustele (vt lõik 4.2).

Akatiisia/psühhomotoorne rahutus

Duloksetiini kasutamist on seostatud akatiisia tekkega, mida iseloomustab subjektiivselt ebameeldiv või piinav rahutuse tunne ning pidev liikumisvajadus, millega kaasneb võimetus istuda või paigal seista. Seda võib kõige tõenäolisemalt esineda paari esimese ravinäädala jooksul. Patsientidele, kellel esineb selliseid sümptomeid, võib annuse suurendamine olla kahjulik.

Duloksetiini sisaldavad ravimpreparaadid.

Duloksetiini kasutatakse erinevate kaubamärkide all mitmete näidustuste puhul (diabeetilise neuropaatilise valu, depressiooni episoodide aga ka stress - kusepidamatuse raviks). Rohkem kui ühe sellise ravimi samaaegset kasutamist tuleks vältida.

Hepatiit/suurenenud maksaensüümide aktiivsus

Duloksetiinravi ajal on täheldatud maksakahjustuste juhte, sealhulgas tõsist maksaensüümide aktiivsuse tõusu (>10 korda üle normi), hepatiiti ja ikterust (vt lõik 4.8). Enamik neist ilmnes esimeste ravikuude jooksul. Maksakahjustuse vorm oli domineerivalt hepatotsellulaarne. Duloksetiini tuleb ettevaatusega kasutada patsientidel, keda ravitakse teiste maksakahjustusega seotud ravimitega.

Sahharoos

DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM gastroresistentsed kapslid sisaldavad sahharoosi. Harvaesineva päriliku fruktoositalumatuse, glükoosi-galaktoosi imendumishäire või sahharoos-isomaltasi puudulikkusega patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

KNS ravimid: Peale selles peatükis kirjeldatud juhtude ei ole duloksetiini ja teiste KNS-le toimivate ravimite koosmanustamisest tulenevaid ohte süstemaatiliselt hinnatud. Seega soovitatakse olla eriti tähelepanelik DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM'i manustamisel kombinatsioonis teiste tsentraalselt toimivate ravimite ja ainete, sh alkoholiga, ning sedatiivsete preparaatidega (nt bensodiasepiinid, morfinomimeetikumid, antipsühhootikumid, fenobarbitaal, sedatiivse toimega antihistamiinikumid).

Monoamiini oksüdaasi inhibiitorid (MAOI): serotoniinisündroomi ohu tõttu ei tohi DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM'i kasutada kombinatsioonis mitteselektiivsete, pöördumatu toimega monoamiini oksüdaasi inhibiitoritega (MAOI) ja mitte enne 14 päeva möödumist MAOI-ravist. Lähtuvalt duloksetiini poolväärtusajast, peab pärast DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM' ärajätmist mööduma vähemalt 5 päeva, enne kui alustada MAOI-ravi (vt lõik 4.3).

Selektiivsete pöörduva toimega MAOI-te, nt moklobemiidi puhul on serotoniinisündroomi oht väiksem. Sellegipoolest ei soovitata DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM'i kasutada koos selektiivsete pöörduva toimega MAOI-tega (vt lõik 4.4).

Serotoniinisündroom: Harvadel juhtudel on samaaegselt SSTI-sid (nt paroksetiin, fluoksetiin) ja serotoniinergilisi ravimeid kasutataval patsientidel täheldatud serotoniinisündroomi. DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM'i manustamisel koos serotoniinergiliste antidepressantide, nt SSTI-tega, tritsükliliste antidepressantide, nt klomipramiini või amitriptüliiniga, naistepuna ürdiga (*Hypericum perforatum*), venlafaksiini või triptaanidega, tramadooli, petidiini ja trüptofaaniga soovitatakse olla eriti tähelepanelik.

Duloksetiini mõju teistele ravimitele.

CYP1A2 abil metaboliseeruvad ravimid: Duloksetiini samaaegne manustamine (60 mg kaks korda ööpäevas) ei mõjutanud oluliselt CYP1A2 substraadi teofüllüüni farmakokineetikat.

CYP2D6 abil metaboliseeruvad ravimid: Duloksetiin on mõõdukas CYP2D6 inhibiitor. Kui duloksetiini manustati kaks korda päevas 60 mg koos CYP2D6 substraadi desipramiini ühekordse annusega, siis suurenes desipramiini kontsentratsioonikõvera alune pindala kolmekordselt. Duloksetiini manustamine (40 mg kaks korda ööpäevas) samaaegselt tolterodiiniga (2 mg kaks korda ööpäevas) suurendab tolterodiini tasakaalukontsentratsiooni AUC-d 71 % võrra, kuid ei mõjuta tema aktiivset 5-hüdroksüül-metaboliidi farmakokineetikat, mistõttu annuse kohandamine ei ole vajalik. Kõrgendatud tähelepanu on eriti vajalik siis, kui DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM'i kasutatakse samaaegselt kitsa terapeutilise indeksiga (nagu flekaniid, propafenoon ja metoprolol) ja peamiselt CYP2D6 abil metaboliseeruvate ravimitega (risperidoon, tritsüklilised antidepressandid [TTA'd] nagu nortriptüliin, amitriptüliin ja imipramiin).

Suukaudsed kontratseptiivid ja muud steroidid: *in vitro* uuringud on näidanud, et duloksetiin ei indutseeri CYP3A katalüütilist aktiivsust. Spetsiifilisi *in vivo* ravimkoostoime uuringuid ei ole läbi viidud.

Antikoagulandid ja antitrombolüütilised ained: Võimaliku veritsemise ohu tõttu, tuleb olla ettevaatlik duloksetiini kombineerimisel suukaudsete antikoagulantide või antitrombolüütiliste ainetelega. Peale selle on duloksetiini koosmanustamisel varfariiniga teatatud INR tõusudest. Igatahes ei tekitanud duloksetiini ja varfariini koosmanustamine tasakaalukontsentratsiooni tingimustes (ühe osana farmakoloogilisest uuringust), algväärtusega võrreldes INR kliiniliselt olulist muutust, ega ka muutusi R- või S-varfariini farmakokineetikas.

Teiste ravimite mõju duloksetiinile

Antatsiidid ja H₂-antagonistid: DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM koosmanustamine alumiiniumit ja magneesiumit sisaldavate antatsiidide või famotidiiniga ei avaldanud olulist mõju duloksetiini 40 mg suukaudse annuse imendumise kiirusele või ulatusele.

CYP1A2 inhibiitorid: kuna CYP1A2 on seotud duloksetiini metabolismiga, põhjustab DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM samaaegne kasutamine tugevate CYP1A2 inhibiitoritega tõenäoliselt duloksetiini kõrgemaid kontsentratsioone. Fluvoksamiin (100 mg üks kord ööpäevas), CYP1A2 tugev inhibiitor, vähendas duloksetiini plasma kliirensit ligikaudu 77 % ja AUC suurenes 6 korda. Seetõttu ei tohi DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM'i manustada koos tugevate CYP1A2 inhibiitoritega nagu fluvoksamiin (vt lõik 4.3).

CYP1A2 indutseerijad: Populatsiooni farmakokineetiliste uuringute analüüsid on näidanud, et võrreldes mitte-suitsetajatega on suitsetajatel ligi 50 % madalamad duloksetiini plasmakontsentratsioonid.

4.6 Rasedus ja imetamine

Rasedus

Duloksetiini kasutamise kohta rasedatel ei ole piisavalt andmeid. Loomkatsed on näidanud kahjulikku toimet reproduktiivsusele duloksetiini süsteemse ekspositsiooni (AUC) puhul, mis jäävad allapoole maksimaalsest kliinilisest ekspositsioonist (vt lõik 5.3).

Võimalik oht inimesele ei ole teada. Nii nagu teiste serotonergiliste ravimite puhul, võib ka duloksetiin põhjustada vastsündinul ärajätunähte, kui ema on ravimit kasutanud vähe aega enne sünnitust.

DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM'i tohib raseduse ajal kasutada ainult sel juhul, kui loodetav kasu emale ületab võimaliku ohu lootele. Naistele tuleb öelda, et nad teavitaksid arsti, kui nad on rasedunud või kavatsesid raseduda ravi ajal.

Rinnaga toitmine

Uuringu põhjal, kus osales 6 lakteerivat patsienti, kes oma lapsi ei imetanud, leiti, et duloksetiin eritub väga väheses koguses rinnapiima. Arvatav päevane imiku annus mg/kg kohta on 0,14 % ema annusest (vt lõik 5.2). Kuna duloksetiini ohutus imikutele ei ole teada, siis ei soovitata DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM'i imetamise ajal kasutada.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Ravimi toime kohta autojuhtimisele ja masinate käsitlemise võimele ei ole uuringuid läbi viidud. DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM'i kasutamisega võib kaasnededa sedatsioon ja uimasus. Patsiente tuleb hoiatada, et kui neil tekib sedatsioon või uimasus, peaksid nad vältima potentsiaalselt ohtlikke tegevusi nagu autojuhtimist või masinate käsitlemist.

4.8 Kõrvaltoimed

Tabel 1 esitab kõrvaltoimed, mida registreeriti spontaansete teadete põhjal ja platseeboga kontrollitud kliinilistes uuringutes (kaasates kokku 6828 patsienti, 4199 duloksetiinravi ja 2629 platseebot saanud patsienti).

DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM'iga ravitud diabeetilise neuropaatilise valuga patsientide kõige sagedasemad kõrvaltoimed olid: iiveldus; peavalu, suukuivus, unisus ja pearinglus.

Tabel 1: Kõrvaltoimed

Esinemissagedused on esitatud järgmiselt: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10000$ kuni $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10000$), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Väga sage	Sage	Aeg-ajalt	Harv	Väga harv	Sagedus pole teada
<i>Uuringud</i>					
	Kaalulangus	Kaalutõus Kreatiin- fosfokinaasi tõus	Vere kolesterooli taseme tõus		
<i>Südame häired</i>					
	Südame pekslemine	Tahhükardia Supra- ventrikulaar- ne arütmia, peamiselt kodade fibrillatsioon			

Väga sage	Sage	Aeg-ajalt	Harv	Väga harv	Sagedus pole teada
<i>Närvisüsteemi häired</i>					
Peavalu (14,3%) Unisus(10,7%) Uimasus (10,2 %)	Treemor Paresteesia	Müokloonus Närvilisus Tähelepanu- häire Letargia Düsgeuusia Düskineesia Rahutute jalgade sündroom Halb une kvaliteet	Krambid ¹		Serotoniini- sündroom Ekstrapürami- daal- sümptomid Akatiisia Psühhomotoo- rne rahutus
<i>Silma kahjustused</i>					
	Hägune nägemine	Müdüriaas Nägemishäired	Glaukoom		
<i>Kõrva ja labürindi kahjustused</i>					
	Tinnitus ¹	Peapööritus Kõrvavalu			
<i>Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired</i>					
	Haigutamine	Pitsitus kurgus Epistaksis			
<i>Seedetrakti häired</i>					
Iiveldus (24,3%) Suukuivus (12,8%)	Kõhukinnisus Kõhulahtisus Oksendamine Düspepsia Kõhupuhitus	Gastroenteriit Erukatsioon Gastriit	Stomatiit Halb suulõhn Hematokeesia		Gastrointesti- naalne verejooks
<i>Neeru-ja kuseteede häired</i>					
		Kusepeetus Düsuuria Pakitsustunne urineerimisel Nüktuuria Polüuuria Uriinijoa nõrkus	Ebanormaalsed uriini lõhn		
<i>Naha ja nahaaluskoe kahjustused</i>					
	Suurenenud higistamine Lööve	Õine higistamine Urtikaaria Dermatiit Külm higi Valgustundlik- kus Suurenenud kalduvus verevalumite tekkele			Angioneuroo- tiline ödeem Stevens- Johnson`i sündroom

