

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

1. A GYÓGYSZER MEGNEVEZÉSE

DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM 30 mg gyomornedv-ellenálló kemény kapszula

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

30 mg duloxetin (hidroklorid formájában) kapszulánként.

Segédanyagok: 8,6 mg szacharóz.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Gyomornedv-ellenálló kemény kapszula.

Átlátszatlan, fehér színű, '30 mg' jelöléssel, kupakja átlátszatlan, kék színű, '9543' jelöléssel ellátva.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Felnőttek diabéteszes perifériás neuropátiás fájdalmának kezelésére.

4.2 Adagolás és alkalmazás

Szájon át történő alkalmazásra.

Felnőttek

A kezdő és javasolt fenntartó adag 60 mg naponta egyszer, étkezés közben vagy étkezéstől függetlenül. A napi egyszeri 60 mg-nál nagyobb, de a napi 120 mg-ot meg nem haladó, egyenlően elosztott adagok biztonságosságát klinikai vizsgálatok során értékelték. A duloxetin plazmakoncentrációja nagymértékű egyéni eltéréseket mutat (lásd 5.2 pont). Ezért egyes, a 60 mg-os adagra nem kielégítően reagáló betegek számára előnyösebb lehet a nagyobb adagok alkalmazása.

A kezelésre adott választ 2 hónapos kezelés után kell értékelni. Azoknál a betegeknél, akiknél a kezdeti válasz nem kielégítő, ezt követően további javulás már nem valószínű.

A terápia hasznosságát rendszeresen (legalább három havonta) újra kell értékelni (lásd 5.1 pont).

Idős betegek

Idős betegeknél – kizárólag az életkor alapján – nem javasolt a dózis módosítása. Mindazonáltal, mint minden gyógyszerrel, idős betegek kezelése során elővigyázatossággal kell eljárni (lásd 5.2 pont).

Gyermekek és serdülők

Gyermekek és serdülők esetében nincs tapasztalat (lásd 4.4 pont).

Májkárosodás

Májkárosodáshoz vezető májbetegségben szenvedő betegeknek DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM adása nem javasolt (lásd 4.3 és 5.2 pont).

Veseelégtelenség

Enyhe vagy mérsékelt veseműködési zavar esetén (kreatinin clearance 30-80 ml/perc) az adag módosítása nem szükséges. Súlyos vesekárosodásban (kreatinin-clearance < 30 ml/perc) szenvedő betegeknek a DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM nem alkalmazható (lásd 4.3 pont).

A kezelés leállítása

Kerülendő a kezelés hirtelen leállítása. A DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM-kezelés leállításakor a megvonási tünetek kockázatának csökkentése érdekében a dózist legalább 1-2 hét alatt fokozatosan kell lecsökkenteni (lásd 4.4 és 4.8 pont). Amennyiben tűrhetetlen tünetek jelentkeznek az adag csökkentését vagy a kezelés leállítását követően, megfontolható az előzőleg alkalmazott dózis folytatása. Ezt követően a kezelőorvos csökkentheti az adagot, azonban fokozatosabb mértékben.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával, vagy bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

A DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM a nem szelektív, irreverzibilis monoamino-oxidáz inhibitorokkal (MAOI) kombinációban nem alkalmazható (lásd 4.5 pont).

Májkárosodáshoz vezető májbetegség (lásd 5.2 pont).

A DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM CYP1A2 gátlókkal, mint a fluvoxamin, ciprofloxacín vagy enoxacin együttesen nem alkalmazható, mert a kombináció magasabb duloxetin plazmakoncentrációt eredményez (lásd 4.5 pont).

Súlyos vesekárosodás (kreatinin-clearance < 30 ml/min) (lásd 4.4 pont).

A DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM-terápia elkezdése ellenjavallt nem jól beállított magas vérnyomásban, amely hipertenzív krízis lehetséges kockázatával járhat (lásd 4.4 és 4.8 pont).

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Mánia és görcsrohamok

A DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM csak elővigyázatossággal alkalmazható olyan betegeknek, akiknek az anamnézisében mania vagy bipoláris zavar diagnózisa és/vagy görcsrohamok szerepelnek.

Mydriasis

Mydriasis előfordulását észlelték duloxetin alkalmazása során, ezért azoknál a betegeknek, akiknek emelkedett a szemnyomása, vagy akiknél fennáll az akut szűk-zugú glaucoma veszélye, a DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM felírása során elővigyázatosságra van szükség.

Vérnyomás és pulzus

Néhány betegnél a duloxetin-kezeléshez a vérnyomás emelkedése és klinikailag jelentős hypertonia társult. Ez a duloxetin noradrenerg hatásának következménye lehet. Különösen előzetesen fennálló hypertonia esetén jelentettek duloxetin alkalmazásakor hipertenzív krízis eseteket. Ezért ismert hypertonia és/vagy egyéb szívbetegség esetén a vérnyomás megfelelő ellenőrzése javasolt, különösen a kezelés első hónapja alatt. A duloxetint elővigyázatosan kell alkalmazni azoknál a betegeknek, akiknek az állapotát ronthatja a szívfrekvencia növekedése vagy a vérnyomás emelkedése. Elővigyázatosság szükséges akkor is, ha a duloxetint olyan gyógyszerekkel együttesen alkalmazzák, melyek csökkentik a duloxetin lebomlását (lásd 4.5 pont). Megfontolandó az adag csökkentése vagy a kezelés fokozatos leállítása azoknál a betegeknek, akik duloxetin használata mellett tartósan emelkedett vérnyomást észlelnek (lásd 4.8 pont). A duloxetin-terápia elkezdése ellenjavallt nem jól beállított magas vérnyomásban (lásd 4.3 pont).

Vesekárosodás

Hemodializált, súlyos vesekárosodásban szenvedő (kreatinin clearance < 30 ml/perc) betegeknél a duloxetin plazmakoncentrációja megemelkedik. Súlyos vesekárosodásban szenvedő betegek esetén lásd a 4.3 pontot. Enyhe vagy mérsékelten súlyos veseműködési zavarban szenvedő betegekre vonatkozó információkat lásd a 4.2 pontban.

Együttes alkalmazás antidepresszánsokkal

DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM és antidepresszánsok együttes alkalmazásakor óvatossággal kell eljárni. Kombinációja különösen szelektív reverzibilis MAO inhibitorokkal nem javasolt.

Orbáncfű

DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM-et és orbáncfűvet (*Hypericum perforatum*) tartalmazó gyógynövénykészítmények egyidejű alkalmazásakor gyakrabban fordulhatnak elő nemkívánatos hatások.

Depresszió, szuicid gondolatok és viselkedés

Bár a DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM javallatai között nem szerepel a depresszió kezelése, a duloxetin antidepresszáns gyógyszerek hatóanyaga is. Depresszió esetén fokozott az öngyilkossági gondolatok, az önkárosító magatartás és az öngyilkosság (öngyilkossággal kapcsolatos események) megjelenésének veszélye. A kockázat mindaddig fennáll, amíg jelentős remisszió nem következik be. Mivel előfordulhat, hogy a kezelés első néhány hete alatt, vagy még később sem történik javulás, a betegeket állapotuk javulásáig szoros ellenőrzés alatt kell tartani. Általános klinikai tapasztalat, hogy az öngyilkosság veszélye a gyógyulás korai szakaszában fokozódhat. Azok a betegek, akiknek kórelőzményében öngyilkossággal kapcsolatos események szerepelnek, vagy akiket jelentős mértékben foglalkoztatnak öngyilkossági gondolatok a terápia megkezdése előtt, az öngyilkossági gondolatok és kísérletek fokozott kockázatának vannak kitéve, ezért a kezelés alatt gondos megfigyelést igényelnek. A pszichiátriai betegségben szenvedő felnőttek bevonásával végzett, antidepresszánsokat vizsgáló, placebo-kontrollos klinikai vizsgálatok metaanalízise kimutatta, hogy a 25 évnél fiatalabb betegekben az öngyilkos magatartás kockázata az antidepresszánt szedőkben fokozottabb, mint a placebót szedőkben.

Duloxetin-terápia során is, illetve röviddel a kezelés abbahagyása után szuicid gondolatokkal és szuicid viselkedéssel járó eseteket jelentettek (lásd 4.8 pont). A kezelőorvos figyelmeztesse a beteget, hogy jelentse, ha bármikor nyomasztó gondolatai vagy érzései vagy depresszív tünetei vannak. Ha a DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM kezelés ideje alatt agitáció vagy depresszív tünetek alakulnak ki, szakorvoshoz kell fordulni, mivel a depresszió súlyos állapotnak minősül. Amennyiben antidepresszáns gyógyszeres kezelés indítása mellett döntenek, a DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM fokozatos leépítése javasolt (lásd 4.2 pont).

Alkalmazás gyermekkorban és serdülőkorban, 18 év alatt

Gyermekpopulációkban nem végeztek duloxetinnel klinikai vizsgálatokat. DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM adása nem javasolt gyermekek és 18 év alatti serdülők kezelésére. A klinikai vizsgálatok során antidepresszánssal kezelt gyermekeknél és serdülőknél gyakrabban figyeltek meg szuicid viselkedést (öngyilkossági kísérlet és szuicid gondolatok) és ellenséges magatartást (főként agresszivitás, ellenkezés és indulatosság), mint a placebo-csoportban. Amennyiben a klinikai szükségesség alapján mégis az antidepresszáns-kezelés mellett döntenek, szorosan ellenőrizni kell a beteget a szuicid tünetek megjelenését illetően. Ezenfelül gyermekekben és serdülőknél hiányoznak a hosszú távú biztonságossági adatok a növekedést, az érést, valamint a gondolkodás- és viselkedésbeli fejlődést illetően.

Vérzés

SSRI-k (selective serotonin reuptake inhibitors, szelektív szerotonin reuptake gátlók) és SNRI-k (selective serotonin/norepinephrine reuptake inhibitors, szelektív szerotonin/noradrenalin reuptake gátlók) alkalmazásával kapcsolatosan vérzési rendellenességeket, például ecchymosis, purpura és gastrointestinalis vérzés előfordulását jelentették. Elővigyázatosan kell eljárni azoknál a betegeknél, akik antikoaguláns és/vagy más olyan gyógyszert szednek, amelyek tudottan befolyásolják a thrombocyták működését, valamint azoknál, akiknek ismert vérzéshajlama van.

Hyponatraemia

A DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM alkalmazásakor ritkán jelentettek hyponatraemiát, elsősorban idős korban. Hyponatraemia fokozott kockázata esetén, úgy mint időseknél, cirrhotikus vagy dehidrált betegeknél vagy diuretikum kezelés esetén, elővigyázatosság szükséges.

Hyponatraemia a túlzott antidiuretikus hormon szekréciós szindróma (syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion – SIADH) következtében is kialakulhat.

A kezelés leállítása

A kezelés leállításakor gyakoriak az elvonási tünetek, különösen akkor, ha a leállítás hirtelen történik (lásd 4.8 pont). A klinikai vizsgálatok során a kezelés hirtelen leállításakor észlelt nemkívánatos események a DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM-mel kezelt betegek kb. 45%-ánál és a placebóval kezelt 23%-ánál fordultak elő.

Az SSRI és SRNI készítményeknél tapasztalt elvonási tünetek kockázata több tényezőtől függhet, ide tartozik a kezelés időtartama, a terápiás dózis és a dózis csökkentésének üteme. A leggyakrabban jelentett mellékhatások a 4.8 pontban találhatók. A tünetek általában enyhék vagy közepes fokúak, mindazonáltal néhány esetben súlyosak lehetnek. Többnyire a kezelés elhagyását követő első néhány napon jelentkeznek, azonban nagyon ritkán jeleztek ilyen tüneteket olyan betegeknél is, akik figyelmetlenségből hagytak ki egy adagot. A tünetek általában önmaguktól, többnyire 2 héten belül megszűnnek, bár néhány esetben hosszabb ideig (2-3 hónapig vagy tovább) is fennállhatnak. Ezért tanácsos a duloxetin adagolást legalább 2 hét alatt fokozatosan, a beteg igénye szerint csökkenteni (lásd 4.2 pont).

Akathisia/pszichomotoros nyugtalanság

Duloxetin használatához akathisia kialakulása társult, melyet szubjektíve kellemetlen vagy lehangoló nyugtalanság és mozgáskényszer jellemez, a beteg képtelen nyugodtan ülni vagy állni. Ez leginkább a kezelés első néhány hete alatt fordulhat elő. Ezen tünetek kialakulása esetén az adagolás emelése ártalmas lehet.

Duloxetint tartalmazó gyógyszerek

Néhány indikációban (diabéteszes neuropátiás fájdalom kezelése, major depresszív epizódok, valamint stressz-vizeletinkontinencia) a duloxetin különböző kereskedelmi neveken van forgalomban. Kerülni kell egynél több ilyen készítmény alkalmazását.

Hepatitis/Emelkedett májenzim-aktivitás

Duloxetin alkalmazásakor jelentettek májkárosodást, beleértve a májenzim-aktivitás nagyfokú emelkedését (több mint a normál érték felső határának tízszerese), hepatitist és sárgaságot (lásd 4.8 pont). A legtöbb eset a kezelés első hónapja alatt történt. A májkárosodás túlnyomórészt hepatocellularis típusú volt. Egyéb olyan gyógyszerek szedése esetén, mely májkárosodást okozhatnak, a duloxetin alkalmazásakor elővigyázatosság szükséges.

Szacharóz

A DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM gyomornedv-ellenálló kapszula szacharózt tartalmaz. Ritkán előforduló, örökletes fruktóz intoleranciában, glükóz-galaktóz malabszorpcióban vagy szacharáz-izomaltáz hiányban a készítmény nem szedhető.

4.5 Gyógyszerkölcsönhatások és egyéb interakciók

Központi idegrendszerre ható gyógyszerek: a duloxetin és egyéb központi idegrendszerre ható gyógyszerek kombinációjának kockázatát nem vizsgálták módszeresen, kivéve azokat az eseteket, amelyeket ez a pont tartalmaz. Ezért elővigyázatosság javasolt, ha a DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM-et egyéb központi idegrendszerre ható gyógyszerekkel vagy hatóanyagokkal kombinációban alkalmazzák, beleértve az alkoholt és szedatív hatású gyógyszereket (pl. benzodiazepineket, morfin hatású szereket, antipszichotikumokat, fenobarbitált, szedatív hatású antihisztaminokat).

Monoamino-oxidáz inhibitorok (MAOI): a szerotonin szindróma veszélye miatt a DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM a nem szelektív, irreverzibilis monoamino-oxidáz inhibitorokkal (MAOI-k) kombinációban, illetve a MAOI-kkal történő kezelés abbahagyását követő 14 napon belül nem alkalmazható. A duloxetin felezési ideje alapján legalább 5 napnak kell eltelnie a DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM-kezelés abbahagyását követően, mielőtt a MAOI kezelést elindítanák (lásd 4.3 pont).

Szelektív, reverzibilis MAOI-k, mint a moklobemid esetében a szerotonin szindróma kockázata kisebb. Mindazonáltal a DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM egyidejű alkalmazása szelektív, reverzibilis MAOI-kkal nem javasolt (lásd 4.4 pont).

Szerotonin szindróma: ritka esetekben szerotonin szindrómát jelentettek olyan SSRI-t (pl. paroxetint, fluoxetint) szedő betegeknél, akik egyidejűleg szerotonerg gyógyszert is kaptak. Elővigyázatosságra van szükség, ha a DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM-et együtt adják szerotonerg antidepresszánsokkal, pl. SSRI-kkel, triciklikus antidepresszánsokkal, pl. klomipraminnal vagy amitriptilinnel, orbáncfűvel (*Hypericum perforatum*), venlafaxinnal, vagy triptánokkal, tramadollal, petidinnel és triptofánnal.

Duloxetin hatása egyéb gyógyszerekre

CYP1A2 által metabolizált gyógyszerek: A CYP1A2 szubsztrátjának a teofillinnek a farmakokinetikáját a duloxetin egyidejű adása (naponta kétszer 60 mg) nem változtatta meg szignifikáns módon.

CYP2D6 által metabolizált gyógyszerek: A duloxetin közepes mértékben gátolja a CYP2D6-t. Napi kétszer 60 mg duloxetin és dezipramin (mely CYP2D6-szubsztrát) egyszeri adagjának együttes alkalmazásakor a dezipramin AUC-értéke háromszorosára nőtt. A duloxetin együttadása (40 mg naponta kétszer) 71%-kal növeli a tolterodin (2 mg naponta kétszer) egyensúlyi AUC-jét, de nem befolyásolja az aktív 5-hidroxi metabolit farmakokinetikáját, és dózismódosítás nem javasolt. Elővigyázatosságra van szükség a főként CYP2D6 által metabolizálódó gyógyszereknek (risperidon, triciklikus antidepresszánsok, mint a nortriptilin, amitriptilin és imipramin) a duloxetinnel történő együttadásakor, különösen akkor, ha szűk a terápiás tartományuk (mint a flekainid, propafenon és metoprolol).

Orális fogamzásgátlók és egyéb szteroidok: *in vitro* vizsgálatok eredményei szerint a duloxetin nem indukálja a CYP3A katalitikus aktivitását. Specifikus *in vivo* gyógyszerinterakciós vizsgálatokat nem végeztek.

Véralvadásgátlók és trombocita-aggregáció gátlók: Duloxetin és orális véralvadásgátlók vagy trombocita-aggregáció gátlók kombinációjakor a vérzés esetlegesen emelkedett kockázata miatt (mely farmakodinámiai interakciónak tulajdonítható) elővigyázatosságra van szükség. Ezenfelül beszámoltak az INR-értékek növekedéséről, amikor a duloxetint warfarinnal kezelt betegnél alkalmazták egyidejűleg. Mindazonáltal egészséges önkénteseknél a duloxetin és warfarin egy klinikai farmakológiai vizsgálat részeként történő egyidejű alkalmazása során dinamikus egyensúlyi állapotban nem eredményezett a kiindulási értékehez viszonyított klinikailag jelentős változást az INR-értékben, illetve az R- vagy S-warfarin farmakokinetikájában.

Egyéb gyógyszerek hatása a duloxetinre

Antacidák és H₂ antagonisták: a duloxetin alumínium- és magnéziumtartalmú antacidákkal, vagy famotidinnel történő együttadása nem befolyásolta jelentősen a duloxetin 40 mg-os orális dózisa után a felszívódás sebességét vagy mértékét.

CYP1A2 inhibitorai: mivel a CYP1A2 szerepet játszik a duloxetin metabolizmusában, a DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM erős CYP1A2 inhibitorokkal történő együttadása valószínűleg magasabb duloxetin koncentrációkat eredményez. Az erős CYP1A2 inhibitor fluvoxamin (100 mg naponta egyszer) megközelítőleg 77%-kal csökkentette a duloxetin látszólagos plazmaclearance-ét és hatszorosára növelte az AUC_{0-t}-t. Ezért a DULOXETINE BOEHRINGER

INGELHEIM-et nem szabad együttesen alkalmazni erős CYP1A2 inhibitorokkal, mint a fluvoxamin (lásd 4.3 pont).

CYP1A2 induktorok: A populációs farmakokinetikai vizsgálatok azt mutatták, hogy a dohányzók duloxetin plazmakoncentrációi majdnem 50%-kal alacsonyabbak, mint a nemdohányzóké.

4.6 Terhesség és szoptatás

Terhesség

A duloxetin terhes nőkben történő alkalmazására vonatkozóan nincs adat. Az állatkísérletek reprodukív toxicitást mutattak ki a duloxetin maximális klinikai expozíciónál alacsonyabb szisztémás expozíciós szintjeinek (AUC) esetében (lásd 5.3 pont). Emberben a potenciális veszély nem ismert. Mint más szerotonerg gyógyszerek esetében is, az újszülöttnél előfordulhatnak gyógyszer elvonási tünetek, ha az anya nem sokkal a szülés előtt szedett duloxetint. DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM terhesség alatt csak akkor alkalmazható, ha az ebből származó lehetséges előny nagyobb mint a magzatra gyakorolt esetleges kockázat. Nőknek javasolni kell, hogy értesítsék kezelőorvosukat, ha a kezelés ideje alatt teherbe esnek vagy ezt tervezik.

Szoptatás

Hat olyan, laktáló betegen végzett vizsgálat alapján, akik nem szoptatták gyermeküket, a duloxetin igen kis mértékben kiválasztódik az anyatejbe. A csecsemők becsült napi adagja az anyai dózis megközelítőleg 0,14%-a (lásd 5.2 pont). Mivel a duloxetin biztonságossága csecsemőkben nem ismeretes, a DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM szedése szoptatás alatt nem javasolt.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A készítménynek a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességeket befolyásoló hatásait nem vizsgálták. A DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM szedációt és szédülést okozhat. A betegeket tájékoztatni kell, hogy amennyiben szedációt vagy szédülést tapasztalnak, kerüljék az esetlegesen veszélyes munkákat, mint a gépjárművezetés vagy gépek kezelése.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

Az 1. táblázat a spontán jelentett és a placebo-kontrollos klinikai vizsgálatok során észlelt mellékhatásokat tartalmazza. A vizsgálatokba 6828 beteget vontak be összesen, 4199 beteg részesült duloxetin-kezelésben és 2629 beteg kapott placebót.

A DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM-mel kezelt diabéteszes neuropátiás fájdalomban szenvedő betegeknél a leggyakoribb mellékhatás a hányinger, fejfájás, szájszárazság, aluszékonyság és szédülés volt.

1. táblázat: Mellékhatások

Becsült gyakoriság: Nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$), ritka ($\geq 1/10\,000 - < 1/1000$), nagyon ritka ($< 1/10\,000$), nem ismert (a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg)

Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

Nagyon gyakori	Gyakori	Nem gyakori	Ritka	Nagyon ritka	Gyakoriság nem ismeretes
<i>Laboratóriumi vizsgálatok eredményei</i>					
	Fogyás	Hízás Kreatinin-foszfokináz emelkedése	Koleszterin-szint emelkedése		

Nagyon gyakori	Gyakori	Nem gyakori	Ritka	Nagyon ritka	Gyakoriság nem ismeretes
<i>Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek</i>					
	Palpitatio	Tachycardia Supra-ventricularis arrhythmia, főként pitvarfibrilláció			
<i>Idegrendszeri betegségek és tünetek</i>					
Fejfájás (14,3%) Aluszékony-ság (10,7%) Szédülés (10,2%)	Tremor Paraesthesia	Myoclonus Idegesség Figyelemzavar Letargia Ízérszavar Dyskinesia Nyugtalan láb szindróma Rossz minőségű alvás	Görcsroham ¹		Szerotonin szindróma Extra-piramidális tünetek Akathisia Pszichomotoros nyugtalanság
<i>Szembetegségek és szemészeti tünetek</i>					
	Homályos látás	Mydriasis Látászavar	Glaucoma		
<i>A fül és az egyensúly-érzékelő szerv betegségei és tünetei</i>					
	Tinnitus ¹	Forgó jellegű szédülés Fülfájás			
<i>Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek</i>					
	Ásítózás	Torokszorító érzés Orrvérzés			
<i>Emésztőrendszeri betegségek és tünetek</i>					
Hányinger (24,3%) Szájszárazság (12,8%)	Székrekedés Hasmenés Hányás Dyspepsia Flatulencia	Gastroenteritis Eructatio Gastritis	Stomatitis Halitosis Haematochezia		Gastro-intestinalis vérzés
<i>Vese- és húgyúti betegségek és tünetek</i>					
		Vizeletretenció Akadozó vizelet Dysuria Nocturia Polyuria Gyengébb vizelet-sugár	Szokatlan szagú vizelet		
<i>A bőr és a bőralatti szövet betegségei és tünetei</i>					
	Fokozott verejtékezés Kiütés	Éjszakai verejtékezés Urticaria Contact dermatitis Hideg verejtékezés Fotoszenzitivitási reakciók Fokozott hajlam a véraláfutásra			Angio-neurotikus oedema Stevens-Johnson szindróma

Nagyon gyakori	Gyakori	Nem gyakori	Ritka	Nagyon ritka	Gyakoriság nem ismeretes
<i>A csont-izomrendszer és a kötőszövet betegségei és tünetei</i>					
	Mozgásszervi fájdalmak Izommerevség Izomgörcs	Izomrángás	Trismus		
<i>Endokrin betegségek és tünetek</i>					
			Hypothyreosis		
<i>Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek</i>					
	Étvágycsökkenés	Hyperglykaemia (különösen diabéteszes betegeknél számoltak be róla)	Dehidráció Hyponatraemia		SIADH
<i>Fertőző betegségek és parazitafertőzések</i>					
		Laryngitis			
<i>Érbetegségek és tünetek</i>					
	Kipirulás	Vérnyomás emelkedés Hűvös végtagok Orthostaticus hypotonia ² Ájulás ²			Magas vérnyomás Hypertensív krízis
<i>Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók</i>					
	Kimerültség Hasi fájdalom	Szokatlan érzés Hidegérzet Szomjúság Hidegrázás Rossz közérzet Melegérzet Járászavar			Mellkasi fájdalom
<i>Immunrendszeri betegségek és tünetek</i>					
			Túlérzékenység Anafilaxiás reakció		
<i>Máj- és epebetegségek illetve tünetek</i>					
		Emelkedett májenzim-aktivitás (ALT, AST, alkalikus foszfátáz) Hepatitis ³ Akut májkárosodás			Sárgaság Májelégtelenség
<i>A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek</i>					
	Erectilis dysfunctio	Ejakulációs zavar Késleltetett ejakuláció Szexuális zavar Nőgyógyászati vérzés	Menopauza tünetei		

Nagyon gyakori	Gyakori	Nem gyakori	Ritka	Nagyon ritka	Gyakoriság nem ismeretes
<i>Pszichiátriai kórképek</i>					
	Insomnia Izgatottság Libido csökkenése Szorongás Szokásostól eltérő orgazmus Szokatlan álmok	Alvászavar Fogcsikorgatás Dezorientáció Apátia	Mánia Hallucinációk Agresszió és düh ⁴		Szuicid gondolat ⁵ Szuicid viselkedés ⁵

¹ A kezelés abbahagyása után jelentettek görcsrohamot és fülzúgást is.