Väga sage	Sage	Aeg-ajalt	Harv	Väga harv	Sagedus pole teada
<i>Lihaskoe ja sidekoe kahjustused</i>					
	Lihaskoe valu Lihaskõik Lihasspasm	Lihaste kramp	Mõõniskihaste spasm		
<i>Endokriinsüsteemi häired</i>					
			Hüpoteerios		
<i>Ainevahetus- ja toitumishäired</i>					
	Vähenenud söögisu	Hüperglükeemia (peamiselt täheldatud diabeedihäigetel patsientidel)	Veetustumine Hüponatremia		ADH liignõristuse sündroom - SIADH
<i>Infektsioonid ja infestatsioonid</i>					
		Larüngiit			
<i>Vaskulaarsed häired</i>					
	Õhetamine	Vererõhu tõus Perifeerne külmatunne Ortostaatiline hüpotensioon ² Minestus ²			Hüpertensioon Hüpertensiivne kriis
<i>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid</i>					
	Väsimus Kõhuvalu	Ebanormaalne enesetunne Külmatunne Janu Külmavärinad Halb enesetunne Kuumatunne Kõnnaku häired			Valu rinnus
<i>Immuunsüsteemi häired</i>					
			Ülitundlikkus Anafülaktiline reaktsioon		
<i>Maksa- ja sapiteede häired</i>					
		Maksaensüümide (ALAT, ASAT, alkaliinfosfaatas) aktiivsuse tõus Hepatiit ³ Äge maksakahjustus			Kollatõbi Maksapuudlikkus

Väga sage	Sage	Aeg-ajalt	Harv	Väga harv	Sagedus pole teada
<i>Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired</i>					
	Erektsiooni häire	Ejakulatsiooni häired Hilinenud ejakulatsioon Seksuaalsed häired Günekoloogilise verejooks	Menopausaalsed sümptomid		
<i>Psühhiaatrilised häired</i>					
	Unetus Ärritus Libiido langus Ärevus Ebanormaalne orgasm Ebanormaalsed unenäod	Magamishäired Bruksism Orienteerumishäired Apaatia	Maania Hallutsinatsioonid Vaenulikkus ja viha ⁴		Suitsiidimõtted ⁵ Suitsidaalne käitumine ⁵

¹Pärast ravi lõpetamist on teatatud ka krampide ja tinnituse juhtudest.

²Ortostaatilise hüpotensiooni ja minestuse juhtudest on põhiliselt teatatud ravi alguses.

³Vt lõik 4.4

⁴Vaenulikkuse ja viha esinemise juhtudest on teatatud kohe ravi alguses või pärast ravi lõpetamist.

⁵Suitsiidimõtete ja suitsidaalse käitumise juhtudest on teatatud duloksetiinravi ajal või kohe peale duloksetiinravi lõpetamist (vt lõik 4.4)

Duloksetiinravi lõpetamisel (eriti järsul) esineb tavaliselt ärajätunähtusid. Pearinglus, tundeäired (sealhulgas paresteesia), unehäired (sealhulgas unetus ja ärevad unenäod), erutus või ärevus, iiveldus ja/või oksendamine, treemor, peavalu, ärritus, kõhulahtisus, liighigistus ja peapööritus on kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimed.

Üldiselt SSTI-de ja SNTI-de puhul on need kõrvaltoimed kerged kuni mõõdukad ja ise mööduvad, kuid siiski mõnedel patsientidel võivad need olla rasked ja/või kesta kauem. Seetõttu soovitatakse ravi lõpetamisel järk-järgult duloksetiini annust vähendada (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

Duloksetiini kolme kliinilise uuringu 12 nädalat kestnud akuutses faasis ilmnesid duloksetiinravi saavatel, diabeetilise neuropaatilise valuga patsientidel väikesed kuid statistiliselt olulised tühja kõhu puhused veresuhkru kõrgenemised. HbA1c näitajad olid nii duloksetiini kui ka platseebot saanud patsientidel stabiilsed. Nende uuringute jätku-faasis, mis kestis kuni 52 nädalat, esines HbA1c taseme tõusu nii duloksetiini kui ka rutiinse raviga gruppides, kuid keskmine tõus oli 0,3 % suurem duloksetiiniga ravitud patsientide grupis. Duloksetiiniga ravitud patsientidel esines ka vähest tühja kõhu puhust veresuhkru kõrgenemist ja üldkolesterooli tõusu, samal ajal kui laboratoorsed testid näitasid vähest langust rutiinset ravi saanud patsientide grupis.

Kuni 13 nädalat kestnud kliiniliste uuringute käigus tehti 528-le duloksetiinravi ja 205 platseebot saanud diabeetilise neuropaatilise valuga patsiendile EKG. Südame löögisageduse järgi korrigeeritud QT - intervallil ei olnud erinevust duloksetiini ja platseebot saanud patsientide võrdluses. QT, PR, QRS või QTcB intervallide osas ei täheldatud mingit kliiniliselt olulist erinevust platseebot ja duloksetiini saanud patsientide vahel.

4.9 Üleannustamine

On teatatud üleannustamise juhtudest, kasutamisel kas üksinda või kombinatsioonis teiste ravimitega, kus duloksetiini annus oli 5400 mg. Mõned teated on letaalistest juhtudest, peamiselt on tegemist olnud teiste ravimitega segatud üleannustega, kuid ka ainult duloksetiiniga ligikaudu 1000 mg annuse

puhul. Üleannustamise tunnused ja sümptomid (kas ainult duloksetiini või koos teiste ravimitega) on unisus, kooma, serotoniinisündroom, krampid, oksendamine ja tahhükardia.

Duloksetiinile ei ole teada spetsiifilist antidooti, kuid kui järgneb serotoniinisündroom, tuleb alustada vastavat ravi (nagu nt küproheptadiini abil ja/või temperatuuri kontrolliga). Tuleb vabastada hingamisteed. Näidustatud on südame ja eluliste näitajate jälgimine koos vajalike sümptomaatiliste ja toetavate meetmetega. Näidustatud on maoloputus, kui seda teha varakult pärast sissevõtmist või sümptomaatilistele patsientidele. Aktiivsöest on kasu imendumise piiramiseks. Duloksetiini jaotusmaht on suur, mistõttu forsseeritud diureesist, hemoperfusioonist ja vahetusperfusioonist ei ole tõenäoliselt abi.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline grupp: Teised antidepressandid. ATC kood: N06AX21.

Duloksetiin on kombineeritud serotoniini (5-HT) ja noradrenaliini (NA) tagasihaarde inhibiitor. Nõrgalt inhibeerib ta dopamiini tagasihaaret, ilma olulise afiinsuseta histamiinergiliste, dopamiinergiliste, koliinergiliste ja adrenergiliste retseptorite suhtes. Duloksetiin suurendab loomadel annusest sõltuvalt serotoniini ja noradrenaliini ekstratsellulaarset taset erinevates aju piirkondades.

Duloksetiin normaliseeris valuläve mitmetes neuropaatilise ja põletikulise valu prekliinilistes mudelites ja vähendas reaktsiooni valule püsiva valu mudelis. Duloksetiini valu pärssiv toime tuleneb usutavasti valu pärssivate alanevate juhteteede stimuleerimisest kesknärvisüsteemis.

Duloksetiini efektiivsust diabeetilise neuropaatilise valu ravimina uuriti kahes randomiseeritud, 12-nädalases, topelt-pimedas, platseeboga kontrollitud, fikseeritud annusega kliinilises uuringus, milles osalesid täiskasvanud (vanuses 22- 88 aastat), kes olid kannatanud diabeetilise neuropaatilise valu all vähemalt 6 kuud. Patsiendid, kes vastasid depressiooni diagnostilistele kriteeriumidele, arvati nendest uuringutest välja. Esmane tulemusnäitaja oli 24-tunnine keskmine valu nädalas, mille jaoks andmed koguti patsientide poolt igapäevaselt täidetud päeviku alusel 11-punktilisel Likert'i skaalal.

Mõlemas uuringus, kus manustati duloksetiini 60 mg üks kord ööpäevas ja 60 mg kaks korda päevas, vähendas ravim platseeboga võrreldes oluliselt valu. Mõnede patsientide puhul oli toime märgatav esimesel ravinädalal. Kahe aktiivse ravigrupi vahel ei täheldatud olulist keskmise paranemise erinevust. Vähemalt 30 % valu vähenemine registreeriti umbes 65 %-l duloksetiini ravi saanud patsientidest võrreldes 40 % platseebot saanud patsientidel. Vastavad arvud vähemalt 50 % valu vähenemise puhul olid vastavalt 50 % ja 26 %. Kliinilise ravivastuse määra (50 %-line või suurem valu leevendamine) analüüsiti selle järgi, kas patsient koges ravi jooksul unisust. Nende patsientide seas, kellel ei ilmnenud unisust, täheldati kliinilist ravivastust 47 %-l duloksetiini saanud patsientidest ja 27 %-l platseebot saanud patsientidest. Kliinilise ravivastuse määrad duloksetiini saanud patsientidel, kel ilmnis unisust, oli 60 % ja platseebot saanud patsientidel oli see 30 %. Patsiendid, kes 60 ravipäeva järel ei täheldanud 30 % suurust valu vähenemist, ei oleks tõenäoliselt seda ka edasise ravi jätkumise järel saavutanud.

Avatud pikaajalises uuringus püsis valu vähenemine patsientidel, kes reageerisid esialgsele 8-nädalasele ravile DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM'iga annuses 60 mg üks kord päevas, järgneva 6 kuu jooksul, mida mõõdeti muutuse järgi valuküsimustiku (*Brief Pain Inventory*, BPI) 24-tunni keskmise valu skaalal.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Duloksetiini manustatakse üksik-enantiomeerina. Duloksetiini metaboliseeritakse oksüdatiivse ensüümi poolt (CYP1A2 ja polümorfne CYP2D6), järgneb konjugatsioon. Duloksetiini

farmakokineetikas esinevad märkimisväärsed isikutevahelised erinevused (üldjoones 50...60 %), sõltudes soost, east, suitsetamisharjumusest ja CYP2D6 metaboliseerimistasemest.

Duloksetiin imendub pärast suukaudset manustamist hästi, C_{max} saabub 6 tundi pärast annustamist. Duloksetiini absoluutne suukaudne biosaadavus jääb vahemikku 32 %...80 % (keskmiselt 50 %; N=8 isikut). Toit pikendab maksimaalse kontsentratsiooni saabumise aega 6 tunnilt 10-le ja vähendab marginaalselt imendunud kogust (ligikaudu 11 %).

Duloksetiin seostub ligikaudu 96 % ulatuses inimese plasmavalkudega. Duloksetiin seostub nii albumiini kui ka happelise alfa-1-happe glükoproteiiniga. Valgusiduvus ei ole mõjutatav neeru- ega maksafunktsiooni häire poolt.

Duloksetiini metaboliseeritakse ulatuslikult ning metaboliidid eritatakse eelkõige uriiniga. Mõlemad, CYP2D6 ja CYP1A2, katalüüsivad kahe peamise metaboliidi, 4-hüdroksüduloksetiinglükoroniidi ja 5-hüdroksü,6-metoksüduloksetiinsulfaadi teket. Toetudes *in vitro* uuringutele, on duloksetiini ringlevad metaboliidid farmakoloogiliselt inaktiivsed. Duloksetiini farmakokineetikat aeglastel metaboliseerijatel arvestades CYP2D6, ei ole eraldi uuritud. Piiratud andmed viitavad duloksetiini kõrgemale plasma tasemele nendel patsientidel.

Duloksetiini eliminatsiooni poolväärtusaeg pärast suukaudset manustamist jääb vahemikku 8...17 tundi (keskmiselt 12 tundi). Pärast intravenooset annustamist jääb duloksetiini plasmakliirens vahemikku 22 l/h...46 l/h (keskmiselt 36 l/h). Pärast suukaudset annustamist jääb duloksetiini plasmakliirens vahemikku 33...261 l/h (keskmiselt 101 l/h).

Eripopulatsioonid:

Sugu: Meeste ja naiste vahel on tuvastatud farmakokineetilised erinevused (naistel on plasmakliirens ligikaudu 50 % väikesem). Kuna kliirensi määr meestel ja naistel osaliselt kattub, siis soopõhised farmakokineetilised erinevused ei õigusta annuse vähendamist naistel.

Vanus: nooremate ja eakamate naiste (≥ 65 aastat) vahel on leitud farmakokineetilisi erinevusi (eakamatel on AUC kõrgem 25 % ning poolväärtusaeg 25 % pikem), kuid need erinevused ei ole nii ulatuslikud, et annuseid muuta. Üldine soovitus on eakaid ravida ettevaatusega (vt lõik 4.2 ja 4.4).

Neerufunktsiooni häire: võrreldes tervete isikutega, esinesid dialüüsi saavatel neeruhaiguse lõppstaadiumis (NHLS) patsientidel kaks korda kõrgemad duloksetiini C_{max} ja AUC väärtused. Duloksetiini ja tema metaboliitide farmakokineetikat ei ole uuritud kerge või mõõduka neerupuudulikkuse korral.

Maksafunktsiooni häire: mõõdukas maksahaigus (Child Pugh klass B) mõjutas duloksetiini farmakokineetikat. Võrreldes tervete isikutega, oli mõõduka maksahaigusega patsientide duloksetiini plasmakliirens 79 % madalam, lõplik poolväärtusaeg 2,3 korda pikem ja AUC 3,7 korda suurem. Duloksetiini ja tema metaboliitide farmakokineetikat ei ole uuritud kerge või raske maksapuudulikkuse korral.

Imetavad emad: Duloksetiini olemust uuriti 6 imetaval emal, kes olid vähemalt 12 nädalat tagasi sünnitanud. Duloksetiin on rinnapiimas avastatav ja püsikontsentratsioon rinnapiimas on umbes üks neljandik võrreldes plasmatasemega. Duloksetiini kogus rinnapiimas on ligikaudu 7 μg /ööpäevase 40 mg kaks korda ööpäevase manustamise puhul. Imetamine ei mõjutanud duloksetiini farmakokineetikat.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Rottidel läbi viidud standardsete testide seerias puudus duloksetiinil genotoksiline toime, samuti ei olnud ta kartsinogeenne. Siiski tuvastati kartsinogeensuse uuringus roti maksas mitme tuumaga rakke, kusjuures muid histopatoloogilisi muutusi ei avastatud. Selle tekkemehhanism ja kliiniline tähendus ei ole teada. Emashiirtel, kes said duloksetiini 2 aasta jooksul, tõusis hepatotsellulaarsete adenoomide ja

kartsinoomide esinemissagedus, mida täheldati ainult suurte annuste (144 mg/kg/ööpäevas) korral, kuid see tulenes arvatavasti maksa mikrosomaalse ensüümi induktsioonist. Hiirtelt saadud andmete tähendus inimesele ei ole teada. Emasrottidel, kellele manustati duloksetiini (45 mg/kg/ööpäevas) enne paaritumisperioodi ja selle ajal ning tiinuse varajasel perioodil, täheldati toidutarbimise ja kehakaalu vähenemist, östraaltsükli katkemist, elussündide indeksi ja järglaste elulemuse langust ning järglaste kasvupeetust, kusjuures süsteemselt ringleva aine tase ei olnud hinnanguliselt suurem kui maksimaalne kliiniline AUC/maksimaalse terapeutilise annuse korral. Küülikutega läbi viidud embrüotoksilisuse uuringus täheldati maksimaalsest kliinilisest tasemest madalama süsteemselt ringleva aine taseme korral kardiovaskulaarsete ja skeleti väärendite suurenenud esinemissagedust. Ühes teises uuringus, milles testiti duloksetiini suuremat annust ühe teise soola näol, ei tuvastatud mingeid väärendeid. Rottidega teostatud prenataalse/postnataalse toksilisuse uuringutes kutsus duloksetiin järglastel esile ebasoodsaid toimeid käitumisele, kusjuures tsirkuleeriva aine tase jäi allapoole maksimaalset kliinilist ekspositsiooni (AUC-d).

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Kapsli sisu:

Hüpromelloos
Hüpromelloosi atsetaatsuktsinaat
Sahharoos
Suhkrusfäärid
Talk
Titaandioksiid (E171)
Trietüültsitraat.

Kapsli kate:

30 mg: želatiin
Naatriumlaurüülsulfaat
titaandioksiid (E171)
indigokarmiin (E132)
farmatseutiline roheline toiduvärv

Farmatseutiline roheline toiduvärvisaldab:

sünteetilist musta raudoksiidi (E172)
sünteetilist kollast raudoksiidi (E172)
propüleenglükooli
šellakit.

6.2 Sobimatus

Ei ole kohaldatav.

6.3 Kõlblikusaeg

3 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

Niiskuse eest kaitsmiseks hoida originaalpakendis. Hoida temperatuuril kuni 30 °C.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Polüvinüülkloriidist (PVC), polüetüleenist (PE) ja polüklorotrifluoretüleenist (PCTFE) blisterribad, mis on suletud alumiiniumfooliumist kattega.

DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM 30 mg on saadaval 7, 28 ja 98 kapsli kaupa pakendites.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimi hävitamiseks

Erinõuded puuduvad.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER(NUMBRID)

EU/1/08/471/003-005

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

8. oktoober 2008

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Ravimil on müügiluba lõppenud

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM 60 mg gastroresistentsed kõvakapslid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Iga kapsel sisaldab 60 mg duloksetiini (vesinikkloriidina).

Abiained: sahharoos 17,2 mg.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Gastroresistentsed kõvakapslid.

Läbipaistmatu roheline põhiosa, määrgistusega `60 mg`, ja läbipaistmatu sinine kate, millel on määrgistus `9542`.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Diabeetilise perifeerse neuropaatilise valu ravi täiskasvanutel.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Suukaudseks kasutamiseks.

Täiskasvanud

Algannus ja soovitatav säilitusannus on 60 mg üks kord ööpäevas, koos toiduga või ilma. Kliinilistes uuringutes on ohutuse seisukohalt hinnatud annuseid, mis on suuremad kui 60 mg üks kord ööpäevas. Maksimaalsed uuritud annused olid 120 mg ööpäevas, mida manustati kaheks võrdseks annuseks jagatuna. Duloksetiini kontsentratsioon plasmas näitab suurt individuaalset varieeruvust (vt lõik 5.2). Seega võib 60 mg suurusele annusele mitteallunud patsientidele toimida annuse suurendamine.

Ravivastust tuleb hinnata 2 kuu järel. Kui esialgne ravivastus on ebapiisav, on pärast seda ravitoime lisandumine ebatõenäoline.

Terapeutilist kasu peaks regulaarselt hindama (vähemalt iga kolme kuu tagant) (vt lõik 5.1).

Eakad:

Diabeetiline perifeerne neuropaatiline valu: Ainult vanuse põhjal ei ole annuse kohandamine vajalik. Siiski tuleb eakate ravimisel olla ettevaatlik.

Lapsed ja noorukid:

Lastel ja noorukitel kasutamise kogemus puudub (vt lõik 4.4)

Maksapuudulikkus:

DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM'i ei tohi kasutada patsientidel, kellel esineb maksahaigus, mis võib põhjustada maksapuudulikkust (vt lõigud 4.3 ja 5.2).

Neerupuudulikkus:

Kerge või mõõduka neerufunktsiooni häire korral (kreatiniini kliirens 30...80 ml/min) ei ole annust vaja muuta. Raske neerukahjustusega (kreatiniini kliirens < 30 ml/min, vt lõik 4.3) patsientidel ei tohi DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM'i kasutada.

Ravi katkestamine:

Tuleks vältida järsku ärajätmist. DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM-ravi lõpetamisel tuleks annust järk-järgult vähendada ühe kuni kahe nädalase perioodi jooksul, et vähendada ärajätunähtude riski (vt lõigud 4.4 ja 4.8). Kui annuse vähendamise ajal või peale ravi lõppu ilmnevad talumatuse sümptomid, siis võib eelnevalt välja kirjutatud annuse võtmist jätkata. Hiljem võib arst jätkata annuse vähendamist kuid see peab toimuma aeglasemas tempos.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või ravimi ükskõik millise abiaine suhtes.

DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM'i samaaegne kasutamine mitteselektiivsete, pöördumatu toimega monoamiini oksüdaasi inhibiitoritega (MAOI-tega) on vastunäidustatud (vt lõik 4.5).

Maksahaigus, mis põhjustab maksapuudulikkust (vt lõik 5.2)

DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM'i ei tohi kasutada kombinatsioonis fluvoksamiini, tsiprofloksatsiini ega enoksatsiiniga (st tugevate CYP1A2 inhibiitoritega), sest see kombinatsioon põhjustab duloksetiini kõrgemat kontsentratsiooni plasmas (vt lõik 4.5).

Raske neerukahjustus (kreatiniini kliirens <30 ml/min) (vt lõik 4.4).

DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM'i ravi alustamine on vastunäidustatud kontrollimatu hüpertensiooniga patsientidele, mis võib esile kutsuda potentsiaalse ohu hüpertensiivse kriisi tekkeks (vt lõigud 4.4 ja 4.8).

4.4 Hoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Maania ja krambid

DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM'i tuleb kasutada ettevaatlikult patsientidel, kellel on esinenud maania või bipolaarne häire ja/või krambid.

Müdüriaas

Duloksetiini kasutamisel on täheldatud müdüriaasi, mistõttu tuleb olla ettevaatlik, kui duloksetiini määrata patsientidele, kellel esineb silmasisese rõhu tõus või kellel on risk ägeda kitsa nurga glaukoomi tekkeks.

Vererõhk ja südame löögisagedus

Mõnede patsientide puhul on vererõhu tõusu ja kliiniliselt olulist hüpertensiooni seostatud duloksetiiniga. Selle põhjuseks võib olla duloksetiini noradrenergiline efekt. Duloksetiini puhul on teatatud hüpertensiivse kriisi juhtudest, eriti nendel patsientidel, kellel on eelnevalt esinenud hüpertensioon. Seetõttu soovitatakse patsientidel, kellel on diagnoositud arteriaalne hüpertensioon ja/või mõni muu kardiovaskulaarne haigus, regulaarselt jälgida vererõhku, eriti esimese ravikuu jooksul. Duloksetiini tuleb ettevaatusega kasutada patsientidel, kelle seisund võib halveneda südame löögisageduse kiirenemise või vererõhu tõusu korral. Ettevaatlik peab olema ka juhul, kui duloksetiini kasutatakse koos ravimitega, mis võivad mõjutada selle metabolismi (vt lõik 4.5). Patsientidel, kellel esineb püsiv vererõhu tõus duloksetiini kasutamise ajal, tuleks kaaluda annuse vähendamist või ravi järk-järgulist lõpetamist (vt lõik 4.8). Kontrollimatu hüpertensiooniga patsientidel ei tohi duloksetiinravi alustada (vt lõik 4.3).

Neerufunktsiooni häire

Hemodialüüsil olevatel raskekujulise neerufunktsiooni häirega (kreatiniini kliirens < 30 ml/min) patsientidel esineb duloksetiini plasmakontsentratsiooni tõusu. Raske neerukahjustusega patsientide kohta vt lõik 4.3. Kerge või mõõduka neerufunktsiooni häirega patsientide kohta vt lõik 4.2.

Kasutamine koos antidepressantidega

DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM'i kasutamine koos antidepressantidega (eriti pöörduva toimega MAO inhibiitoritega) ei ole soovitatav.

Naistepuna ürt

DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM'i ja naistepuna (*Hypericum perforatum*) sisaldavate taimsete preparaate samaaegsel kasutamisel võib kõrvaltoimeid esineda sagedamini.

Depressioon, suitsidaalsed mõtted ja suitsidaalne käitumine

Kuigi DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM ei ole näidustatud depressiooni raviks, kasutatakse sama toimeainet (duloksetiini) ka antidepressiivse ravimina. Depressiooniga kaasneb suitsiidimõtete, enesekahjustuse ja suitsiidi (suitsidaalsete olukordade) suurenenud risk. See risk püsib kuni märgatava remissioonini. Kuna ravi esimeste nädalate jooksul ei pruugi kohe paranemist ilmned, tuleb patsienti hoolikalt jälgida, kuni tekivad paranemise ilmingud. Kliinilises praktikas on tavaline, et suitsiidioht võib paranemise varajases staadiumis tõusta. Patsiendid, kellel esineb anamneesis suitsidaalseid olukordi või kes avaldavad enne ravi algust märkimisväärselt suitsiidimõtteid, on teatavasti enim ohustatud suitsiidimõttest või suitsidaalsest käitumisest, mistõttu neid tuleb ravi ajal hoolikalt jälgida. Psühhiaatriliste häirete korral läbi viidud antidepressantide platseebokontrollitud kliiniliste uuringute meta-analüüs tõestas, et alla 25-aastastel patsientidel esines antidepressantide puhul suurem suitsidaalse käitumise risk kui platseebopatsientidel.