² Jelentettek orthostaticus hypotoniát és ájulást, különösen a kezelés kezdetén

³ Lásd 4.4 pont

⁴ Jelentettek agressziót és dühöt, különösen a kezelés kezdetén vagy a kezelés abbahagyása után.

⁵ Öngyilkossági gondolatról és öngyilkos magatartásról szóló eseteket jelentettek a duloxetine-terápia alatt, vagy a kezelés megszakítását követő korai időszakban (lásd 4.4 pont)

A duloxetine-kezelés leállítása gyakran vezet elvonási tünetekhez, különösen akkor, ha az hirtelen történik. Leggyakrabban szédülést, szenzoros zavarokat (beleértve a paraesthesiát), alvászavart (beleértve az álmatlanságot és élénk álmokat), nyugtalanságot vagy szorongást, hányingert és/vagy hányást, tremort, fejfájást, ingerlékenységet, hasmenést, fokozott verejtékezést és forgó jellegű szédülést jelentettek.

Az SSRI és SRNI készítményeknél látott tünetek általában enyhék vagy közepesen súlyosak, és önmaguktól megszűnnek, mindazonáltal néhány esetben lehetnek súlyosak és/vagy hosszabb ideig fennállhatnak. Amennyiben a duloxetine-kezelés a továbbiakban nem szükséges, javasolt a duloxetine adagolást fokozatosan csökkenteni (lásd 4.2 és 4.4 pont).

Diabéteszes neuropátiás fájdalomban szenvedő betegek duloxetine-kezelésével kapcsolatban végzett három klinikai vizsgálat 12 hetes akut fázisában a duloxetinnel kezelt betegekben kismértékű, de statisztikailag szignifikáns éhomi vércukorszint-növekedést észleltek. A HbA1c-érték stabil volt mind a duloxetinnel kezelt, mind a placebo-csoportban. Ezen vizsgálatok kiterjesztési fázisában, melyek 52 hétig tartottak, a HbA1c-érték mind a duloxetine-, mind a hagyományos kezelésű csoportban nőtt, azonban az átlagos emelkedés 0,3%-kal nagyobb volt a duloxetinnel kezelt csoportjában. Az éhomi vércukorszint és az összkoleszterinszint is emelkedett kissé a duloxetinnel kezelt betegekben, míg a hagyományos kezelésű csoportban ezek a laboratóriumi értékek kissé csökkentek.

Diabéteszes neuropátiás fájdalom esetén akár 13 hétig tartó klinikai vizsgálatokban 528 duloxetinnel és 205 placebóval kezelt betegnél készítették EKG-t. A duloxetinnel kezelt betegekben észlelt, szívfrekvencia alapján korrigált QT-intervallum nem különbözött a placebóval kezelt betegektől. A duloxetinnel és placebóval kezelt betegek között nem észleltek klinikailag jelentős különbségeket a QT-, PR-, QRS- vagy QTcB-értékekben.

4.9 Túlادagolás

Duloxetine túlادagolással kapcsolatosan emberben kevés klinikai tapasztalat áll rendelkezésre. Jelentettek túlادagolásokat 5400 mg-os duloxetine adagokkal, önmagában vagy más gyógyszerekkel kombinációban. Előfordult néhány halálos kimenetel, elsősorban kombinált túlادagolás eseteiben, azonban előfordult önmagában szedett duloxetinnel is, megközelítőleg 1000 mg adag esetében. A túlادagolás jelei és tünetei közé tartozott (monoterápiában vagy más gyógyszerekkel kombinálva adott duloxetine esetén) az aluszékonyság, a kóma, a szerotonin szindróma, görcsrohamok, hányás és tachycardia..

A duloxetinnek nincs ismert specifikus antidotuma, azonban ha szerotonin szindróma alakul ki, megfontolható a specifikus kezelés (mint a ciproheptadin és/vagy a testhőmérséklet szabályozása). Szabad légutakat kell biztosítani. Javasolt az EKG és az alapvető életfunkciók monitorozása, valamint a megfelelő tüneti és szupportív kezelés. Gyomormosás végezhető, ha erre a bevétel után rövid idővel mód van, vagy azoknál a betegeknél, akiknek tünetei vannak. A felszívódás korlátozásában az aktív szén hasznos lehet. A duloxetin megoszlási térfogata nagy, és a forszírozott diurézis, a hemoperfúzió vagy a csereperfúzió valószínűleg nem hatásosak.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Egyéb antidepresszánsok. ATC kód: N06AX21

A duloxetin egy kombinált szerotonin (5-HT) és noradrenalin (NA) reuptake gátló. Gyengén gátolja a dopamin visszavételt, és nincs szignifikáns affinitása a hisztaminerg, dopaminerg, kolinerg és adrenerg receptorokhoz. A duloxetin dózisfüggő módon növeli a szerotonin és noradrenalin extracelluláris szintjeit az állatok különböző agyi területeiben.

A duloxetin normalizálta a fájdalomküszöböt a neuropátiás és gyulladásos fájdalom számos preklinikai modelljében, és gyengítette a fájdalomhoz társuló viselkedést a krónikusan fennálló fájdalom egy modelljében. A duloxetin fájdalomcsökkentő hatását a központi idegrendszeri leszálló, fájdalom-gátló pályák serkentésének tulajdonítják.

A duloxetin hatásosságát a diabéteszes neuropátiás fájdalom kezelésére 2 randomizált, 12-hetes, kettős-vak, placebo-kontrollos, fix dózisú vizsgálatban állapították meg olyan felnőtteknél (22-88 év), akikben a diabéteszes neuropátiás fájdalom legalább 6 hónapja állt fent. A major depressziós zavar diagnosztikus kritériumainak megfelelő betegeket kizárták ezekből a vizsgálatokból. Az elsődleges eredményességi mutató a 24-órás átlagos fájdalom hetenkénti átlaga volt, amelyet a betegek naponta feljegyeztek egy 11 pontos Likert-skála alapján.

Mindkét vizsgálatban a duloxetin 60 mg-os naponta egyszeri és 60 mg-os naponta kétszeri adagja szignifikáns mértékben csökkentette a fájdalmat a placebohoz képest. Néhány betegnél a hatás a kezelés első hetében megjelent. A két aktív kezelési csoport átlagos javulása közötti különbség nem volt szignifikáns. A duloxetinnel kezelt betegek mintegy 65%-a számolt be a fájdalom legalább 30%-os csökkenéséről, szemben a placebóval kezelték 40%-ával. A fájdalom legalább 50%-os csökkenésére vonatkozó értékek az előbbi sorrendben rendre 50% és 26% voltak. A klinikai válasz (a fájdalom 50%-os vagy annál nagyobb javulása) arányát aszerint értékelték, hogy a betegek tapasztaltak-e álmoságot a kezelés során, vagy sem. Az álmoságot nem észlelő betegek körében a klinikai válasz a duloxetinnel kezelt betegek 47%-ánál jelent meg, a placebóval kezeltnek pedig 27%-ánál jelent meg. A klinikai válasz gyakorisága az álmoságot észlelő betegek körében 60% volt a duloxetinnel kezelték esetén, és 30% a placebóval kezeltéknél. Azoknál a betegeknél, akiknél a 60-napos kezelés nem eredményezett 30%-os fájdalomcsökkenést, valószínűtlen volt, hogy a további kezelés során elérkezt a szintet.

Egy nyílt, hosszútávú, nem-kontrollos vizsgálat során azoknál a betegeknél, akik reagáltak napi egyszeri 60 mg DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM-mel végzett 8 hetes akut kezelésre, a fájdalom csökkenése (melyet a Brief Pain Inventory (BPI) 24-órás átlagos fájdalom adatának változásával mértek) fennmaradt további 6 hónapra.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

A duloxetinnek csak az egyik enantiomerjét alkalmazzák. A duloxetin nagy mértékben metabolizálódik oxidatív enzimek (CYP1A2 és a polimorf CYP2D6) révén, amit konjugáció követ. A duloxetin farmakokinetikája nagy egyéni különbségeket mutat (általában 50-60%), részben a nem, a kor, a dohányzás és a CYP2D6 metabolizációs státusz következtében.

A duloxetin orális adást követően jól felszívódik, a C_{max} a bevételt követően 6 órával alakul ki. A duloxetin abszolút orális biohasznosulása 32-80% (átlag 50%). Az étkezés 6 órától 10 órára nyújtja a csúskoncentráció kialakulását és kis mértékben (körülbelül 11%) csökkenti a felszívódás mértékét. Ezeknek a változásoknak nincs klinikai jelentősége. A duloxetin körülbelül 96%-ban kötődik emberi plazmafehérjékhez. A duloxetin kötődik mind az albuminhoz, mind az alfa-1 savas glikoproteinhez. A fehérjekötődést a vese- vagy májkárosodás nem befolyásolja.

A duloxetin nagy mértékben metabolizálódik, és a metabolitok főleg a vizeletben választódnak ki. A P4502D6 és az 1A2 is katalizálja a két fő metabolit, a 4-hidroxiduloxetin glükuronid-konjugátuma, és az 5-hidroxi,6-metoxiduloxetin szulfát-konjugátuma kialakulását. *In vitro* vizsgálatok alapján a duloxetin keringő metabolitjai farmakológiailag inaktívak. A duloxetin farmakokinetikáját nem vizsgálták olyan betegekben, akik CYP2D6 szempontjából gyenge metabolizálók. Néhány adat arra utal, hogy a duloxetin plazmaszintjei magasabbak ezekben a betegekben.

A duloxetin eliminációs felezési ideje orális alkalmazást követően 8 és 17 óra között van (átlagosan 12 óra). Intravénás adás után a duloxetin plazma clearance-e 22-46 l/óra (átlagosan 36 l/óra). Orális adást követően a duloxetin látszólagos plazma clearance-e 33-261 l/óra (átlagosan 101 l/óra).

Speciális populációk:

Nem: a férfiak és nők között találtak farmakokinetikai különbségeket (nőknél a látszólagos plazma-clearance kb. 50%-kal alacsonyabb). A clearance átfedése alapján ezek a nemhez kötött farmakokinetikai eltérések nöbetegek esetén nem indokolják alacsonyabb adagok adását.

Életkor: az idősebb (≥ 65 év) és fiatalabb nők között találtak farmakokinetikai különbségeket (az időseknél az AUC kb. 25%-kal nő, és a felezési idő kb. 25%-kal hosszabb), azonban ezeknek az eltéréseknek a nagysága nem elégséges ahhoz, hogy dózismódosításra legyen szükség. Általános javaslatként idősök kezelésekor elővigyázatosság szükséges (lásd 4.2 és 4.4 pont).

Vese-károsodás: a dialízis kezelésben részesülő, végstádiumú veseelégtelenségben szenvedő betegeknek a duloxetin C_{max} értéke és AUC értéke kétszeresei az egészségeseknél mért értékeknek. Enyhe vagy mérsékelt vese-károsodásban korlátozottan állnak rendelkezésre a duloxetin farmakokinetikai adatai.

Máj-károsodás: a mérsékelt súlyos májbetegség (Child-Pugh B osztály) befolyásolja a duloxetin farmakokinetikáját. Egészséges egyénekkel összehasonlítva a duloxetin látszólagos plazma clearance-e 79%-kal volt kisebb, a látszólagos felezési idő 2,3-szor volt hosszabb, és az AUC 3,7-szer volt nagyobb a mérsékelt súlyos májbetegségben szenvedő betegeknek. Enyhe vagy súlyos májelégtelenségben nem vizsgálták a duloxetin és metabolitjainak farmakokinetikáját.

Szoptató anyák: 6 szoptató nőnél (legalább 12 héttel a szülést követően) vizsgálták a duloxetin eloszlását. A duloxetin megtalálható az anyatejben és steady-state koncentrációi a vérben mért értékeknek megközelítőleg egynegyede. Az anyatejben lévő duloxetin mennyisége kb. 7 $\mu\text{g}/\text{nap}$, napi kétszer 40 mg adagolás mellett. A szoptatás nem befolyásolta a duloxetin farmakokinetikáját.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A duloxetin a standard vizsgálatok során nem volt genotoxikus és patkányoknál nem volt carcinogén. A patkányokban végzett carcinogenitási vizsgálatban, a májban többmagvú sejteket észleltek egyéb histopathológiai elváltozások nélkül. Az ezt létrehozó mechanizmus és ennek klinikai jelentősége nem ismeretes. A 2 évig duloxetint kapó nőstény egerekben csak nagy adagok esetén (144 mg/kg/nap) nőtt a hepatocelluláris adenoma és carcinoma gyakorisága, de ezt a hepatikus mikroszomális enzimindukció következményének tartották. A rágsálókon szerzett adatok humán jelentősége nem ismert. A pázás előtt és után, valamint a korai vemhesség ideje alatt duloxetint (45 mg/kg/nap) kapó nőstény patkányoknál legfeljebb a maximális klinikai expozíciónak megfelelő (AUC) szisztémás expozíciós szint mellett csökkent az anyai táplálék felhasználás és a testsúly, az ösztörsz ciklus megszakadása volt észlelhető, csökkent az élve születés aránya és az utódok túlélése, valamint az utódok növekedési retardációját tapasztalták. Egy nyulakban végzett embriotoxicitási vizsgálatban a

maximális klinikai expozíció (AUC) alatti szisztémás expozíció szint mellett cardiovascularis és csont malformációk magasabb incidenciáját észlelték. Egy másik, a duloxetin előbbtől különböző sóját magasabb adagban alkalmazó vizsgálatban nem észleltek malformációt. A patkányokban végzett prenatális/postnatális toxicitási vizsgálatok során a duloxetin adverz viselkedési hatásokat idézett elő az utódokban a maximális klinikai expozíció (AUC) alatti adagok esetében.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Kapszula tartalma:

Hipromellóz
Hipromellóz-acetát-szukcinát
Szacharóz
Cukor szemcsék
Talkum
Titán-dioxid (E171)
Trietil-citrát

Kapszulahéj:

30 mg:
Zselatin
Nátrium-lauril-szulfát
Titán-dioxid (E171)
Indigokármin (E132)
Ehető zöld jelölőfesték

Ehető zöld jelölőfesték:
Szintetikus fekete vas-oxid (E172)
Szintetikus sárga vas-oxid (E172)
Propilénglikol
Sellak

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

3 év.

6.4 Különleges tárolási előírások

Az eredeti csomagolásban, nedvességtől védve, legfeljebb 30 °C-on tárolandó.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Alumínium fóliával lezárt, polivinilklorid (PVC), polietilén (PE) és poliklórtrifluoroetilén (PCTFE) buborékfólia.

DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM 30 mg: 7, 28 és 98 kapszula.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

Nincsenek különleges előírások.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA

EU/1/08/471/003-005

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

2008. október 8.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

1. A GYÓGYSZER MEGNEVEZÉSE

DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM 60 mg gyomornedv-ellenálló kemény kapszula

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

60 mg duloxetin (hidroklorid formájában) kapszulánként.

Segédanyagok: 17,2 mg szacharóz.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Gyomornedv-ellenálló kemény kapszula.

Átlátszatlan, zöld színű, '60 mg' jelöléssel, kupakja átlátszatlan, kék színű, '9542' jelöléssel ellátva.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Felnőttek diabéteszes perifériás neuropátiás fájdalmának kezelésére.

4.2 Adagolás és alkalmazás

Szájon át történő alkalmazásra.

Felnőttek

A kezdő és javasolt fenntartó adag 60 mg naponta egyszer, étkezés közben vagy étkezéstől függetlenül. A napi egyszeri 60 mg-nál nagyobb, de a napi 120 mg-ot meg nem haladó, egyenlően elosztott adagok biztonságosságát klinikai vizsgálatok során értékelték. A duloxetin plazmakoncentrációja nagymértékű egyéni eltéréseket mutat (lásd 5.2 pont). Ezért egyes, a 60 mg-os adagra nem kielégítően reagáló betegek számára előnyösebb lehet a nagyobb adagok alkalmazása.

A kezelésre adott választ 2 hónapos kezelés után kell értékelni. Azoknál a betegeknél, akiknél a kezdeti válasz nem kielégítő, ezt követően további javulás már nem valószínű.

A terápia hasznosságát rendszeresen (legalább három havonta) újra kell értékelni (lásd 5.1 pont).

Idős betegek

Diabéteszes perifériás neuropátiás fájdalom: Idős betegeknél – kizárólag az életkor alapján – nem javasolt a dózis módosítása. Mindazonáltal, mint minden gyógyszernél, idősök kezelése során elővigyázatossággal kell eljárni (lásd 5.2 pont).

Gyermekek és serdülők

Gyermekek és serdülők esetében nincs tapasztalat (lásd 4.4 pont).

Májkárosodás

Májkárosodáshoz vezető májbetegségben szenvedő betegeknél DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM adása nem javasolt (lásd 4.3 és 5.2 pont).

Veseelégtelenség

Enyhe vagy mérsékelt veseműködési zavar esetén (kreatinin clearance 30-80 ml/perc) az adag módosítása nem szükséges. Súlyos vesekárosodásban (kreatinin-clearance <30 ml/perc) szenvedő betegeknek a DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM nem alkalmazható (lásd 4.3 pont).

A kezelés leállítása

Kerülendő a kezelés hirtelen leállítása. A DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM-kezelés leállításakor a megvonási tünetek kockázatának csökkentése érdekében a dózist legalább 1-2 hét alatt fokozatosan kell lecsökkenteni (lásd 4.4 és 4.8 pont). Amennyiben tűrhetetlen tünetek jelentkeznek az adag csökkentését vagy a kezelés leállítását követően, megfontolható az előzőleg alkalmazott dózis folytatása. Ezt követően a kezelőorvos csökkentheti az adagot, azonban fokozatosabb mértékben.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával, vagy bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

A DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM a nem szelektív, irreverzibilis monoamino-oxidáz inhibitorokkal (MAOI) kombinációban nem alkalmazható (lásd 4.5 pont).

Májkárosodáshoz vezető májbetegség (lásd 5.2 pont).

A DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM CYP1A2 gátlókkal, mint a fluvoxamin, ciprofloxacín vagy enoxacin együttesen nem alkalmazható, mert a kombináció magasabb duloxetin plazmakoncentrációt eredményez (lásd 4.5 pont).

Súlyos vesekárosodás (kreatinin-clearance <30 ml/min) (lásd 4.4 pont).

A DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM-terápia elkezdése ellenjavallt nem jól beállított magas vérnyomásban, amely hipertenzív krízis lehetséges kockázatával járhat (lásd 4.4 és 4.8 pont).

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Mánia és görcsrohamok

A DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM csak elővigyázatossággal alkalmazható olyan betegeknek, akiknek az anamnézisében mania vagy bipoláris zavar diagnózisa és/vagy görcsrohamok szerepelnek.

Mydriasis

Mydriasis előfordulását észlelték duloxetin alkalmazása során, ezért azoknál a betegeknek, akiknek emelkedett a szemnyomása, vagy akiknél fennáll az akut szűk-zugú glaucoma veszélye, a DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM felírása során elővigyázatosságra van szükség.

Vérnyomás és pulzus

Néhány betegnél a duloxetin-kezeléshez a vérnyomás emelkedése és klinikailag jelentős hypertonia társult. Ez a duloxetin noradrenerg hatásának következménye lehet. Különösen előzetesen fennálló hypertonia esetén jelentettek duloxetin alkalmazásakor hipertenzív krízis eseteket. Ezért ismert hypertonia és/vagy egyéb szívbetegség esetén a vérnyomás megfelelő ellenőrzése javasolt, különösen a kezelés első hónapja alatt. A duloxetint elővigyázatosan kell alkalmazni azoknál a betegeknek, akiknek az állapotát ronthatja a szívfrekvencia növekedése vagy a vérnyomás emelkedése. Elővigyázatosság szükséges akkor is, ha a duloxetint olyan gyógyszerekkel együttesen alkalmazzák, melyek csökkentik a duloxetin lebomlását (lásd 4.5 pont). Megfontolandó az adag csökkentése vagy a kezelés fokozatos leállítása azoknál a betegeknek, akik duloxetin használata mellett tartósan emelkedett vérnyomást észlelnek (lásd 4.8 pont). A duloxetin-terápia elkezdése ellenjavallt nem jól beállított magas vérnyomásban (lásd 4.3 pont).

Vesekárosodás

Hemodializált, súlyos vesekárosodásban szenvedő (kreatinin clearance < 30 ml/perc) betegeknél a duloxetin plazmakoncentrációja megemelkedik. Súlyos vesekárosodásban szenvedő betegek esetén lásd a 4.3 pontot. Enyhe vagy mérsékelt súlyos veseműködési zavarban szenvedő betegekre vonatkozó információkat lásd a 4.2 pontban.

Együttes alkalmazás antidepresszánsokkal

DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM és antidepresszánsok együttes alkalmazásakor óvatossággal kell eljárni. Kombinációja különösen szelektív reverzibilis MAO inhibitorokkal nem javasolt.

Orbáncfű

DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM-et és orbáncfűvet (*Hypericum perforatum*) tartalmazó gyógynövénykészítmények egyidejű alkalmazásakor gyakrabban fordulhatnak elő nemkívánatos hatások.

Depresszió, szuicid gondolatok és viselkedés

Bár a DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM javallatai között nem szerepel a depresszió kezelése, a duloxetin antidepresszáns gyógyszerek hatóanyaga is. Depresszió esetén fokozott az öngyilkossági gondolatok, az önkárosító magatartás és az öngyilkosság (öngyilkossággal kapcsolatos események) megjelenésének veszélye. A kockázat mindaddig fennáll, amíg jelentős remisszió nem következik be. Mivel előfordulhat, hogy a kezelés első néhány hete alatt, vagy még később sem történik javulás, a betegeket állapotuk javulásáig szoros ellenőrzés alatt kell tartani. Általános klinikai tapasztalat, hogy az öngyilkosság veszélye a gyógyulás korai szakaszában fokozódhat. Azok a betegek, akiknek kórelőzményében öngyilkossággal kapcsolatos események szerepelnek, vagy akiket jelentős mértékben foglalkoztatnak öngyilkossági gondolatok a terápia megkezdése előtt, az öngyilkossági gondolatok és kísérletek fokozott kockázatának vannak kitéve, ezért a kezelés alatt gondos megfigyelést igényelnek. A pszichiátriai betegségben szenvedő felnőttek bevonásával végzett, antidepresszánsokat vizsgáló, placebo-kontrollos klinikai vizsgálatok metaanalízise kimutatta, hogy a 25 évnél fiatalabb betegekben az öngyilkos magatartás kockázata az antidepresszáns szedőkben fokozottabb, mint a placebót szedőkben.

Duloxetin-terápia során is, illetve röviddel a kezelés abbahagyása után szuicid gondolatokkal és szuicid viselkedéssel járó eseteket jelentettek (lásd 4.8 pont). A kezelőorvos figyelmeztesse a beteget, hogy jelentse, ha bármikor nyomasztó gondolatai vagy érzései vagy depresszív tünetei vannak. Ha a DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM kezelés ideje alatt agitáció vagy depresszív tünetek alakulnak ki, szakorvoshoz kell fordulni, mivel a depresszió súlyos állapotnak minősül. Amennyiben antidepresszáns gyógyszeres kezelés indítása mellett döntenek, a DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM fokozatos leépítése javasolt (lásd 4.2 pont).

Alkalmazás gyermekkorban és serdülőkorban, 18 év alatt

Gyermekepopulációkban nem végeztek duloxetinnel klinikai vizsgálatokat. DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM adása nem javasolt gyermekek és 18 év alatti serdülők kezelésére. A klinikai vizsgálatok során antidepresszánssal kezelt gyermekeknél és serdülőknél gyakrabban figyeltek meg szuicid viselkedést (öngyilkossági kísérlet és szuicid gondolatok) és ellenséges magatartást (főként agresszivitás, ellenkezés és indulatosság), mint a placebo-csoportban. Amennyiben a klinikai szükségesség alapján mégis az antidepresszáns-kezelés mellett döntenek, szorosan ellenőrizni kell a beteget a szuicid tünetek megjelenését illetően. Ezenfelül gyermekekben és serdülőknél hiányoznak a hosszú távú biztonságossági adatok a növekedést, az érést, valamint a gondolkodás- és viselkedésbeli fejlődést illetően.

Vérzés

SSRI-k (selective serotonin reuptake inhibitors, szelektív szerotonin reuptake gátlók) és SNRI-k (selective serotonin/norepinephrine reuptake inhibitors, szelektív szerotonin/noradrenalin reuptake gátlók) alkalmazásával kapcsolatosan vérzési rendellenességeket, például ecchymosis, purpura és gastrointestinalis vérzés előfordulását jelentették. Elővigyázatosan kell eljárni azoknál a betegeknél, akik antikoaguláns és/vagy más olyan gyógyszert szednek, amelyek tudottan befolyásolják a thrombocyták működését, valamint azoknál, akiknek ismert vérzéshajlama van.

Hyponatraemia

A DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM és más, ugyanebbe a farmakodinamikai csoportba tartozó gyógyszerek alkalmazásakor ritkán előfordul hyponatraemia, elsősorban idős korban.

Hyponatraemia fokozott kockázata esetén, úgy mint időseknél, cirrhotikus vagy dehidrált betegeknél vagy diuretikum kezelés esetén, elővigyázatosság szükséges. Hyponatraemia a túlzott antidiuretikus hormon szekréciós szindróma (syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion - SIADH) következtében is kialakulhat.

A kezelés leállítása

A kezelés leállításakor gyakoriak az elvonási tünetek, különösen akkor, ha a leállítás hirtelen történik (lásd 4.8 pont). A klinikai vizsgálatok során a kezelés hirtelen leállításakor észlelt nemkívánatos események a DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM-mel kezelt betegek kb. 45%-ánál és a placebóval kezelték 23%-ánál fordultak elő.