Duloksetiini ravi ajal või vahetult pärast ravi katkestamist on teatatud suitsidaalsete mõtete ja suitsidaalse käitumise juhtudest (vt lõik 4.8). Arstid peavad julgustama patsiente teavitama ükskõik mis ajahetkel tekkinud rõhuva meeleolu mõtetest või tunnetest või depressiivsetest sümptomitest. Kui DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM ravi ajal tekib patsiendil ärevus või depressiivsed sümptomid, tuleks otsida spetsialiseeritud meditsiinilist abi, kuna depressioon on tõsine meditsiiniline seisund. Kui otsustatakse alustada ravi antidepressantidega, soovitatakse vähehaaval DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM ravi lõpetada (vt lõik 4.2).

Kasutamine lastel ja alla 18-aastastel noorukitel

Pediaatrilisel populatsioonil ei ole duloksetiiniga kliinilisi uuringuid läbi viidud. DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM'i ei tohi raviks kasutada lastel ja alla 18 aasta vanustel noorukitel. Kliinilistes uuringutes täheldati antidepressantidega ravitud laste ja noorukite seas rohkem suitsidaalset käitumist (enesetapukatsed ja suitsidaalsed mõtted) ja vaenulikkust (domineerivalt agressiivsus, vastandav käitumine ja viha) kui platseeborühmas. Kui kliinilise vajaduse järgi tehakse siiski otsus ravida, peab patsienti suitsidaalsete sümptomite suhtes hoolikalt jälgima. Lisaks ei ole veel esitatud pikaajalisi ohutusandmeid selle kohta, mis puudutavad laste ja noorukite kasvamist, sugulist küpsemist ning kognitiivset ja käitumuslikku arengut.

Verejooks

Selektiivsete serotoniini tagasihaarde inhibiitorite (SSTI) ja serotoniini/noradrenaliini tagasihaarde inhibiitorite (SNTI) puhul on täheldatud veritsusehäireid nagu ekhümoosid, purpur ja gastrointestinaalne veritsus. Ettevaatlik tuleb olla patsientidega, kes kasutavad antikoagulante ja/või ravimeid, mis mõjutavad trombotsüütide funktsiooni ning patsientidega, kellel esineb oht verejooksule.

Hüponatreemia

DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM'i kasutamisel on harva täheldatud hüponatreemiat, peamiselt eakatel. Eriti ettevaatlik peab olema suurenenud hüponatreemia riskiga patsientide puhul, nagu näiteks vanurite, tsirroosiga või dehüdreeritud patsientide või diureetikumidega ravitavate

patsientide puhul. Hüponatreemia võib olla põhjustatud antidiureetilise hormooni (ADH) liignõrjustuse sündroomist (SIADH).

Ravi katkestamine

Aeg-ajalt võib pärast ravi lõpetamist esineda ärajätunähtused, eriti ravi järsul lõpetamisel (vt lõik 4.8). Ravi järsul lõpetamisel täheldati kliinilises uuringus kõrvaltoimeid umbes 45% DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM'iga ravitud patsientidest ja 23% platseebot saanud patsientidest. SSTI-tega ja SNTI-tega ilmnenud ärajätunähtude esinemise risk võib olla põhjustatud mitmetest faktoritest, sealhulgas ravi kestusest ja annuse suuruselt ning annuse vähendamise tempost. Kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimed on toodud lõigus 4.8. Üldiselt on need kõrvaltoimed kerged kuni mõõdukad, kuid siiski mõnedel patsientidel võivad need kujuneda raskeks. Need kõrvaltoimed ilmnevad tavaliselt ravi lõpetamise paaril esimesel päeval, kuid väga harva on teatatud sellistest sümptomitest, kui patsient on tahtmatult annuse vahele jätnud. Üldiselt on need sümptomid ise mööduvad ning tavaliselt taanduvad kahe nädala jooksul, kuigi mõnedel inimestel võivad kesta kauem (2-3 kuud või rohkem). Seetõttu soovitatakse ravi lõpetamisel duloksetiini annust järk-järgult vähendada mitte vähem kui kahe nädala jooksul, vastavalt patsiendi vajadustele (vt lõik 4.2).

Akatiisia/psühhomotoorne rahutus

Duloksetiini kasutamist on seostatud akatiisia tekkega, mida iseloomustab subjektiivselt ebameeldiv või piinav rahutuse tunne ning pidev liikumisvajadus, millega kaasneb võimetus istuda või paigal seista. Seda võib kõige tõenäolisemalt esineda paari esimese ravinäädala jooksul. Patsientidele, kellel esineb selliseid sümptomeid, võib annuse suurendamine olla kahjulik.

Duloksetiini sisaldavad ravimpreparaadid.

Duloksetiini kasutatakse erinevate kaubamärkide all mitmete näidustuste puhul (diabeetilise neuropaatilise valu, depressiooni episoodide aga ka stress - kusepidamatuse raviks). Rohkem kui ühe sellise ravimi samaaegset kasutamist tuleks vältida.

Hepatiit/suurenenud maksaensüümide aktiivsus

Duloksetiinravi ajal on täheldatud maksakahjustuste juhte, sealhulgas tõsist maksaensüümide aktiivsuse tõusu (>10 korda üle normi), hepatiiti ja ikterust (vt lõik 4.8). Enamik neist ilmnes esimeste ravikuude jooksul. Maksakahjustuse vorm oli domineerivalt hepatotsellulaarne. Duloksetiini tuleb ettevaatusega kasutada patsientidel, keda ravitakse teiste maksakahjustusega seotud ravimitega.

Sahharoos

DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM gastroresistentsed kapslid sisaldavad sahharoosi. Harvaesineva päriliku fruktoositalumatuse, glükoosi-galaktose imendumishäire või sahharoos-isomaltasi puudulikkusega patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

KNS ravimid: Peale selles peatükis kirjeldatud juhtude ei ole duloksetiini ja teiste KNS-le toimivate ravimite koosmanustamisest tulenevaid ohte süstemaatiliselt hinnatud. Seega soovitatakse olla eriti tähelepanelik DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM'i manustamisel kombinatsioonis teiste tsentraalselt toimivate ravimite ja ainete, sh alkoholiga, ning sedatiivsete preparaatidega (nt bensodiasepiinid, morfinomimeetikumid, antipsühhootikumid, fenobarbitaal, sedatiivse toimega antihistamiinikumid).

Monoamiini oksüdaasi inhibiitorid (MAOI): serotoniinisündroomi ohu tõttu ei tohi DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM'i kasutada kombinatsioonis mitteselektiivsete, pöördumatu toimega monoamiini oksüdaasi inhibiitoritega (MAOI) ja mitte enne 14 päeva möödumist MAOI-ravist. Lähtuvalt duloksetiini poolväärtusajast, peab pärast DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM' ärajätmist mööduma vähemalt 5 päeva, enne kui alustada MAOI-ravi (vt lõik 4.3).

Selektiivsete pöörduva toimega MAOI-te, nt moklobemiidi puhul on serotoniinisündroomi oht väiksem. Sellegipoolest ei soovitata DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM'i kasutada koos selektiivsete pöörduva toimega MAOI-tega (vt lõik 4.4).

Serotoniinisündroom: Harvadel juhtudel on samaaegselt SSTI-sid (nt paroksetiin, fluoksetiin) ja serotoniinergilisi ravimeid kasutataval patsientidel täheldatud serotoniinisündroomi. DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM'i manustamisel koos serotoniinergiliste antidepressantide, nt SSTI-tega, tritsükliliste antidepressantide, nt klomipramiini või amitriptüliiniga, naistepuna ürdiga (*Hypericum perforatum*), venlafaksiini või triptaanidega, tramadooli, petidiini ja trüptofaaniga soovitatakse olla eriti tähelepanelik.

Duloksetiini mõju teistele ravimitele.

CYP1A2 abil metaboliseeruvad ravimid: Duloksetiini samaaegne manustamine (60 mg kaks korda ööpäevas) ei mõjutanud oluliselt CYP1A2 substraadi teofüllüüli farmakokineetikat.

CYP2D6 abil metaboliseeruvad ravimid: Duloksetiin on mõõdukas CYP2D6 inhibiitor. Kui duloksetiini manustati kaks korda päevas 60 mg koos CYP2D6 substraadi desipramiini ühekordse annusega, siis suurenes desipramiini kontsentratsioonikõvera alune pindala kolmekordselt. Duloksetiini manustamine (40 mg kaks korda ööpäevas) samaaegselt tolterodiiniga (2 mg kaks korda ööpäevas) suurendab tolterodiini tasakaalukontsentratsiooni AUC-d 71 % võrra, kuid ei mõjuta tema aktiivset 5-hüdroksüül-metaboliidi farmakokineetikat, mistõttu annuse kohandamine ei ole vajalik. Kõrgendatud tähelepanu on eriti vajalik siis, kui DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM'i kasutatakse samaaegselt kitsa terapeutilise indeksiga (nagu flekaniid, propafenoon ja metoprolool) ja peamiselt CYP2D6 abil metaboliseeruvate ravimitega (risperidoon, tritsüklilised antidepressandid [TTA'd] nagu nortriptüliin, amitriptüliin ja imipramiin).

Suukaudsed kontratseptiivid ja muud steroidid: *in vitro* uuringud on näidanud, et duloksetiin ei indutseeri CYP3A katalüütilist aktiivsust. Spetsiifilisi *in vivo* ravimkoostoime uuringuid ei ole läbi viidud.

Antikoagulandid ja antitrombolüütilised ained: Võimaliku veritsemise ohu tõttu, tuleb olla ettevaatlik duloksetiini kombineerimisel suukaudsete antikoagulantide või antitrombolüütiliste ainetelega. Peale selle on duloksetiini koosmanustamisel varfariiniga teatatud INR tõusudest. Igatahes ei tekitanud duloksetiini ja varfariini koosmanustamine tasakaalukontsentratsiooni tingimustes (ühe osana farmakoloogilisest uuringust), algväärtusega võrreldes INR kliiniliselt olulist muutust, ega ka muutusi R- või S-varfariini farmakokineetikas.

Teiste ravimite mõju duloksetiinile

Antatsiidid ja H2-antagonistid: DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM koosmanustamine alumiiniumit ja magneesiumit sisaldavate antatsiidide või famotidiiniga ei avaldanud olulist mõju duloksetiini 40 mg suukaudse annuse imendumise kiirusele või ulatusele.

CYP1A2 inhibiitorid: kuna CYP1A2 on seotud duloksetiini metabolismiga, põhjustab DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM samaaegne kasutamine tugevate CYP1A2 inhibiitoritega tõenäoliselt duloksetiini kõrgema kontsentratsiooni. Fluvoksamiin (100 mg üks kord ööpäevas), CYP1A2 tugev inhibiitor, vähendas duloksetiini plasma kliirensit ligikaudu 77 % ja AUC suurenes 6 korda. Seetõttu ei tohi DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM'i manustada koos tugevate CYP1A2 inhibiitoritega nagu fluvoksamiin (vt lõik 4.3).

CYP1A2 indutseerijad: Populatsiooni farmakokineetiliste uuringute analüüsid on näidanud, et võrreldes mitte-suitsetajatega on suitsetajatel ligi 50 % madalamad duloksetiini plasmakontsentratsioonid.

4.6 Rasedus ja imetamine

Rasedus

Duloksetiini kasutamise kohta rasedatel ei ole piisavalt andmeid. Loomkatsed on näidanud kahjulikku toimet reproduktiivsusele duloksetiini süsteemse ekspositsiooni (AUC) puhul, mis jäävad allapoole maksimaalsest kliinilisest ekspositsioonist (vt lõik 5.3).