Az SSRI és SRNI készítményeknél tapasztalt elvonási tünetek kockázata több tényezőtől függhet, ide tartozik a kezelés időtartama, a terápiás dózis, és a dózis csökkentésének üteme. A leggyakrabban jelentett mellékhatások a 4.8 pontban találhatók. A tünetek általában enyhék vagy közepes fokúak, mindazonáltal néhány esetben súlyosak lehetnek. Többnyire a kezelés elhagyását követő első néhány napon jelentkeznek, azonban nagyon ritkán jeleztek ilyen tüneteket olyan betegeknél is, akik figyelmetlenségből hagytak ki egy adagot. A tünetek általában korlátozottak és többnyire 2 héten belül megszűnnek, bár néhány esetben hosszabb ideig (2-3 hónapig vagy tovább) is fennállhatnak. Ezért tanácsos a duloxetin adagolást legalább 2 hét alatt fokozatosan, a beteg igénye szerint csökkenteni (lásd 4.2 pont).

Akathisia/pszichomotoros nyugtalanság

Duloxetin használatához akathisia kialakulása társult, melyet szubjektíve kellemetlen vagy lehangoló nyugtalanság és mozgáskényszer jellemez, a beteg képtelen nyugodtan ülni vagy állni. Ez leginkább a kezelés első néhány hete alatt fordulhat elő. Ezen tünetek kialakulása esetén az adagolás emelése ártalmas lehet.

Duloxetint tartalmazó gyógyszerek

Néhány indikációban (diabéteszes neuropátia, fájdalom kezelése, major depresszív epizódok, valamint stressz-vizeletinkontinencia) a duloxetin különböző kereskedelmi neveken van forgalomban. Kerülni kell egyenlő idővel több ilyen készítmény alkalmazását.

Hepatitis/Emelkedett májenzim-aktivitás

Duloxetin alkalmazásakor jelentettek májkárosodást, beleértve a májenzim-aktivitás nagyfokú emelkedését (több, mint a normál érték felső határának tízszerese), hepatitist és sárgaságot (lásd 4.8 pont). A legtöbb eset a kezelés első hónapja alatt történt. A májkárosodás túlnyomórészt hepatocellularis típusú volt. Egyéb olyan gyógyszerek szedése esetén, mely májkárosodást okozhatnak, a duloxetin alkalmazásakor elővigyázatosság szükséges.

Szacharóz

A DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM gyomornedv-ellenálló kapszulák szacharózt tartalmaznak. Ritkán előforduló, örökletes fruktóz intoleranciában, glükóz-galaktóz malabszorpcióban vagy szacharáz-izomaltáz hiányban a készítmény nem szedhető.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Központi idegrendszerre ható gyógyszerek: a duloxetin és egyéb központi idegrendszerre ható gyógyszerek kombinációjának kockázatát nem vizsgálták módszeresen, kivéve azokat az eseteket, amelyeket ez a pont tartalmaz. Ezért elővigyázatosság javasolt, ha a DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM-et egyéb központi idegrendszerre ható gyógyszerekkel vagy hatóanyagokkal kombinációban alkalmazzák, beleértve az alkoholt és szedatív hatású gyógyszereket (pl. benzodiazepineket, morfin hatású szereket, antipszichotikumokat, fenobarbitált, szedatív hatású antihisztaminokat).

Monoamino-oxidáz inhibitorok (MAOI): a szerotonin szindróma veszélye miatt a DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM a nem szelektív, irreverzibilis monoamino-oxidáz inhibitorokkal (MAOI-k) kombinációban, illetve a MAOI-kkal történő kezelés abbahagyását követő 14 napon belül nem alkalmazható. A duloxetin felezési ideje alapján legalább 5 napnak kell eltelnie a DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM-kezelés abbahagyását követően, mielőtt a MAOI kezelést elindítanák (lásd 4.3 pont).

Szelektív, reverzibilis MAOI-k, mint a moklobemid esetében a szerotonin szindróma kockázata kisebb. Mindazonáltal a DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM egyidejű alkalmazása szelektív, reverzibilis MAOI-kkal nem javasolt (lásd 4.4 pont).

Szerotonin szindróma: ritka esetekben szerotonin szindrómát jelentettek olyan SSRI-t (pl. paroxetint, fluoxetint) szedő betegeknél, akik egyidejűleg szerotonerg gyógyszert is kaptak. Elővigyázatosságra van szükség, ha a DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM-et együtt adják szerotonerg antidepresszánsokkal, pl. SSRI-kkel, triciklikus antidepresszánsokkal, pl. klomipraminnal vagy amitriptilinnel, orbáncfűvel (*Hypericum perforatum*), venlafaxinnal, vagy triptánokkal, tramadollal, petidinnel és triptofánnal.

Duloxetin hatása egyéb gyógyszerekre

CYP1A2 által metabolizált gyógyszerek: A CYP1A2 szubsztrátjának a teofillinnek a farmakokinetikáját a duloxetin egyidejű adása (naponta kétszer 60 mg) nem változtatta meg szignifikáns módon.

CYP2D6 által metabolizált gyógyszerek: A duloxetin közepes mértékben gátolja a CYP2D6-t. Napi kétszer 60 mg duloxetin és dezipramin (mely CYP2D6-szubsztrát) egyszeri adagjának együttes alkalmazásakor a dezipramin AUC-értéke háromszorosára nőtt. A duloxetin együttadása (40 mg naponta kétszer) 71%-kal növeli a tolterodin (2 mg naponta kétszer) egyensúlyi AUC-jét, de nem befolyásolja az aktív 5-hidroxi metabolit farmakokinetikáját, és dózismódosítás nem javasolt. Elővigyázatosságra van szükség a főként CYP2D6 által metabolizálódó gyógyszereknek (risperidon, triciklikus antidepresszánsok, mint a nortriptilin, amitriptilin és imipramin) a duloxetinnel történő együttadásakor, különösen akkor, ha szűk a terápiás tartományuk (mint a flekainid, propafenon és metoprolol).

Orális fogamzásgátlók és egyéb szteroidok: *in vitro* vizsgálatok eredményei szerint a duloxetin nem indukálja a CYP3A katalitikus aktivitását. Specifikus *in vivo* gyógyszerinterakciós vizsgálatokat nem végeztek.

Véralvadásgátlók és trombocita-aggregáció gátlók: Duloxetin és orális véralvadásgátlók vagy trombocita-aggregáció gátlók kombinációjakor a vérzés esetlegesen emelkedett kockázata miatt (mely farmakodinámiai interakciónak tulajdonítható) elővigyázatosságra van szükség. Ezenfelül beszámoltak az INR-értékek növekedéséről, amikor a duloxetint warfarinnal kezelt betegnél alkalmazták egyidejűleg. Mindazonáltal egészséges önkénteseknél a duloxetin és warfarin egy klinikai farmakológiai vizsgálat részeként történő egyidejű alkalmazása során dinamikus egyensúlyi állapotban nem eredményezett a kiindulási értékehez viszonyított klinikailag jelentős változást az INR-értékben, illetve az R- vagy S-warfarin farmakokinetikájában.

Egyéb gyógyszerek hatása a duloxetinre

Antacidák és H₂ antagonisták: a duloxetin alumínium- és magnéziumtartalmú antacidákkal, vagy famotidinnel történő együttadása nem befolyásolta jelentősen a duloxetin 40 mg-os orális dózisa után a felszívódás sebességét vagy mértékét.

CYP1A2 inhibitorai: mivel a CYP1A2 szerepet játszik a duloxetin metabolizmusában, a DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM erős CYP1A2 inhibitorokkal történő együttadása valószínűleg magasabb duloxetin koncentrációkat eredményez. Az erős CYP1A2 inhibitor fluvoxamin (100 mg naponta egyszer) megközelítőleg 77%-kal csökkentette a duloxetin látszólagos plazmaclearance-ét és hatszorosára növelte az AUC_{0-t}-t. Ezért a DULOXETINE BOEHRINGER

INGELHEIM-et nem szabad együttesen alkalmazni erős CYP1A2 inhibitorokkal, mint a fluvoxamin (lásd 4.3 pont).

CYP1A2 induktorok: A populációs farmakokinetikai vizsgálatok azt mutatták, hogy a dohányzók duloxetin plazmakoncentrációi majdnem 50%-kal alacsonyabbak, mint a nemdohányzóké.

4.6 Terhesség és szoptatás

Terhesség

A duloxetin terhes nőkben történő alkalmazására vonatkozóan nincs adat. Az állatkísérletek reprodukív toxicitást mutattak ki a duloxetin maximális klinikai expozíciónál alacsonyabb szisztémás expozíciós szintjeinek (AUC) esetében (lásd 5.3 pont). Emberben a potenciális veszély nem ismert. Mint más szerotonerg gyógyszerek esetében is, az újszülöttnél előfordulhatnak gyógyszer elvonási tünetek, ha az anya nem sokkal a szülés előtt szedett duloxetint. DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM terhesség alatt csak akkor alkalmazható, ha az ebből származó lehetséges előny nagyobb, mint a magzatra gyakorolt esetleges kockázat. Nőknek javasolni kell, hogy értesítsék kezelőorvosukat, ha a kezelés ideje alatt teherbe esnek vagy ezt tervezik.

Szoptatás

Hat olyan, laktáló betegen végzett vizsgálat alapján, akik nem szoptattak gyermeküket, a duloxetin igen kis mértékben kiválasztódik az anyatejbe. A csecsemők becsült napi adagja az anyai dózis megközelítőleg 0,14%-a (lásd 5.2 pont). Mivel a duloxetin biztonságossága csecsemőkben nem ismeretes, a DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM szedése szoptatás alatt nem javasolt.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A készítménynek a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességeket befolyásoló hatásait nem vizsgálták. A DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM szedációt és szédülést okozhat. A betegeket tájékoztatni kell, hogy amennyiben szedációt vagy szédülést tapasztalnak, kerüljék az esetlegesen veszélyes munkákat, mint a gépjárművezetés vagy gépek kezelése.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

Az 1. táblázat a spontán jelentett és a placebo-kontrollos klinikai vizsgálatok során észlelt mellékhatásokat tartalmazza. A vizsgálatokba 6828 beteget vontak be összesen, 4199 beteg részesült duloxetin-kezelésben és 2629 beteg kapott placebót.

A DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM-mel kezelt diabéteszes neuropátiás fájdalomban szenvedő betegeknél a leggyakoribb mellékhatás a hányinger, fejfájás, szájszárazság, aluszékonyság és szédülés volt.

1. táblázat: Mellékhatások

Becsült gyakoriság: Nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$), ritka ($\geq 1/10\,000 - < 1/1000$), nagyon ritka ($< 1/10\,000$), nem ismert (a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg)

Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

Nagyon gyakori	Gyakori	Nem gyakori	Ritka	Nagyon ritka	Gyakoriság nem ismeretes
<i>Laboratóriumi vizsgálatok eredményei</i>					
	Fogyás	Hízás Kreatinin-foszfokináz emelkedése	Koleszterin-szint emelkedése		

Nagyon gyakori	Gyakori	Nem gyakori	Ritka	Nagyon ritka	Gyakoriság nem ismeretes
<i>Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek</i>					
	Palpitatio	Tachycardia Supra-ventricularis arrhythmia, főként pitvarfibrilláció			
<i>Idegrendszeri betegségek és tünetek</i>					
Fejfájás (14,3%) Aluszékony- ság (10,7%) Szédülés (10,2%)	Tremor Paraesthesia	Myoclonus Idegesség Figyelemzavar Letargia Ízérszavar Dyskinesia Nyugtalan láb szindróma Rossz minőségű alvás	Görcsroham ¹		Szerotonin szindróma Extra- piramidális tünetek Akathisia Pszicho- motoros nyugtalanág
<i>Szembetegségek és szemészeti tünetek</i>					
	Homályos látás	Mydriasis Látászavar	Glaucoma		
<i>A fül és az egyensúly-érzékelő szerv betegségei és tünetei</i>					
	Tinnitus ¹	Forgó jellegű szédülés Fülfájás			
<i>Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek</i>					
	Ásítózás	Torokszorító érzés Orrvérzés			
<i>Emésztőrendszeri betegségek és tünetek</i>					
Hányinger (24,3%) Szájszárazság (12,8%)	Székrekedés Hasmenés Hányás Dyspepsia Flatulencia	Gastroenteritis Eructatio Gastritis	Stomatitis Halitosis Haematochezia		Gastro- intestinalis vérzés
<i>Vese- és húgyúti betegségek és tünetek</i>					
		Vizeletretenció Akadozó vizelet Dysuria Nocturia Polyuria Gyengébb vizelet- sugár	Szokatlan szagú vizelet		
<i>A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei</i>					
	Fokozott verejtékezés Kiütés	Éjszakai verejtékezés Urticaria Contact dermatitis Hideg verejtékezés Fotoszenzitivitási reakciók Fokozott hajlam a véraláfutásra			Angio- neurotikus oedema Stevens- Johnson szindróma

Nagyon gyakori	Gyakori	Nem gyakori	Ritka	Nagyon ritka	Gyakoriság nem ismeretes
<i>A csont-izomrendszer és a kötőszövet betegségei és tünetei</i>					
	Mozgásszervi fájdalmak Izommerevség Izomgörcs	Izomrángás	Trismus		
<i>Endokrin betegségek és tünetek</i>					
			Hypothyreosis		
<i>Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek</i>					
	Étvágycsökkenés	Hyperglykaemia (különösen diabéteszes betegeknél számoltak be róla)	Dehidráció Hyponatraemia		SIADH
<i>Fertőző betegségek és parazitafertőzések</i>					
		Laryngitis			
<i>Érbetegségek és tünetek</i>					
	Kipirulás	Vérnyomás emelkedés Hűvös végtagok Orthostaticus hypotonia ² Ájulás ²			Magas vérnyomás Hypertensív krízis
<i>Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók</i>					
	Kimerültség Hasi fájdalom	Szokatlan érzés Hidegérzet Szomjúság Hidegrázás Rossz közérzet Melegérzet Járászavar			Mellkasi fájdalom
<i>Immunrendszeri betegségek és tünetek</i>					
			Túlérzékenység Anafilaxiás reakció		
<i>Máj- és epebetegségek illetve tünetek</i>					
		Emelkedett májenzim-aktivitás (ALT, AST, alkalikus foszfátáz) Hepatitis ³ Akut májkárosodás			Sárgaság Májelégtelenség
<i>A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek</i>					
	Erectilis dysfunctio	Ejakulációs zavar Késleltetett ejakuláció Szexuális zavar Nőgyógyászati vérzés	Menopauza tünetei		

Nagyon gyakori	Gyakori	Nem gyakori	Ritka	Nagyon ritka	Gyakoriság nem ismeretes
<i>Pszichiátriai kórképek</i>					
	Insomnia Izgatottság Libido csökkenése Szorongás Szokásostól eltérő orgazmus Szokatlan álmok	Alvászavar Fogcsikorgatás Dezorientáció Apátia	Mánia Hallucinációk Agresszió és düh ⁴		Szuicid gondolat ⁵ Szuicid viselkedés ⁵

¹ A kezelés abbahagyása után jelentettek görcsrohamot és fülzúgást is.