Võimalik oht inimesele ei ole teada. Nii nagu teiste serotonergiliste ravimite puhul, võib ka duloksetiin põhjustada vastsündinul ärajätunähte, kui ema on ravimit kasutanud vähe aega enne sünnitust.

DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM'i tohib raseduse ajal kasutada ainult sel juhul, kui loodetav kasu emale ületab võimaliku ohu lootele. Naistele tuleb öelda, et nad teavitaksid arsti, kui nad on rasedunud või kavatsesid raseduda ravi ajal.

Rinnaga toitmine

Uuringu põhjal, kus osales 6 lakteerivat patsienti, kes oma lapsi ei imetanud, leiti, et duloksetiin eritub väga väheses koguses rinnapiima. Arvatav päevane imiku annus mg/kg kohta on 0,14 % ema annusest (vt lõik 5.2). Kuna duloksetiini ohutus imikutele ei ole teada, siis ei soovitata DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM'i imetamise ajal kasutada.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Ravimi toime kohta autojuhtimisele ja masinate käsitlemise võimele ei ole uuringuid läbi viidud. DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM'i kasutamisega võib kaasnededa sedatsioon ja uimasus. Patsiente tuleb hoiatada, et kui neil tekib sedatsioon või uimasus, peaksid nad vältima potentsiaalselt ohtlikke tegevusi nagu autojuhtimist või masinate käsitlemist.

4.8 Kõrvaltoimed

Tabel 1 esitab kõrvaltoimed, mida registreeriti spontaansete teadete põhjal ja platseeboga kontrollitud kliinilistes uuringutes (kaasates kokku 6828 patsienti, 4199 duloksetiinravi ja 2629 platseebot saanud patsienti).

DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM'iga ravitud diabeetilise neuropaatilise valuga patsientide kõige sagedasemad kõrvaltoimed olid: iiveldus; peavalu, suukuivus, unisus ja pearinglus.

Tabel 1: Kõrvaltoimed

Esinemissagedused on esitatud järgmiselt: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10000$ kuni $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10000$), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Väga sage	Sage	Aeg-ajalt	Harv	Väga harv	Sagedus pole teada
<i>Uuringud</i>					
	Kaalulangus	Kaalutõus Kreatiin- fosfokinaasi tõus	Vere kolesterooli taseme tõus		
<i>Südame häired</i>					
	Südame pekslemine	Tahhükardia Supra- ventrikulaar- ne arütmia, peamiselt kodade fibrillatsioon			

Väga sage	Sage	Aeg-ajalt	Harv	Väga harv	Sagedus pole teada
<i>Närvisüsteemi häired</i>					
Peavalu (14,3%) Unisus(10,7%) Uimasus (10,2 %)	Treemor Paresteesia	Müokloonus Närvilisus Tähelepanu- häire Letargia Düsgeuusia Düskineesia Rahutute jalgade sündroom Halb une kvaliteet	Krambid ¹		Serotoniini- sündroom Ekstrapürami- daal- sümptomid Akatiisia Psühhomotoo- rne rahutus
<i>Silma kahjustused</i>					
	Hägune nägemine	Müdüriaas Nägemishäired	Glaukoom		
<i>Kõrva ja labürindi kahjustused</i>					
	Tinnitus ¹	Peapööritus Kõrvavalu			
<i>Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired</i>					
	Haigutamine	Pitsitus kurgus Epistaksis			
<i>Seedetrakti häired</i>					
Iiveldus (24,3%) Suukuivus (12,8%)	Kõhukinnisus Kõhulahtisus Oksendamine Düspepsia Kõhupuhitus	Gastroenteriit Erukatsioon Gastriit	Stomatiit Halb suulõhn Hematokeesia		Gastrointesti- naalne verejooks
<i>Neeru-ja kuseteede häired</i>					
		Kusepeetus Düsuuria Pakitsustunne urineerimisel Nüktuuria Polüuuria Uriinijoa nõrkus	Ebanormaals- ne uriini lõhn		
<i>Naha ja nahaaluskoe kahjustused</i>					
	Suurenenud higistamine Lööve	Õine higistamine Urtikaaria Dermatiit Külm higi Valgustundlik- kus Suurenenud kalduvus verealumite tekkele			Angioneuroo- tiline ödeem Stevensi- Johnson`i sündroom

Väga sage	Sage	Aeg-ajalt	Harv	Väga harv	Sagedus pole teada
<i>Lihaskoe ja sidekoe kahjustused</i>					
	Lihaskoe valu Lihaskõngus Lihasspasm	Lihaste kramp	Mõõdukas lihaste spasm		
<i>Endokriinsüsteemi häired</i>					
			Hüpotüreos		
<i>Ainevahetus- ja toitumishäired</i>					
	Vähened söögiisu	Hüperglükoemia (peamiselt täheldatud diabeediga patsientidel)	Veetustumine Hüponatremia		ADH liignõrjustuse sündroom - SIADH
<i>Infektsioonid ja infestatsioonid</i>					
		Larüngiit			
<i>Vaskulaarsed häired</i>					
	Õhetamine	Vererõhu tõus Perifeerne külmatunne Ortostaatiline hüpotensioon ² Minestus ²			Hüpertensioon Hüpertensiivne kriis
<i>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid</i>					
	Väsimus Kõhuvalu	Ebanormaalne enesetunne Külmatunne Janu Külmavärinad Halb enesetunne Kuumatunne Kõnnaku häired			Valu rinnus
<i>Immuunsüsteemi häired</i>					
			Ülitundlikkus Anafülaktiline reaktsioon		
<i>Maksa- ja sapiteede häired</i>					
		Maksaensüümide (ALAT, ASAT, alkaliinfosfaatas) aktiivsuse tõus Hepatiit ³ Äge maksakahjustus			Kollatõbi Maksapuudlikkus

Väga sage	Sage	Aeg-ajalt	Harv	Väga harv	Sagedus pole teada
<i>Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired</i>					
	Erektsiooni häire	Ejakulatsiooni häired Hilinenud ejakulatsioon Seksuaalsed häired Günekoloogilised verejooksud	Menopausaalsed sümptomid		
<i>Psühhiaatrilised häired</i>					
	Unetus Ärritus Libiido langus Ärevus Ebanormaalne orgasm Ebanormaalsed unenäod	Magamishäired Bruksism Orienteerumishäired Apaatia	Maania Hallutsinatsioonid Vaenulikkus ja viha ⁴		Suitsiidimõtted ⁵ Suitsidaalne käitumine ⁵

¹Pärast ravi lõpetamist on teatatud ka krampide ja tinnituse juhtudest.

²Ortostaatilise hüpotensiooni ja minestuse juhtudest on põhiliselt teatatud ravi alguses.

³Vt lõik 4.4

⁴Vaenulikkuse ja viha esinemise juhtudest on teatatud kohe ravi alguses või pärast ravi lõpetamist.

⁵Suitsiidimõtete ja suitsidaalse käitumise juhtudest on teatatud duloksetiinravi ajal või kohe peale duloksetiinravi lõpetamist (vt lõik 4.4)

Duloksetiinravi lõpetamisel (eriti järsul) esineb tavaliselt ärajätunähtusid. Pearinglus, tundehäired (sealhulgas paresteesia), unehäired (sealhulgas unetus ja ärevad unenäod), erutus või ärevus, iiveldus ja/või oksendamine, treemor, peavalu, ärrituvus, kõhulahtisus, liighigistus ja peapööritus on kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimed.

Üldiselt SSTI-de ja SNTI-de puhul on need kõrvaltoimed kerged kuni mõõdukad ja ise mööduvad, kuid siiski mõnedel patsientidel võivad need olla rasked ja/või kesta kauem. Seetõttu soovitatakse ravi lõpetamisel järk-järgult duloksetiini annust vähendada (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

Duloksetiini kolme kliinilise uuringu 12 nädalat kestnud akuutses faasis ilmnemiseid duloksetiinravi saavatel, diabeetilise neuropaatilise valuga patsientidel väikesed kuid statistiliselt olulised tühja kõhu puhused veresuhkru kõrgenemised. HbA1c näitajad olid nii duloksetiini kui ka platseebot saanud patsientidel stabiilsed. Nende uuringute jätku-faasis, mis kestis kuni 52 nädalat, esines HbA1c taseme tõusu nii duloksetiini kui ka rutiinse raviga gruppides, kuid keskmine tõus oli 0,3 % suurem duloksetiiniga ravitud patsientide grupis. Duloksetiiniga ravitud patsientidel esines ka vähest tühja kõhu puhust veresuhkru kõrgenemist ja üldkolesterooli tõusu, samal ajal kui laboratoorsed testid näitasid vähest langust rutiinset ravi saanud patsientide grupis.

Kuni 13 nädalat kestnud kliiniliste uuringute käigus tehti 528-le duloksetiinravi ja 205 platseebot saanud diabeetilise neuropaatilise valuga patsiendile EKG. Südame löögisageduse järgi korrigeeritud QT - intervallil ei olnud erinevust duloksetiini ja platseebot saanud patsientide võrdluses. QT, PR, QRS või QTcB intervallide osas ei täheldatud mingit kliiniliselt olulist erinevust platseebot ja duloksetiini saanud patsientide vahel.

4.9 Üleannustamine

On teatatud üleannustamise juhtudest, kasutamisel kas üksinda või kombinatsioonis teiste ravimitega, kus duloksetiini annus oli 5400 mg. Mõned teated on letaalistest juhtudest, peamiselt on tegemist olnud teiste ravimitega segatud üleannustega, kuid ka ainult duloksetiiniga ligikaudu 1000 mg annuse

puhul. Üleannustamise tunnused ja sümptomid (kas ainult duloksetiini või koos teiste ravimitega) on unisus, kooma, serotoniinisündroom, krambid, oksendamine ja tahhükardia.

Duloksetiinile ei ole teada spetsiifilist antidooti, kuid kui järgneb serotoniinisündroom, tuleb alustada vastavat ravi (nagu nt küproheptadiini abil ja/või temperatuuri kontrolliga). Tuleb vabastada hingamisteed. Näidustatud on südame ja eluliste näitajate jälgimine koos vajalike sümptomaatiliste ja toetavate meetmetega. Näidustatud on maoloputus, kui seda teha varakult pärast sissevõtmist või sümptomaatilistele patsientidele. Aktiivsöest on kasu imendumise piiramiseks. Duloksetiini jaotusmaht on suur, mistõttu forsseeritud diureesist, hemoperfusioonist ja vahetusperfusioonist ei ole tõenäoliselt abi.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline grupp: Teised antidepressandid. ATC kood: N06AX21.

Duloksetiin on kombineeritud serotoniini (5-HT) ja noradrenaliini (NA) tagasihaarde inhibiitor. Nõrgalt inhibeerib ta dopamiini tagasihaaret, ilma olulise afiinsuseta histamiinergiliste, dopamiinergiliste, koliinergiliste ja adrenergiliste retseptorite suhtes. Duloksetiin suurendab loomadel annusest sõltuvalt serotoniini ja noradrenaliini ekstratsellulaarset taset erinevates aju piirkondades.

Duloksetiin normaliseeris valuläve mitmetes neuropaatilise ja põletikulise valu prekliinilistes mudelites ja vähendas reaktsiooni valule püsiva valu mudelis. Duloksetiini valu pärssiv toime tuleneb usutavasti valu pärssivate alanevate juhteteede stimuleerimisest kesknärvisüsteemis.

Duloksetiini efektiivsust diabeetilise neuropaatilise valu ravimina uuriti kahes randomiseeritud, 12-nädalases, topelt-pimedas, platseeboga kontrollitud, fikseeritud annusega kliinilises uuringus, milles osalesid täiskasvanud (vanuses 22- 88 aastat), kes olid kannatanud diabeetilise neuropaatilise valu all vähemalt 6 kuud. Patsiendid, kes vastasid depressiooni diagnostilistele kriteeriumidele, arvati nendest uuringutest välja. Esmane tulemusnäitaja oli 24-tunnine keskmine valu nädalas, mille jaoks andmed koguti patsientide poolt igapäevaselt täidetud päeviku alusel 11-punktilisel Likert'i skaalal.