² Jelentettek orthostaticus hypotoniát és ájulást, különösen a kezelés kezdetén

³ Lásd 4.4 pont

⁴ Jelentettek agressziót és dühöt, különösen a kezelés kezdetén vagy a kezelés abbahagyása után.

⁵ Öngyilkossági gondolatról és öngyilkos magatartásról szóló eseteket jelentettek a duloxetine-terápia alatt, vagy a kezelés megszakítását követő korai időszakban (lásd 4.4 pont)

A duloxetine-kezelés leállítása gyakran vezet elvonási tünetekhez, különösen akkor, ha az hirtelen történik. Leggyakrabban szédülést, szenzoros zavarokat (beleértve a paraesthesiát), alvászavart (beleértve az álmatlanságot és élénk álmokat), nyugtalanságot vagy szorongást, hányingert és/vagy hányást, tremort, fejfájást, ingerlékenységet, hasmenést, fokozott verejtékezést és forgó jellegű szédülést jelentettek.

Az SSRI és SRNI készítményeknél látott tünetek általában enyhék vagy közepesen súlyosak, és korlátozottak, mindazonáltal néhány esetben lehetnek súlyosak és/vagy hosszabb ideig fennállhatnak. Amennyiben a duloxetine-kezelés a továbbiakban nem szükséges, javasolt a duloxetine adagolást fokozatosan csökkenteni (lásd 4.2 és 4.4 pont)

Diabéteszes neuropátiás fájdalomban szenvedő betegek duloxetine-kezelésével kapcsolatban végzett három klinikai vizsgálat 12 hetes akut fázisában a duloxetinnel kezelt betegekben kismértékű, de statisztikailag szignifikáns éhomi vércukorszint-növekedést észleltek. A HbA1c-érték stabil volt mind a duloxetinnel kezelt, mind a placebo-csoportban. Ezen vizsgálatok kiterjesztési fázisában, melyek 52 hétig tartottak, a HbA1c-érték mind a duloxetine- mind a hagyományos kezelésű csoportban nőtt, azonban az átlagos emelkedés 0,3%-kal nagyobb volt a duloxetinnel kezelt csoportjában. Az éhomi vércukorszint és az összkoleszterinszint is emelkedett kissé a duloxetinnel kezelt betegekben, míg a hagyományos kezelésű csoportban ezek a laboratóriumi értékek kissé csökkentek.

Diabéteszes neuropátiás fájdalom esetén akár 13 hétig tartó klinikai vizsgálatokban 528 duloxetinnel és 205 placebóval kezelt betegnél készítették EKG-t. A duloxetinnel kezelt betegekben észlelt, szívfrekvencia alapján korrigált QT-intervallum nem különbözött a placebóval kezelt betegektől. A duloxetinnel és placebóval kezelt betegek között nem észleltek klinikailag jelentős különbségeket a QT-, PR-, QRS- vagy QTcB-értékekben.

4.9 Túladagolás

Duloxetine túladagolással kapcsolatosan emberben kevés klinikai tapasztalat áll rendelkezésre. Jelentettek túladagolásokat 5400 mg-os duloxetine adagokkal, önmagában vagy más gyógyszerekkel kombinációban. Előfordult néhány halálos kimenetel, elsősorban kombinált túladagolás eseteiben, azonban előfordult önmagában szedett duloxetinnel is, megközelítőleg 1000 mg adag esetében. A túladagolás jelei és tünetei közé tartozott (monoterápiában vagy más gyógyszerekkel kombinálva adott duloxetine esetén) az aluszékonyság, a kóma, a szerotonin szindróma, görcsrohamok, hányás és tachycardia.

A duloxetinnek nincs ismert specifikus antidotuma, azonban ha szerotonin szindróma alakul ki, megfontolható a specifikus kezelés (mint a ciproheptadin és/vagy a testhőmérséklet szabályozása). Szabad légutakat kell biztosítani. Javasolt az EKG és az alapvető életfunkciók monitorozása, valamint a megfelelő tüneti és szupportív kezelés. Gyomormosás végezhető, ha erre a bevétel után rövid idővel mód van, vagy azoknál a betegeknél, akiknek tünetei vannak. A felszívódás korlátozásában az aktív szén hasznos lehet. A duloxetin megoszlási térfogata nagy, és a forszírozott diurézis, a hemoperfúzió vagy a csereperfúzió valószínűleg nem hatásosak.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Egyéb antidepresszánsok ATC kód: N06AX21.

A duloxetin egy kombinált szerotonin (5-HT) és noradrenalin (NA) reuptake gátló. Gyengén gátolja a dopamin visszavételt, és nincs szignifikáns affinitása a hisztaminerg, dopaminerg, kolinerg és adrenerg receptorokhoz. A duloxetin dózisfüggő módon növeli a szerotonin és noradrenalin extracelluláris szintjeit az állatok különböző agyi területeiben.

A duloxetin normalizálta a fájdalomküszöböt a neuropátiás és gyulladásos fájdalom számos preklinikai modelljében, és gyengítette a fájdalomhoz társuló viselkedést a krónikusan fennálló fájdalom egyik modelljében. A duloxetin fájdalomcsökkentő hatását a központi idegrendszeri leszálló, fájdalom-gátló pályák serkentésének tulajdonítják.

A duloxetin hatásosságát a diabéteszes neuropátiás fájdalom kezelésére 2 randomizált, 12-hetes, kettős-vak, placebo-kontrollos, fix dózisú vizsgálatban állapították meg olyan felnőtteknél (22-88 év), akikben a diabéteszes neuropátiás fájdalom legalább 6 hónapja állt fent. A major depressziós zavar diagnosztikus kritériumainak megfelelő betegeket kizárták ezekből a vizsgálatokból. Az elsődleges eredményességi mutató a 24-órás átlagos fájdalom hetenkénti átlaga volt, amelyet a betegek naponta feljegyeztek egy 11 pontos Likert-skála alapján.

Mindkét vizsgálatban a duloxetin 60 mg-os naponta egyszeri és 60 mg-os naponta kétszeri adagja szignifikáns mértékben csökkentette a fájdalmat a placebohoz képest. Néhány betegnél a hatás a kezelés első hetében megjelent. A két aktív kezelési csoport átlagos javulása közötti különbség nem volt szignifikáns. A duloxetinnel kezelt betegek mintegy 65%-a számolt be a fájdalom legalább 30%-os csökkenéséről, szemben a placebóval kezelték 40%-ával. A fájdalom legalább 50%-os csökkenésére vonatkozó értékek az előbbi sorrendben rendre 50% és 26% voltak. A klinikai válasz (a fájdalom 50%-os vagy annál nagyobb javulása) arányát aszerint értékelték, hogy a betegek tapasztaltak-e álmoságot a kezelés során, vagy sem. Az álmoságot nem észlelő betegek körében a klinikai válasz a duloxetinnel kezelt betegek 47%-ánál jelent meg, a placebóval kezeltéknél pedig 27%-ánál jelent meg. A klinikai válasz gyakorisága az álmoságot észlelő betegek körében 60% volt a duloxetinnel kezeltéknél, és 30% a placebóval kezeltéknél. Azoknál a betegeknél, akiknél a 60-napos kezelés nem eredményezett 30%-os fájdalomcsökkenést, valószínűtlen volt, hogy a további kezelés során elérkezt a szintet.

Egy nyílt, hosszútávú, nem-kontrollos vizsgálat során azoknál a betegeknél, akik reagáltak napi egyszeri 60 mg DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM-mel végzett 8 hetes akut kezelésre, a fájdalom csökkenése (melyet a Brief Pain Inventory (BPI) 24-órás átlagos fájdalom adatának változásával mértek) fennmaradt további 6 hónapra.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

A duloxetinnek csak az egyik enantiomerjét alkalmazzák. A duloxetin nagy mértékben metabolizálódik oxidatív enzimek (CYP1A2 és a polimorf CYP2D6) révén, amit konjugáció követ. A duloxetin farmakokinetikája nagy egyéni különbségeket mutat (általában 50-60%), részben a nem, a kor, a dohányzás és a CYP2D6 metabolizációs státusz következtében.

A duloxetine orális adást követően jól felszívódik, a $C_{\max}$ a bevételt követően 6 órával alakul ki. A duloxetine abszolút orális biohasznosulása 32-80% (átlag 50%). Az étkezés 6 órától 10 órára nyújtja a csúcskoncentráció kialakulását és kis mértékben (körülbelül 11%) csökkenti a felszívódás mértékét. Ezeknek a változásoknak nincs klinikai jelentősége. A duloxetine körülbelül 96%-ban kötődik emberi plazmafehérjékhez. A duloxetine kötődik mind az albuminhoz, mind az alfa-1 savas glikoproteinhez. A fehérjekötődést a vese- vagy májkárosodás nem befolyásolja.

A duloxetine nagy mértékben metabolizálódik, és a metabolitok főleg a vizeletben választódnak ki. A P4502D6 és az 1A2 is katalizálja a két fő metabolit, a 4-hidroxiduloxetine glükuronid-konjugátuma, és az 5-hidroxi,6-metoxiduloxetine szulfát-konjugátuma kialakulását. *In vitro* vizsgálatok alapján a duloxetine keringő metabolitjai farmakológiailag inaktívak. A duloxetine farmakokinetikáját nem vizsgálták olyan betegekben, akik CYP2D6 szempontjából gyenge metabolizálók. Néhány adat arra utal, hogy a duloxetine plazmaszintjei magasabbak ezekben a betegekben.

A duloxetine eliminációs felezési ideje orális alkalmazást követően 8 és 17 óra között van (átlagosan 12 óra). Intravénás adás után a duloxetine plazma clearance-e 22-46 l/óra (átlagosan 36 l/óra). Orális adást követően a duloxetine látszólagos plazma clearance-e 33-261 l/óra (átlagosan 101 l/óra).

Speciális populációk:

Nem: a férfiak és nők között találtak farmakokinetikai különbségeket (nőknél a látszólagos plazma-clearance kb. 50%-kal alacsonyabb). A clearance tartomány átfedése alapján ezek a nemhez kötött farmakokinetikai eltérések nem indokolják nőbetegek esetén nem indokolják alacsonyabb adagok adását.

Életkor: az idősebb (≥ 65 év) és fiatalabb nők között találtak farmakokinetikai különbségeket (az időseknél az AUC kb. 25%-kal nő, és a felezési idő kb. 25%-kal hosszabb), azonban ezeknek az eltéréseknek a nagysága nem elégséges ahhoz, hogy dózismódosításra legyen szükség. Általános javaslatként idősek kezelésekor elővigyázatosság szükséges (lásd 4.2 és 4.4 pont).

Vese-károsodás: a dialízis kezelésben részesülő, végstádiumú veseelégtelenségben szenvedő betegeknek a duloxetine $C_{\max}$ értéke és AUC értékei kétszeresei az egészségeseknek mért értékeknek. Enyhe vagy mérsékelt vese-károsodásban korlátozottan állnak rendelkezésre a duloxetine farmakokinetikai adatai.

Máj-károsodás: a mérsékelt súlyos májbetegség (Child-Pugh B osztály) befolyásolja a duloxetine farmakokinetikáját. Egészséges egyénekkel összehasonlítva a duloxetine látszólagos plazma clearance-e 79%-kal volt kisebb, a látszólagos felezési idő 2,3-szor volt hosszabb, és az AUC 3,7-szer volt nagyobb a mérsékelt súlyos májbetegségben szenvedő betegeknek. Enyhe vagy súlyos májelégtelenségben nem vizsgálták a duloxetine és metabolitjainak farmakokinetikáját.

Szoptató anyák: 6 szoptató nőnél (legalább 12 héttel a szülést követően) vizsgálták a duloxetine eloszlását. A duloxetine megtalálható az anyatejben és steady-state koncentrációi a vérben mért értékeknek megközelítőleg egy negyede. Az anyatejben lévő duloxetine mennyisége kb. 7 $\mu\text{g}/\text{nap}$, napi kétszer 40 mg adagolás mellett. A szoptatás nem befolyásolta a duloxetine farmakokinetikáját.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A duloxetine a standard vizsgálatok során nem volt genotoxikus és patkányoknál nem volt carcinogén. A patkányokban végzett carcinogenitási vizsgálatban, a májban többmagvú sejteket észleltek egyéb histopathológiai elváltozások nélkül. Az ezt létrehozó mechanizmus és ennek klinikai jelentősége nem ismeretes. A 2 évig duloxetint kapó nőstény egerekben csak nagy adagok esetén (144 mg/kg/nap) nőtt a hepatocelluláris adenoma és carcinoma gyakorisága, de ezt a hepatikus mikroszomális enzimindukció következményének tartották. A rágszálakon szerzett adatok humán jelentősége nem ismert. A pázás előtt és után, valamint a korai vemhesség ideje alatt duloxetint (45 mg/kg/nap) kapó nőstény patkányoknál legfeljebb a maximális klinikai expozíciónak megfelelő (AUC) szisztémás expozíciós szint mellett csökkent az anyai táplálék felhasználás és a testsúly, az ösztörusz ciklus megszakadása volt észlelhető, csökkent az élve születés aránya és az utódok túlélése, valamint az

utódok növekedési retardációját tapasztalták. Egy nyulakban végzett embriotoxicitási vizsgálatban a maximális klinikai expozíció (AUC) alatti szisztémás expozíciós szint mellett cardiovascularis és csont malformációk magasabb incidenciáját észlelték. Egy másik, a duloxetin előbbtől különböző sóját magasabb adagban alkalmazó vizsgálatban nem észleltek malformációt. A patkányokban végzett prenatális/postnatális toxicitási vizsgálatok során a duloxetin adverz viselkedési hatásokat idézett elő az utódokban a maximális klinikai expozíció (AUC) alatti adagok esetében.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Kapszula tartalma:

Hipromellóz
Hipromellóz-acetát-szukcinát
Szacharóz
Cukor szemcsék
Talkum
Titán-dioxid (E171)
Trietil-citrát

Kapszulahéj:

60 mg:
Zselatin
Nátrium-lauril-szulfát
Titán-dioxid (E171)
Indigokármin (E132)
Sárga vas-oxid (E172)
Ehető fehér jelölőfesték

Ehető fehér jelölőfesték:
Titán-dioxid (E171)
Propilénglikol
Sellak
Povidon

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

3 év.

6.4 Különleges tárolási előírások

Az eredeti csomagolásban, nedvességtől védve, legfeljebb 30 °C-on tárolandó.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Alumínium fóliával lezárt, polivinilklorid (PVC), polietilén (PE) és poliklórtrifluoroetilén (PCTFE) buborékfólia.

DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM 60 mg: 28 és 98 kapszula.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

Nincsenek különleges előírások.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA

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

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

2008. október 8.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

II. MELLÉKLET

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS
GYÁRTÁSI ENGEDÉLY JOGOSULTJA**
- B. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT
FELTÉTELEK**

A A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÁSI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó neve és címe

Lilly SA
Avenida de la Industria No 30
28108 Alcobendas
Madrid
Spanyolország

B A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT FELTÉTELEK

- **A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁRA NEZVE KÖTELEZŐ FORGALMAZÁSI ÉS RENDELHETŐSÉGI FELTÉTELEK ILLETVE KORLÁTOZÁSOK**

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

- **FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK, TEKINTETTEL A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÁSOS HASZNÁLATÁRA**

Nem értelmezhető.

- **EGYÉB FELTÉTELEK**

Farmakovigilancia rendszer

A forgalomba hozatali engedély jogosultjának a forgalmazást megelőzően és a forgalmazás során biztosítania kell a forgalomba hozatali engedély iránti kérelem 1.8.1 moduljában bemutatott, 5.2 kiadásban leírt (2009. áprilisi dátumú) farmakovigilancia-rendszer meglétét és működését.

Kockázatkezelési terv

A forgalomba hozatali engedély jogosultja vállalja, hogy a forgalomba hozatali engedély iránti kérelem 1.8.2 számú, 2008. április 24-i dátumú (Revision 0) moduljában bemutatott kockázatkezelési tervnek (Risk Management Plan, RMP), valamint az RMP CHMP által jóváhagyott minden soron következő aktualizálásának megfelelően elvégzi a farmakovigilancia tervben részletesen leírt vizsgálatokat és további farmakovigilancia tevékenységeket.

A CHMP humán alkalmazásra szánt gyógyszerek kockázatkezelési rendszeréről kiadott tájékoztatója alapján rendszeresen frissített kockázatkezelési tervet kell benyújtani a következő időszakos gyógyszerbiztonsági jelentés (PSUR) leadásával egyidejűleg.

További frissített kockázatkezelési tervet kell készíteni:

- ha olyan információk állnak rendelkezésre, melyek kihatással lehetnek az aktuális biztonságossági specifikációra, a farmakovigilancia tervre vagy a kockázatcsökkentő tevékenységekre.
- egy-egy (a farmakovigilancia vagy a kockázatcsökkentés szempontjából) fontos állomás elérését követő 60 napon belül,
- az EMEA kérésére.

Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések

A Duloxetine Boehringer Ingelheim időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések ciklusa megfelel majd a hivatkozott készítmény, az Ariclaime PSUR-ciklusának, amíg másképp nem határozzák meg.

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

A. CÍMKESZÖVEG

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ A 30 MG-OS GYOMORNEDV-ELLENÁLLÓ KEMÉNY KAPSZULÁKHOZ

1. A GYÓGYSZER MEGNEVEZÉSE

DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM 30 mg gyomornedv-ellenálló kemény kapszula
Duloxetin

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

30 mg duloxetin (hidroklorid formájában) kapszulánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Szacharózt tartalmaz.
További információért olvassa el a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

7 gyomornedv-ellenálló kemény kapszula,
28 gyomornedv-ellenálló kemény kapszula,
98 gyomornedv-ellenálló kemény kapszula

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA

Szájon át történő alkalmazásra.
Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELÝ SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható { hónap / év }

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Az eredeti csomagolásban, legfeljebb 30 °C-on tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/08/471/003
EU/1/08/471/004
EU/1/08/471/005

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.: {szám}

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM 30 mg

**A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON (BUBORÉKCSOMAGOLÁS,
SZALAGCSOMAGOLÁS) MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK**
30 mg gyomornedv-ellenálló kemény kapszula

1. A GYÓGYSZER MEGNEVEZÉSE

DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM 30 mg gyomornedv-ellenálló kemény kapszula
Duloxetine

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Boehringer Ingelheim

3. LEJÁRATI IDŐ

Exp:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot:

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ A 60 MG-OS GYOMORNEDV-ELLENÁLLÓ KEMÉNY KAPSZULÁKHOZ

1. A GYÓGYSZER MEGNEVEZÉSE

DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM 60 mg gyomornedv-ellenálló kemény kapszula
Duloxetine

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

60 mg duloxetine (hidroklorid formájában) kapszulánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Szacharózt tartalmaz.
További információért olvassa el a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

28 gyomornedv-ellenálló kemény kapszula,
98 gyomornedv-ellenálló kemény kapszula

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA

Szájon át történő alkalmazásra.
Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELÝ SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható { hónap / év }

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Az eredeti csomagolásban, legfeljebb 30 °C-on tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/08/471/011

EU/1/08/471/012

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.: {szám}

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM 60 mg

**A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON (BUBORÉKCSOMAGOLÁS,
SZALAGCSOMAGOLÁS) MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK**
60 mg gyomornedv-ellenálló kemény kapszula

1. A GYÓGYSZER MEGNEVEZÉSE

DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM 60 mg gyomornedv-ellenálló kemény kapszula
Duloxetine

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Boehringer Ingelheim

3. LEJÁRATI IDŐ

Exp:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot:

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

BETEGTÁJÉKOZTATÓ: INFORMÁCIÓK A FELHASZNÁLÓ SZÁMÁRA

DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM 30 mg gyomornedv-ellenálló kemény kapszula **DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM 60 mg gyomornedv-ellenálló kemény kapszula** Duloxetine (hidroklorid formájában)

Mielőtt elkezdené szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon orvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha bármely mellékhatás súlyossá válik, vagy ha a betegtájékoztatóban felsorolt mellékhatásokon kívül egyéb tünetet észlel, kérjük, értesítse orvosát.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM szedése előtt
3. Hogyan kell szedni a DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM-et?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM-et tárolni?
6. További információk

1. MILYEN TÍPUSÚ GYÓGYSZER A DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM ÉS MILYEN BETEGSÉGEK ESETÉN ALKALMAZHATÓ?

A DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM növeli a szerotonin és a noradrenalin szintjét az idegrendszerben.

A DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM-et felnőttek diabéteszes neuropátiás fájdalomának kezelésére (melyet gyakran égő, szúró, sajgó, hasogató vagy tompa jellegű, illetve áramütéshez hasonló jellegűnek írnak le) használják. Előfordulhat érzéskiesés az érintett területen, vagy az olyan érzések, mint az érintés, hő, hideg vagy nyomás fájdalmasak lehetnek.

A DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM hatása sok diabéteszes neuropátiás fájdalomban szenvedő betegben már a kezelés első hetében jelentkezhet.

2. TUDNIVALÓK A DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM SZEDÉSE ELŐTT

NE szedje a DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM-et, ha:

- túlérzékeny (allergiás) a duloxetinre vagy a DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM bármely egyéb összetevőjére
- májbetegsége van
- súlyos vesebetegsége van
- monoamino-oxidáz gátló (MAOI) hatóanyagú gyógyszert szed vagy szedett az elmúlt 14 napban (lásd még az 'Egyéb gyógyszerek szedése' című pontot később)
- fluvoxamint (általában depresszió kezelésére használják), ciprofloxacint vagy enoxacint (bizonyos fertőzések kezelésére használják) szed

Beszéljen orvosával, ha magas vérnyomása van. Orvosa meg fogja mondani, hogy szedhet-e DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM-et.

A DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM fokozott elővigyázatossággal alkalmazható:

A következőkben olyan okokat sorolunk fel, ami miatt a DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM esetleg nem alkalmas Önnek.

A gyógyszer szedése előtt beszéljen kezelőorvosával, ha:

- egyéb depresszió elleni gyógyszereket szed (lásd „A kezelés ideje alatt szedett egyéb gyógyszerek”)
- orbáncfüvet (*Hypericum perforatum*) tartalmazó gyógynövénykészítményt szed
- vesebetegsége van
- voltak görcsrohamai
- mániában szenvedett
- bipoláris zavarban szenved
- olyan szembetegsége van, mint például a glaukóma (emelkedett szemnyomás) bizonyos fajtái
- vérzéses rendellenesség szerepel a kórtörténetében (hajlamos véraláfutás kialakulására)
- fennáll Önnél az alacsony nátrium-szint kockázata
- egyéb olyan gyógyszert szed, mely májkárosodást okozhat
- egyéb duloxetint tartalmazó gyógyszereket szed
- bizonyos cukrokra érzékeny (lásd 2.pont vége)
- fontolgatja, hogy abbahagyja a DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM szedését (lásd 3. pont)

A DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM okozhat nyugtalanságot vagy a nyugodt ülésre vagy állásra való képtelenséget. Értesítse kezelőorvosát, ha ezt tapasztalja.

Öngyilkossági gondolatok és depressziójának vagy szorongásos betegségének súlyosbodása

Ha Ön depresszióval és/vagy szorongással járó betegségben szenved, előfordulhatnak önkárosító vagy öngyilkos gondolatai. Ezek gyakoribbak lehetnek az antidepresszáns kezelés kezdeti szakaszában, mert ezeknél a gyógyszereknél a hatás kialakulásához időre van szükség. Ez általában két hét, de olykor hosszabb időbe is telhet.

Nagyobb valószínűséggel lehetnek ilyen gondolatai, ha:

- korábban voltak már öngyilkossági vagy önkárosító gondolatai
- Ön egy fiatal felnőtt. Klinikai vizsgálatokból származó információk szerint az antidepresszánsokkal kezelt, pszichiátriai betegségben szenvedő fiatal felnőttek (25 évnél fiatalabbak) esetén magasabb az öngyilkos magatartás kialakulásának veszélye

Ha bármikor önkárosító vagy öngyilkossági gondolatai támadnak, azonnal keresse fel orvosát, vagy menjen kórházba.

Hasznos lehet, ha egy rokonának vagy közeli barátjának beszámol depressziójáról vagy szorongásos betegségéről, és megkéri, hogy olvassák el ezt a betegájékoztatót. Megkérheti őket, hogy közöljék Önnel, ha úgy gondolják, hogy depressziója, vagy szorongása súlyosbodott, vagy ha az Ön magatartásában bekövetkező változások aggasztóak.