Mõlemas uuringus, kus manustati duloksetiini 60 mg üks kord ööpäevas ja 60 mg kaks korda päevas, vähendas ravim platseeboga võrreldes oluliselt valu. Mõnede patsientide puhul oli toime märgatav esimesel ravinädalal. Kahe aktiivse ravigrupi vahel ei täheldatud olulist keskmise paranemise erinevust. Vähemalt 30 % valu vähenemine registreeriti umbes 65 %-l duloksetiini ravi saanud patsientidest võrreldes 40 % platseebot saanud patsientidel. Vastavad arvud vähemalt 50 % valu vähenemise puhul olid vastavalt 50 % ja 26 %. Kliinilise ravivastuse määra (50 %-line või suurem valu leevendamine) analüüsiti selle järgi, kas patsient koges ravi jooksul unisust. Nende patsientide seas, kellel ei ilmnenud unisust, täheldati kliinilist ravivastust 47 %-l duloksetiini saanud patsientidest ja 27 %-l platseebot saanud patsientidest. Kliinilise ravivastuse määrad duloksetiini saanud patsientidel, kel ilmnis unisust, oli 60 % ja platseebot saanud patsientidel oli see 30 %. Patsiendid, kes 60 ravipäeva järel ei täheldanud 30 % suurust valu vähenemist, ei oleks tõenäoliselt seda ka edasise ravi jätkumise järel saavutanud.

Avatud pikaajalises uuringus püsis valu vähenemine patsientidel, kes reageerisid esialgsele 8-nädalasele ravile DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM'iga annuses 60 mg üks kord päevas, järgneva 6 kuu jooksul, mida mõõdeti muutuse järgi valuküsimustiku (*Brief Pain Inventory*, BPI) 24-tunni keskmise valu skaalal.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Duloksetiini manustatakse üksik-enantiomeerina. Duloksetiini metaboliseeritakse oksüdatiivse ensüümi poolt (CYP1A2 ja polümorfne CYP2D6), järgneb konjugatsioon. Duloksetiini

farmakokineetikas esinevad märkimisväärsed isikutevahelised erinevused (üldjoones 50...60 %), sõltudes soost, east, suitsetamisharjumusest ja CYP2D6 metaboliseerimistasemest.

Duloksetiin imendub pärast suukaudset manustamist hästi, C_{max} saabub 6 tundi pärast annustamist. Duloksetiini absoluutne suukaudne biosaadavus jääb vahemikku 32 %...80 % (keskmiselt 50 %; N=8 isikut). Toit pikendab maksimaalse kontsentratsiooni saabumise aega 6 tunnilt 10-le ja vähendab marginaalselt imendunud kogust (ligikaudu 11 %).

Duloksetiin seostub ligikaudu 96 % ulatuses inimese plasmavalkudega. Duloksetiin seostub nii albumiini kui ka happelise alfa-1-happe glükoproteiiniga. Valgusiduvus ei ole mõjutatav neeru- ega maksafunktsiooni häire poolt.

Duloksetiini metaboliseeritakse ulatuslikult ning metaboliidid eritatakse eelkõige uriiniga. Mõlemad, CYP2D6 ja CYP1A2, katalüüsivad kahe peamise metaboliidi, 4-hüdroksüduloksetiinglükoroniidi ja 5-hüdroksü,6-metoksüduloksetiinsulfaadi teket. Toetudes *in vitro* uuringutele, on duloksetiini ringlevad metaboliidid farmakoloogiliselt inaktiivsed. Duloksetiini farmakokineetikat aeglastel metaboliseerijatel arvestades CYP2D6, ei ole eraldi uuritud. Piiratud andmed viitavad duloksetiini kõrgemale plasma tasemele nendel patsientidel.

Duloksetiini eliminatsiooni poolväärtusaeg pärast suukaudset manustamist jääb vahemikku 8...17 tundi (keskmiselt 12 tundi). Pärast intravenooset annustamist jääb duloksetiini plasmakliirens vahemikku 22 l/h...46 l/h (keskmiselt 36 l/h). Pärast suukaudset annustamist jääb duloksetiini plasmakliirens vahemikku 33...261 l/h (keskmiselt 101 l/h).

Eripopulatsioonid:

Sugu: Meeste ja naiste vahel on tuvastatud farmakokineetilised erinevused (naistel on plasmakliirens ligikaudu 50 % väikesem). Kuna kliirensi määr meestel ja naistel osaliselt kattub, siis soopõhised farmakokineetilised erinevused ei õigusta annuse vähendamist naistel.

Vanus: nooremate ja eakamate naiste (≥ 65 aastat) vahel on leitud farmakokineetilisi erinevusi (eakamatel on AUC kõrgem 25 % ning poolväärtusaeg 25 % pikem), kuid need erinevused ei ole nii ulatuslikud, et annuseid muuta. Üldine soovitus on eakaid ravida ettevaatusega (vt lõik 4.2 ja 4.4).

Neerufunktsiooni häire: võrreldes tervete isikutega, esinesid dialüüsi saavatel neeruhaiguse lõppstaadiumis (NHLS) patsientidel kaks korda kõrgemad duloksetiini C_{max} ja AUC väärtused. Duloksetiini ja tema metaboliitide farmakokineetikat ei ole uuritud kerge või mõõduka neerupuudulikkuse korral.

Maksafunktsiooni häire: mõõdukas maksahaigus (Child Pugh klass B) mõjutas duloksetiini farmakokineetikat. Võrreldes tervete isikutega, oli mõõduka maksahaigusega patsientide duloksetiini plasmakliirens 79 % madalam, lõplik poolväärtusaeg 2,3 korda pikem ja AUC 3,7 korda suurem. Duloksetiini ja tema metaboliitide farmakokineetikat ei ole uuritud kerge või raske maksapuudulikkuse korral.

Imetavad emad: Duloksetiini olemust uuriti 6 imetaval emal, kes olid vähemalt 12 nädalat tagasi sünnitanud. Duloksetiin on rinnapiimas avastatav ja püsikontsentratsioon rinnapiimas on umbes üks neljandik võrreldes plasmatasemega. Duloksetiini kogus rinnapiimas on ligikaudu 7 μg /ööpäevase 40 mg kaks korda ööpäevase manustamise puhul. Imetamine ei mõjutanud duloksetiini farmakokineetikat.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Rottidel läbi viidud standardsete testide seerias puudus duloksetiinil genotoksiline toime, samuti ei olnud ta kartsinogeenne. Siiski tuvastati kartsinogeensuse uuringus roti maksas mitme tuumaga rakke, kusjuures muid histopatoloogilisi muutusi ei avastatud. Selle tekkemehhanism ja kliiniline tähendus ei ole teada. Emashiirtel, kes said duloksetiini 2 aasta jooksul, tõusis hepatotsellulaarsete adenoomide ja

kartsinoomide esinemissagedus, mida täheldati ainult suurte annuste (144 mg/kg/ööpäevas) korral, kuid see tulenes arvatavasti maksa mikrosomaalse ensüümi induktsioonist. Hiirtelt saadud andmete tähendus inimesele ei ole teada. Emasrottidel, kellele manustati duloksetiini (45 mg/kg/ööpäevas) enne paaritumisperioodi ja selle ajal ning tiinuse varajasel perioodil, täheldati toidutarbimise ja kehakaalu vähenemist, östraaltsükli katkemist, elussündide indeksi ja järglaste elulemuse langust ning järglaste kasvupeetust, kusjuures süsteemselt ringleva aine tase ei olnud hinnanguliselt suurem kui maksimaalne kliiniline AUC/maksimaalse terapeutilise annuse korral. Küülikutega läbi viidud embrüotoksilisuse uuringus täheldati maksimaalsest kliinilisest tasemest madalama süsteemselt ringleva aine taseme korral kardiovaskulaarsete ja skeleti väärendite suurenenud esinemissagedust. Ühes teises uuringus, milles testiti duloksetiini suuremat annust ühe teise soola näol, ei tuvastatud mingeid väärendeid. Rottidega teostatud prenataalse/postnataalse toksilisuse uuringutes kutsus duloksetiin järglastel esile ebasoodsaid toimeid käitumisele, kusjuures tsirkuleeriva aine tase jäi allapoole maksimaalset kliinilist ekspositsiooni (AUC-d).

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Kapsli sisu:

Hüpromelloos
Hüpromelloosi atsetaatsuktsinaat
Sahharoos
Suhkrusfäärid
Talk
Titaandioksiid (E171)
Trietüültsitraat.

Kapsli kate:

60 mg: želatiin
Naatriumlaurüülsulfaat
titaandioksiid (E171)
indigokarmiin (E132)
kollane raudoksiid (E172)
farmatseutiline valge toiduvärv

Farmatseutiline valge toiduvärv sisaldab:

Titaandioksiid (E171)
propüleenglükooli
šellakit
povidoon

6.2 Sobimatus

Ei ole kohaldatav.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

Niiskuse eest kaitsmiseks hoida originaalpakendis. Hoida temperatuuril kuni 30 °C.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Polüvinüülkloriidist (PVC), polüetüleenist (PE) ja polüklorotrifluoretüleenist (PCTFE) blisterribad, mis on suletud alumiiniumfooliumist kattega.

DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM 60 mg on saadaval 28 ja 98 kapsliga pakendites.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimi hävitamiseks

Erinõuded puuduvad.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER(NUMBRID)

EU/1/08/471/0111/08/471/001-012

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

8. oktoober 2008

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Ravimil on müügiluba lõppenud

LISA II

A. TOOTMISLOA HOIDJA, KES VASTUTAB RAVIMIPARTII VABASTAMISE EEST

B. MÜÜGILOA TINGIMUSED

Ravimil on müügiluba lõppenud

A TOOTMISLOA HOIDJA, KES VASTUTAB RAVIMIPARTII VABASTAMISE EEST

Ravimipartii vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

Lilly S.A.
Avda. de la Industria No 30
28108 Alcobendas
Madrid
Hispaania

B MÜÜGILOA TINGIMUSED

• MÜÜGILOA HOIDJALE ESITATUD HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED JA -PIIRANGUD

Retseptiravim

• TINGIMUSED VÕI PIIRANGUD, MIS PUUDUTAVAD RAVIMI OHUTUT JA TÕHUSAT KASUTAMIST

Ei ole kohaldatav.

• MUUD TINGIMUSED

Ravimiohutuse süsteem

Vastavalt kirjeldatule, esitatud müügiloa taotluse Moodulis 1.8.1 väljaandes 5.2, aprill 2009, peab Müügiloa hoidja tagama, et ravimiohutuse süsteem funktsioneerib enne ravimi turustamist ning selle ajal.

Riski juhtimise plaan

Vastavalt kokkuleppele, Riskijuhtimise plaani revisjonis 0, kuupäevaga 24. aprill 2008, mis oli esitatud müügiloa moodulis 1.8.2, teostab müügiloa hoidja uuringud ning muud ravimi ohutusealased tegevused, mis on välja toodud Ravimiohutuse plaanis, ning kõik järgnevad Riskijuhtimise plaani ja CHMP kokkulepitud ajakohastused.

Vastavalt CHMP Riskijuhtimise süsteemi humaanravimite kasutamise juhendile, peab uuendatud Riskijuhtimise plaani esitama samal ajal, kui esitatakse Perioodiline Ohutusaruanne (POA).

Lisaks tuleb kaasajastatud Riskijuhtimise plaan esitada:

- Kui saabub uus informatsioon, mis võib mõjutada kehtivat Ohutusspetsifikatsiooni, Ravimiohutuse plaani või riski vähendamise tegureid.
- Kui 60 päeva jooksul ilmneb oluline (ravimiohutuse või riski vähendamine) tähis.
- EMEA palvel.

POA-d:

Kui ei ole teisiti kokku lepitud, vastab Duloxetine Boehringer Ingelheim`i POA tsükkel samaaegselt turustatavale tootele Ariclain`ile.

Ravimil on müügiluba lõppenud

LISA III
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

Ravimil on müügiluba lõppenud

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLISPAKEND 30 MG GASTRORESISTENTSED KÕVAKAPSLID

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM 30 mg, gastroresistentsed kõvakapslid
Duloksetiin

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga kapsel sisaldab 30 mg duloksetiini (vesinikkloriidina)

3. ABIAINED

Sisaldab sahharoosi
Lisainformatsiooni saamiseks lugege pakendi infolehte.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

7 gastroresistentset kõvakapslit
28 gastroresistentset kõvakapslit
98 gastroresistentset kõvakapslit

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Suukaudseks kasutamiseks.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni: {KK/AAAA}

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida originaalpakendis. Hoida temperatuuril kuni 30 °C.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMI VÕI JÄÄTME-MATERJALI HÄVITAMISEKS (VAJADUSEL), VASTAVALT RAVIMPREPARAADILE ESITATUD NÕUETELE

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER(NUMBRID)

EU/1/08/471/003

EU/1/08/471/004

EU/1/08/471/005

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND

16. INFORMATSIOON BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM 30 mg

Ravimil on müügiluba lõppenud

**MINIMAALSED NÕUDED, MIS PEAVAD OLEMA KIRJAS BLISTER- VÕI
RIBAPAKENDIL**
30 mg gastroresistentsed kõvakapslid

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM 30 mg gastroresistentsed kõvakapslid
Duloksetiin

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Boehringer Ingelheim

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

Ravimil on müügiluba lõppenud

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

KARP 60 MG GASTRORESISTENTSETELE KÕVAKAPSLITELE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM 60 mg, gastroresistentsed kõvakapslid
Duloksetiin

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga kapsel sisaldab 60 mg duloksetiini vesinikkloriidina

3. ABIAINED

Sisaldab sahharoosi
Lisainformatsiooni saamiseks lugege pakendi infolehte.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

28 gastroresistentset kõvakapslit
98 gastroresistentset kõvakapslit

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Suukaudseks kasutamiseks.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKUSAEG

Kõlblik kuni: {KK/AAAA}

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida originaalpakendis. Hoida temperatuuril kuni 30 °C.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMI VÕI JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS (VAJADUSEL), VASTAVALT RAVIMPREPARAADILE ESITATUD NÕUETELE

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER(NUMBRID)

EU/1/08/471/011

EU/1/08/471/012

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND

16. INFORMATSIOON BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM 60 mg

Ravimil on müügiluba lõppenud

MINIMAALSED NÕUDED, MIS PEAVAD OLEMA KIRJAS BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL
60 mg gastroresistentsed kõvakapslid

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM 60 mg gastroresistentsed kõvakapslid
Duloksetiin

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Boehringer Ingelheim

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

Ravimil on müügiluba lõppenud

B. PAKENDI INFOLEHT

Ravimil on müügiluba lõppenud

**PAKENDI
PAKENDI INFOLEHT**

**DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM 30 mg gastroresistentsed kõvakapslid
DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM 60 mg gastroresistentsed kõvakapslid**
Duloksetiin (vesinikkloriidina)

Enne ravimi võtmist lugege hoolikalt infolehte.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage palun nõu arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud isiklikult teile ja seda ei tohi anda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik isegi kui haigussümptomid on sarnased.
- Kui ükskõik milline kõrvaltoimetest muutub tõsiseks või kui te märkate mõnda kõrvaltoimet, mida selles infolehes ei ole nimetatud, palun rääkige sellest oma arstile või apteekrile.

Infolehes antakse ülevaade:

1. Mis ravim on DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM'i võtmist
3. Kuidas DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM'i võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM'i säilitamine
6. Lisainfo

1. MIS RAVIM ON DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM JA MILLEKS SEDA KASUTATAKSE

DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM tõstab serotoniini ja noradrenaliini tasemeid närvisüsteemis.

DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM on suukaudne ravim, millega ravitakse diabeetilist neuropaatilist valu täiskasvanutel (kirjeldatakse tihti põletavana, torkavana, nõelavana, valulikuna või elektrišoki sarnasena). Kahjustatud piirkonnas võib esineda tundlikkuse häireid. Puude, kuum, külm või rõhk võivad põhjustada valu.

DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM efekt võib mitmetel diabeetilise neuropaatilise valuga patsientidel olla märgatav ühe nädala jooksul pärast ravi alustamist.

2. MIDA ON VAJA TEADA ENNE DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM VÕTMIST

Ärge võtke DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM'i:

- kui te olete allergiline (ülitundlik) duloksetiini või mõne DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM koostisosa suhtes
- kui teil esineb maksahaigus
- kui te kasutate või olete eelnevalt vähem kui 14 päeva tagasi kasutanud teist ravimit, mida nimetatakse monoamiini oksüdaasi inhibiitoriks – MAOI (vt ka alljärgnevat lõiku `Kasutamine koos teiste ravimitega`)
- kui kasutate fluvoksamiini, mida tavaliselt kasutatakse depressiooni raviks, tsiprofloksatsiini või enoksatsiini, mida kasutatakse mõnede põletike raviks.

Kui teil on kõrge vererõhk, rääkige sellest oma arstiga. Teie arst ütleb Teile, kas tohite DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM'i võtta või mitte.

Eriline ettevaatus on vajalik ravimiga DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM:

Järgnevalt on toodud põhjused, miks DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM teile ei sobi. Rääkige enne selle ravimi võtmist oma arstiga, kui:

- te võtate ravimeid depressiooni raviks (vt lõik Kasutamine koos teiste ravimitega)
- te võtate taimset ravimit naistepuna ürti (*Hypericum perforatum*).
- teil on neeruhaigus
- teil on varem esinenud krambihooge
- teil on varem esinenud maania
- teil esineb bipolaarne häire
- teil esineb silmahaigusi nagu näiteks teatud tüüpi glaukoom (silmasisese rõhu tõus)
- teil on varem esinenud veritsushäireid (soodumus nahaaluste verevalumite tekkeks)
- on oht, et teie naatriumi tase on madal.
- teid ravitakse hetkel mingi muu ravimiga, mis võib tekitada maksakahjustusi.
- te kasutate teisi duloksetiini sisaldavaid ravimeid
- teil esineb talumatus mõnede suhkrute suhtes (vt lõik 2 lõpust)
- te kaalute DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM'i kasutamise lõpetamist (vt lõik 3)

DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM võib põhjustada rahutust või võimatust istuda või paigal seista. Kui Teiega nii juhtub, peaksite sellest arstile rääkima.

Suitsiidimõtted ja depressiooni süvenemine või ärevushäire

Kui Te olete depressioonis ja/või teil esineb ärevushäireid, võib teil mõnikord esineda enesekahjustamise- ja enesetapumõtteid. See võib olla põhjustatud ravi alustamisest antidepressantidega, kuna nende ravimite toime saabumine võtab aega, tavaliselt 2 nädalat, kuid mõnikord ka kauem.

Tõenäoliselt võite Te mõelda järgmisi mõtteid:

- Teil on hiljuti olnud enesekahjustamise- või enesetapumõtteid
- Te olete noor täiskasvanu. Kliinilistest uuringutest on teada, et antidepressantidega ravitavatel alla 25-aastastel psühhiaatrilise seisundiga täiskasvanutel esineb suurenenud suitsidaalse käitumise oht.

Kui Teil esineb mingil ajahetkel enesekahjustamise- ja enesetapumõtteid, võtke ühendust oma arstiga või minge kohe haiglasse.

Te võite saada ka abi sellest, kui räägite oma depressioonist või ärevushäirest lähedasele sugulasele või sõbrale ning palute tal lugeda käesolevat infolehte. Te võite küsida temalt ka arvamust selle kohta, kas tema arvates on Teie depressioon või ärevushäire halvenenud, või kas see isik tunneb muret Teie käitumises toimunud muutuste üle.

Kasutamine lastel ja alla 18-aastastel noorukitel

DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM`i ei tohiks kasutada raviks lastel ja alla 18 aasta vanustel noorukitel. Samuti peaksite olema teadlik, et kui alla 18 aasta vanune patsient kasutab sellisest klassist ravimeid, siis esineb suurem risk kõrvaltoimete osas, nagu enesetapukatse, suitsidaalsed mõtted ja väenulikkus (domineerivalt agressioon, opositsionaalne käitumine ja viha). Hoolimata sellest võib arst välja kirjutada DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM`i alla 18 aasta vanustele patsientidele, kui ta arvab seda olevat patsiendi huvides. Juhul, kui Teie arst on välja kirjutanud DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM`i alla 18 aastasele patsiendile ning Te sooviksite selle üle arutleda, siis minge uuesti enda arsti vastuvõtule. Te peaksite informeerima arsti koheselt, kui DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM`i kasutaval alla 18 aastasel patsiendil peaks ilmuma või halvenema mõni eelnimetatud kõrvaltoimetest. Lisaks ei ole veel esitatud andmeid selle kohta, mis puudutavad laste ja noorukite kasvamist, täisikka jõudmist ning kognitiivset ja käitumuslikku arengut.

Kasutamine koos teiste ravimitega:

Palun informeerige oma arsti või apteekrit kui te kasutate või kasutasite hiljuti mõnd ravimit, ka ilma retseptita ostetud ravimit. DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM`i põhilist toimeainet, duloksetiini, kasutatakse teistes ravimpreparaatides mitmete seisundite raviks:

- depressiooni episoodid, ärevus ja stress - kusepidamatus

Rohkem kui ühe sellise ravimi samaaegset kasutamist tuleks vältida. Küsige oma arstilt, kas Te võtate juba teisi ravimeid, mis sisaldavad duloksetiini.

Teie arst otsustab, kas te tohite DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM'i võtta koos teiste ravimitega. **Enne arstiga konsulteerimist ärge alustage ega lõpetage ühegi ravimi, ka ilma retseptita müüdavate ravimite ning loodustoodete kasutamist.**

Te peate informeerima oma arsti, kui kasutate mõnda järgnevalt loetletud ravimit:

Monoamiini oksüdaasi inhibiitorid (MAOI): te ei tohi DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM'i kasutada koos MAOI-ga ega enne 14 päeva möödumist pärast MAOI ärajätmist. MAOI kooskasutamine paljude teiste retseptiravimitega, kaasaarvatud DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM, võib põhjustada tõsiseid või isegi eluohtlikke kõrvalnähte. Pärast MAOI ärajätmist ja enne DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM kasutamist peate te ootama vähemalt 14 päeva. Samuti peate pärast DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM ärajätmist ootama 5 päeva, enne kui võite võtta MAOI.

Unisust põhjustavad ravimid: Nende hulka kuuluvad sellised arsti poolt välja kirjutatud retseptiravimid nagu bensodiasepiinid, tugevad valuvaigistid, psühhoosivastased ravimid, fenobarbitaal ja antihistamiinsed ravimid.

Ravimid, mis tõstavad serotoniini taset: : triptaanid, tramadool, trüptofaan, selektiivsed serotoniini tagasihaarde inhibiitorid-SSRI-d (näiteks paroksetiin ja fluoksetiin), tritsüklilised antidepressandid (näiteks klomipramiin, amitriptüliin), petidiin, naistepuna ürt ja venlafaksiin. Need ravimid suurendavad kõrvaltoimete ohtu; kui teil tekib nende ravimite kooskasutamisel DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM'ga ebatavalisi sümptomeid, pöörduge oma arsti poole.

Suukaudsed antikoagulandid: ravimid, mis vedeldavad verd. Need ravimid võivad suurendada veritsemise ohtu.

DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM võtmine koos toidu ja joogiga:

DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM'i võib võtta koos toiduga või ilma. Teil tuleb DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM ravi ajal olla ettevaatlik alkoholi tarbimisega.

Rasedus ja imetamine:

Enne igasuguse ravimi võtmist pidage nõu arsti või apteekriga.

Rääkige oma arstile kui:

- olete DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM'i ravi ajal rasestunud või soovite rasestuda, siis rääkige sellest arstile. Enne DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM'i kasutamist rääkige oma arstiga võimalikust kasust ja riskidest lootele.
- Kui toidate last rinnapiimaga. Imetamise ajal ei ole DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM'i kasutamine soovitatav. Te peaksite konsulteerima arsti või apteekriga.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine:

DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM võib tekitada unisust või uimasust. Ärge juhtige autot ega käsitsege masinaid või mehhanisme enne, kui te ei tea, kuidas DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM teile mõjub.

Oluline informatsioon DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM abiainete kohta:

DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM sisaldab **sahharoosi**. Kui arst on teile öelnud, et teil esineb suhkralumatus, võtke enne ravimi kasutamist ühendust arstiga.

3. KUIDAS VÕTTA DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM'i

Võtke DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM'i alati vastavalt arstilt saadud juhistele. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu arsti või apteekriga.

DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM'i **tavaline annus** on 1 kapsel (60 mg) üks kord ööpäevas, kuid arst määrab teile teie jaoks sobiva annuse.

DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM on mõeldud suukaudseks kasutamiseks. Kapsel tuleb tervelt alla neelata ja juua peale vett.

DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM'i manustamist on kergem meeles pidada siis, kui võtate seda iga päev samal ajal.

Arutage arstiga, kui kaua te peate DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM'i kasutama. Ärge lõpetage DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM'i kasutamist ilma arsti loata.

Kui te võtate DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM'i rohkem kui ette nähtud:

Informeerige koheselt oma arsti või apteekrit, kui olete DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM'i võtnud rohkem kui arsti poolt määratud.

Kui te unustate DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM'i võtta:

Kui te unustate annuse võtmata, võtke see niipea, kui meenub. Siiski, kui on aeg võtta juba järgmine annus, siis jätke unustatud annus vahele ning võtke ainult üks annus nagu tavaliselt. Ärge võtke kahekordset annust, et unustatud annust tasa teha. Ärge võtke DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM'i korraka rohkem, kui on ettekirjutatud.

Nähud, mis tekivad pärast DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM'i kasutamise lõpetamist:

ÄRGE LÕPETAGE kapslite võtmist ilma arsti soovituseta isegi siis, kui tunnete ennast paremini. Kui teie arst arvab, et te ei vaja enam DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM'i, siis palub ta teil annust vähendada 2 nädala vältel. Mõnedel patsientidel, kes on järsku lõpetanud DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM'i võtmise pärast rohkem kui 1-nädalast ravi, on esinenud järgmisi sümptomeid:

- pearinglus, nõelatorgete taoline kihelus, magamishäired (ärevad unenäod, õudusunenäod, võimatus magada), rahutu või erutatud olek, ärevustunne, halb enesetunne (iiveldus) või oksendamine, treemor (värinad), peavalud, ärritunud olek, kõhulahtisus, liigne higistamine ja peapööritus. Need sümptomid ei ole tavaliselt tõsised ning kaovad mõne päevaga, kuid kui teil esinevad häirivad sümptomid, küsige nõu oma arstilt.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

4. VÕIMALIKUD KÕRVALTOIMED

Nagu kõik ravimid, võib ka DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM põhjustada kõrvaltoimeid. Need on tavaliselt kerged kuni mõõdukad ning kaovad lühikese aja möödudes.

Kõige sagedamad kõrvaltoimed (võivad esineda rohkem kui 10-l patsiendil 100-st)

- iiveldus, unisus, peavalu, peapööritus ja suukuivus

Sagedased kõrvaltoimed (võivad esineda 1-10 patsiendil 100-st)

- väsimus, magamisraskused, ärevus, ärritatud olek ja ebanormaalsete unenägude nägemine
- värinad või tuimus, sealhulgas naha tuimus või kipitus
- kõhulahtisus, kõhukinnisus, halb enesetunne (oksendamine) kõrvetised, gaasid või kõhuvalu
- helin kõrvades (heli kuulmine kõrvas, kuigi välisheli puudub)
- hägune silmanägemine
- südame pekslemine rinnus, kuumahood, suurenenud higistamine või öine higistamine
- probleemid erektsiooni tekkimisega, seksuaalsoovi vähenemine
- (sügelev) lõõve

- lihasvalu, lihaste, jäikus, spasmid
- sagenenud haigutamine
- söögiisu puudumine, kaalulangus

Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed (võivad esineda 1-10 patsiendil 1000-st)

- kurgupõletik
- orienteerumishäired, unisus, motivatsiooni puudumine
- maitsetundlikkuse häired, tähelepanuhäire, jäikus, spasmid ja mittetahtlikud lihaste liigutused, lihaste tõmblemine, ebataoline kõnnak.
- halb une kvaliteet
- rahutute jalgade sündroom
- röhitsemine, seedimatus, maopõletik
- peapööritus, kõrvavalu
- põletik maksas, mis võib põhjustada valu alakõhus
- suurenenud pupillid (must silma keskosa), nägemishäireid
- kiired või ebaregulaarsed südamelöögid
- seksuaalprobleemid, sealhulgas muutused ejakulatsioonis või ebataoline orgasm
- ebataolised menstruaaltsüklid, sh vererohked ja pikenenud tsüklid
- allergilised reaktsioonid, suurenenud kalduvus muljumise tekkele, villid või naha tundlikkus valguse suhtes
- kõrge vererõhk, külmatunne sõrmedes ja/või varvastes, pearinglus (eriti järsul püstistõusmisel), külm higi, värisemine või minestamine
- suhkru sisalduse tõus veres
- sagedasem urineerimine, öine urineerimisvajadus, raskused urineerimisel, urineerimisvõimatus või uriinihoa nõrkus
- hammaste krigistamine, külma/kuuma tunne, janu, pitsitus kurgus, ninaveritsused
- kaalutõus

Harva esinevad kõrvaltoimed (võivad esineda 1-10 patsiendil 10000-st)

- kilpnäärme aktiivsuse vähenemine
- veetustumine
- maania (häire, mille sümptomiteks on liigne aktiivsus, mõtete sööst ja unevajaduse vähenemine)
- halb hingeõhk
- suurenenud surve silmas
- menopausaalsed sümptomid
- lõualihaste kokkutõmme
- kolesterooli sisalduse tõus veres, naatriumi madalad tasemed veres (sümptomiteks on halb enesetunne, nõrkustunne lihastes või segaduses olek)
- tõsine allergiline reaktsioon, mis põhjustab hingamisraskuseid, uimasust, nahalöövet
- krambid

Teised võimalikud kõrvaltoimed

- hallutsinatsioonid, suitsidaalsed mõtted ja vaenulik käitumine ja viha
- rahutus või võimatus istuda või paigal seista ja „Serotoniinsündroom” (harva esinev reaktsioon, mis võib tekitada eufoorilisi tundeid, uimasust, kohmakust, rahutust, purjusoleku tunnet, palavikku, higistamist või kangeid lihaseid)
- helepunase vere roojamine, vere oksendamise või süsimusta väljaheite roojamine
- uriini ebataoline lõhn
- antidiureetiline hormooni liignõrjustuse sündroom (SIADH).
- valu rinnus
- naha kollane värvus (kollatõbi), maksapuudulikkus, Stevensi-Johnson`i sündroom, äkiline naha või limaskestade paistetuse (angioödeem).

Kui ükskõik milline kõrvaltoimetest muutub tõsiseks või kui te märkate mõnda kõrvaltoimet, mida selles infolehes ei ole nimetatud, palun rääkige sellest oma arstile või apteekrile.

5. DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM'i SÄILITAMINE

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas!

Ärge kasutage DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM'i pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil.

DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM'i tuleb hoida originaalpakendis. Hoida temperatuuril kuni 30 °C

6. LISAINFO

Mida DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM sisaldab:

Toimeaine on duloksetiin.

Iga kapsel sisaldab 30 mg või 60 mg duloksetiini (vesinikkloriidina).

Abiained on:

Kapsli sisemus: Hüpromelloos, hüpromelloosi atsetaatsuktsinaat, sahharoos, suhkrugraanulid, talk, titaandioksiid (E171), trietüültsitraat.

(Sahharoosi kohta vt lõik 2 lõpust)

Kapsli kate: želatiin, naatriumlaürüülsulfaat, titaandioksiid (E171), indigokarmiin (E132), kollane raudoksiid (E172) (ainult 60 mg), farmatseutiline roheline toiduvärv (30 mg) või farmatseutiline valge toiduvärv (60 mg)

Farmatseutiline roheline toiduvärv: sünteetiline must raudoksiid (E172), sünteetiline kollane raudoksiid (E172), propüleenglükool, šellak.

Farmatseutiline valge toiduvärv: titaandioksiid (E171), propüleenglükool, šellak, povidoon.

Kuidas DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM välja näeb ja pakendi sisu

DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM on gastroresistentne kõvakapsel.

Iga DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM kapsel sisaldab toimeainet kuulikestena, mis kaitsevad maohappe toime eest.

DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM on saadaval 2 tugevusena: 30 mg ja 60 mg.

30 mg kapslitel on läbipaistmatu valge põhiosa, märgistusega `30 mg` ja läbipaistmatu sinine kate, märgistusega `9543`.

60 mg kapslitel on läbipaistmatu roheline põhiosa, märgistusega `60 mg` ja läbipaistmatu sinine kate, märgistusega `9542`.

DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM 30 mg on müügil 7, 28 ja 98 kapsliga pakenditena.

DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM 60 mg on müügil 28 ja 98 kapsliga pakenditena.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil

Müügiloa hoidja ja tootja

Müügiloa hoidja: Boehringer Ingelheim International GmbH, Binger Str. 173 D-55216 Ingelheim am Rhein, Saksamaa.

Tootja: Lilly S.A., Avda. De la Industria, 30, 28108 Alcobendas, Madrid, Hispaania.

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole.

België/Belgique/Belgien

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

Tél/Tel: +32 27 73 33 11

България

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

тел. + 359 2 491 41 40

Česká republika

Boehringer Ingelheim spol. s r.o.

Tel.: + 42 02 34 65 51 11

Danmark

Boehringer Ingelheim Danmark A/S

Tlf: +45 39 15 88 88

Deutschland

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG Tel:

+49 (0) 69 50 50 83 09

Eesti

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH

Tel: + 37 2 60 80 940

Ελλάδα

Boehringer Ingelheim Ellas A.E.

Τηλ: +30 2 10 89 06 300

España

Boehringer Ingelheim España S.A.

Tel: +34 93 404 58 00

France

Boehringer Ingelheim France S.A.S.

Tél: +33 3 26 50 45 33

Ireland

Boehringer Ingelheim Ireland Ltd.

Tel: +353 1 295 9620

Ísland

Vistor hf.

Tel: +354 535 7000

Italia

Boehringer Ingelheim Italia Sp.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

Infoleht on viimati kooskõlastatud

Täpne informatsioon selle ravimi kohta on kättesaadav Euroopa Ravimiameti (EMA) kodulehel <http://www.emea.europa.eu/>.

Luxembourg/Luxemburg

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

Tél/Tel: +32 2 773 33 11

Magyarország

Boehringer Ingelheim Pharma

Tel.: +36 1 224 7120

Malta

Boehringer Ingelheim Ltd.

Tel: +44 1344 424 600

Nederland

Boehringer Ingelheim b.v.

Tel: +31 30 6 02 59 14

Norge

Boehringer Ingelheim Norway KS

Tlf: +47 66 76 13 00

Österreich

Boehringer Ingelheim Austria GmbH Tel:

+43 1 80 105 0

Polska

Eli Lilly Polska Sp. z o.o.

Tel. + 48 22 4403300

Portugal

Boehringer Ingelheim, Lda

Tel: +351 21 313 53 00

România

Eli Lilly România S.R.L.

Tel: + 40 21 4023000

Slovenija

Boehringer Ingelheim Pharma

Tel.: +386 1 586 40 00

Slovenská republika

Boehringer Ingelheim Pharma

Tel.: +421 2 5341 8445

Suomi/Finland

Boehringer Ingelheim Finland Ky Puh/Tel:

+358 10 310 2800

Sverige

Boehringer Ingelheim AB

Tel: +46 8 721 21 00

United Kingdom

Boehringer Ingelheim Ltd.

Tel: +44 (0) 1256 315999