Alkalmazás gyermekkorban és serdülőkorban, 18 év alatt

A DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM adása általában nem javasolt gyermekek és 18 év alatti serdülők kezelésére. Tisztában kell lennie azzal is, hogy ilyen típusú gyógyszerrel kezelt gyermekeknél és serdülőknél nagyobb a kockázata olyan mellékhatásoknak, mint az öngyilkossági kísérlet és öngyilkossági gondolatok, ellenséges viselkedés (főként agresszivitás, ellenkezés és indulatosság). Ennek ellenére orvosa felírhat DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM-et 18 éves kor alatti beteg részére, ha úgy gondolja, hogy ez szolgálja legjobban a beteg érdekét. Ha az orvos 18 évnél fiatalabb gyermekének rendelte a DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM-et, menjen vissza hozzá, amennyiben a fent említettekkel kapcsolatban kérdései merülnek fel. Tudassa az orvossal, amennyiben 18 évnél fiatalabb gyermekénél a DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM szedése során a fent leírt tünetek bármelyike megjelenik vagy rosszabbodik. Gyermekekben és serdülőkben nem bizonyított a DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM hosszú távú biztonságossága a növekedést, az érést, valamint a gondolkodás- és a viselkedésszervi fejlődést illetően.

A kezelés ideje alatt szedett egyéb gyógyszerek:

Kérjük, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett egyéb gyógyszereiről, beleértve a vény nélkül kapható készítményeket is.

A DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM hatóanyaga, a duloxetin, egyéb betegségek kezelésére szolgáló más gyógyszerekben is megtalálható:

- depresszió, szorongás és a vizelet elcsepegése (inkontinencia)

Kerülni kell egynél több ilyen készítmény alkalmazását. Ha szed más duloxetin-tartalmú gyógyszert, beszéljen kezelőorvosával.

Orvosa fogja eldönteni, hogy a DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM-et szedheti-e más gyógyszerekkel együtt. **Orvosával történt megbeszélés nélkül ne hagyja abba vagy kezdje el semmilyen gyógyszer szedését, a vény nélkül kaphatókét vagy gyógynövénytartalmúakét sem.**

Azt is közölje orvosával, ha az alábbiak bármelyikét szedi:

Monoamino-oxidáz gátlók (MAOI): Nem szedheti a DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM-et egy másik antidepresszáns gyógyszerkészítménnyel, MAOI-val együtt, vagy annak leállítását követően 14 napon belül. Súlyos, vagy akár életet veszélyeztető mellékhatásokhoz vezethet, ha a MAOI-t számos vényköteles gyógyszerrel, közöttük a DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM-mel együtt szedi. Legalább 14 napot kell várnia a MAOI szedésének abbahagyását követően, mielőtt a DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM-et szedheti. A DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM leállítása után 5 napot kell várni, hogy a MAOI szedését elkezdhesse.

Álmoságot okozó gyógyszerek: Ezek közé tartoznak az orvos által felírt gyógyszerek, mint benzodiazepinek, erős fájdalomcsillapítók, antipszichotikumok, fenobarbitál, antihisztaminok.

Szerotonin szintet növelő gyógyszerek: triptánok, tramadol, triptofán, bizonyos depresszió elleni gyógyszerek: SSRI-k (pl. paroxetin és fluoxetin), triciklikus antidepresszánsok (pl. klomipramin, amitriptilin), petidin, orbáncfű és a venlafaxin. Ezek a gyógyszerek fokozzák a mellékhatások kockázatát; ha szokatlan tüneteket észlel ezen gyógyszerek és a DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM együttes szedése alatt, keresse fel kezelőorvosát.

Szájon át szedhető véralvadásgátlók: olyan gyógyszereket, amelyek hígítják a vért. Ezek a készítmények növelhetik a vérzés kockázatát.

A DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM egyidejű bevétele bizonyos ételekkel vagy italokkal

A DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM bevehető étkezés közben és attól függetlenül is. Óvatosnak kell lennie, ha a DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM szedése alatt alkoholt fogyaszt.

Terhesség és szoptatás:

Mielőtt bármilyen gyógyszert elkezdene szedni, beszélje meg kezelőorvosával vagy gyógyszerészével. Közölje orvosával, ha

- a DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM szedése alatt teherbe esik, vagy terhességet tervez. Csak akkor szedjen DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM-et, ha előzetesen megbeszélte orvosával a kezelés lehetséges előnyeit és a magzatra gyakorolt mindenféle lehetséges kockázatot
- szoptat. Szoptatás ideje alatt nem javasolt a DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM szedése. Kérje orvosa vagy gyógyszerésze tanácsát.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességekre:

A DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM-től álmosnak érezheti magát vagy szédülhet. Ne vezessen gépjárművet, és ne dolgozzon szerszámokkal vagy gépekkel, amíg nem tudja, hogy a DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM hogyan hat Önre.

Fontos információk a DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM egyes összetevőiről:

A DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM **szacharózt** tartalmaz. Ha kezelőorvosa azt mondta, hogy Ön bizonyos cukrokat nem tud megemészteni, a gyógyszer szedése előtt kérdezze meg kezelőorvosát.

3. HOGYAN KELL SZEDNI A DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM-ET

A DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM-et mindig az orvos által előírt adagban alkalmazza. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg orvosát vagy gyógyszerészét.

A DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM **szokásos** adagja 1 kapszula (60 mg) naponta egyszer, azonban orvosa írja elő az Önnek megfelelő adagot.

A DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM-et szájon át kell bevenni. A kapszulát egészben, egy korty vízzel kell lenyelni.

Hogy ne felejtse el bevenni a DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM-et, könnyebb, ha minden nap ugyanabban az időben veszi be.

Beszélje meg orvosával, hogy mennyi ideig kell a DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM-et szednie. Ne hagyja abba a DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM szedését az orvos utasítása nélkül.

Ha az előírtnál több DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM-et vett be

Azonnal hívja orvosát vagy gyógyszerészét, ha az előírtnál több DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM-et vett be.

Ha elfelejtette bevenni a DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM-et

Ha elfelejtett bevenni egy adagot, pótolja, amilyen hamar eszébe jut. Azonban ha elérkezett a következő adag ideje, hagyja ki az elfelejtett adagot, és csak a szokásos dózist vegye be. Ne vegyen be kétszeres adagot a kihagyott adag pótlására. Ne vegyen be több DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM-et, mint amennyit kezelőorvosa egy napra előírt.

Ha idő előtt abbahagyja a DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM szedését

Az orvos utasítása nélkül **NE** hagyja abba a kapszulák szedését akkor sem, ha jobban érzi magát. Ha orvosa úgy gondolja, hogy már nincs szüksége a DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM-re, legalább 2 hét alatt fogja lecsökkenti az adagot, mielőtt teljesen leállítaná a kezelést.

Néhány betegnél, akik a DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM szedését hirtelen hagyták abba, az alábbi tünetek jelentkeztek:

- szédülés, bizsergő érzés, alvászavarok (valóságnak tűnő álmok, rossz álmok, álmatlanság), nyugtalanság vagy izgatottság, szorongás, hányinger vagy hányás, remegés, fejfájás, ingerlékenység, hasmenés, fokozott verejtékezés vagy forgó jellegű szédülés

Ezek a tünetek általában nem súlyosak, és néhány nap alatt elmúlnak, de ha problémát okoznak Önnek, kérjen tanácsot kezelőorvosától.

Ha bármilyen további kérdése van a készítmény alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg orvosát vagy gyógyszerészét.

4. LEHETSÉGES MELLÉKHATÁSOK

Mint minden gyógyszer, így a DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek. Ezek a mellékhatások rendszerint enyhék vagy mérsékelten súlyosak, és gyakran néhány hét alatt megszűnnek.

Nagyon gyakori mellékhatások (melyek 10 kezelt beteg közül több mint 1 beteget érinthetnek)

- hányinger, aluszékonyság, fejfájás, szédülés és szájszárazság

Gyakori mellékhatások (melyek 100 kezelt beteg közül 1-10 beteget érinthetnek)

- fáradtság, alvászavar, szorongás, izgatottság vagy szokatlan álmok
- remegés vagy zsibbadás, beleértve a bőr zsibbadását vagy bizsergését
- hasmenés, székrekedés, hányinger (hányás), gyomorégés, szelek távozása, gyomorfájás
- fülzúgás (hang észlelése a fülben olyankor is, amikor nincs külső hang)
- homályos látás
- szívdobogásérzés, kipirulás, fokozott verejtékezés, éjszakai verejtékezés
- merevedési zavar, csökkent nemi vágy
- (viszkető) kiütés
- izomfájdalom, izommerevség vagy izomgörcs
- gyakori ásítózás
- étvágytalanság, fogyás

Nem gyakori mellékhatások (melyek 1000 kezelt beteg közül 1-10 beteget érinthetnek)

- torokgyulladás
- a tájékozódás zavara, álmoság, indítékhány
- a megszokottól eltérő ízérzés, figyelemzavar, merevség, görcsök és akaratlan izommozgások, izomrángás, szokatlan járás
- rossz minőségű alvás
- ún. „nyugtalan láb szindróma”
- bőfőgés, emésztési zavar, gyomor-, bélgyulladás
- forgó jellegű szédülés, fülfájás
- májgyulladás, mely hasi fájdalmat okozhat
- pupillatágulat (pupilla: szembogár, a szem közepén lévő sötét pont), látászavar
- gyors vagy szabálytalan szívverés
- szexuális problémák, beleértve a magömlés és az orgazmus változásait
- a megszokottól eltérő menstruációs ciklusok, beleértve az erős vagy elhúzódó vérzéseket
- allergiás reakciók, fokozott hajlam a vérálfutás kialakulására, hólyagok vagy érzékenység a napfényre
- a vérnyomás emelkedése, a kéz- és/vagy lábujjak hidegsége, szédülés (különösen gyors felálláskor), hideg verejtékezés, borzongás vagy ájulás
- a vércukorszint emelkedése
- a megszokottnál több vizet ürítése, éjszakai vizeletürítési kényszer, vizeletürítési nehézség ill. képtelenség vagy gyengébb vizeletsugár
- fogcsikorgatás, meleg- vagy hidegérzet, szomjúság, torokszorulás, orrvérzés
- hízás

Ritka mellékhatások (melyek 10 000 kezelt beteg közül 1-10 beteget érinthetnek)

- a pajzsmirigy csökkent működése
- kiszáradás
- mánia (olyan rendellenesség, melynek tünetei a túlzott aktivitás, csapongó gondolatok és az alvási szükséglet csökkenése)
- rossz lehellet
- megnövekedett szemelnyomás (zöld hályog, glaukóma)
- menopauza (klímáx) tünetei
- az állkapocs izmának összehúzódása
- a szérum koleszterin szint emelkedése, alacsony nátrium szint (melynek tünetei: hányinger és rossz közérzet izomgyengeséggel vagy zavartsággal)
- súlyos allergiás reakció, mely nehézlégzést vagy szédülést vagy csalánkiütést okoz
- görcsrohamok

Egyéb lehetséges mellékhatások

- érzékszervi érzékelés, öngyilkossági gondolatok, vagy viselkedés, erőszakosság és düh
- nyugtalanság vagy a nyugodt ülésre illetve állásra való képtelenség, vagy „szerotonin-szindróma” (ritka reakció, melynek tünetei: fokozott boldogságérzés, álmoság, ügyetlenség, nyugtalanság, részegségérzés, láz, verejtékezés vagy izommerevség)
- élénkpiros vér a székletben, vérhányás vagy szurokszéklet
- szokatlan szagú vizelet
- az ún. anti-diuretikus hormon elégtelen termelődésének tünetegyüttese
- mellkasi fájdalom
- a bőr sárga elszíneződése (sárgaság), májelégtelenség, Stevens–Johnson-szindróma, a bőr vagy a nyálkahártya hirtelen kialakuló duzzanata (ún. angioödéma)

Ha bármely mellékhatás súlyossá válik, vagy ha a betegtájékoztatóban felsorolt mellékhatásokon kívül egyéb tünetet észlel, kérjük, értesítse orvosát vagy gyógyszerészét.

5. HOGYAN KELL A DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM-ET TÁROLNI?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon feltüntetett lejárati idő után ne szedje a DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM-et.

Az eredeti csomagolásban, legfeljebb 30 °C-on tárolandó.

6. TOVÁBBI INFORMÁCIÓK

Mit tartalmaz a DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM

A készítmény **hatóanyaga** a duloxetin.

Minden kapszula 30 vagy 60 mg duloxetint tartalmaz (hidroklorid formájában).

Egyéb összetevők:

Kapszula tartalma: hipromellóz, hipromellóz-acetát-szukcinát, szacharóz, cukor szemcsék, talkum, titán-dioxid (E171), trietil-citrát.

(a szacharózzal kapcsolatos további információkkal kapcsolatban lásd a 2. pont végét)

Kapszulahéj: zselatin, nátrium-lauril-szulfát, titán-dioxid (E171), indigokármin (E132), sárga vas-oxid (E172) (csak a 60 mg) és és ehető zöld jelölőfesték (30 mg) vagy ehető fehér jelölőfesték (60 mg).

Ehető zöld jelölőfesték: szintetikus fekete vas-oxid (E172), szintetikus sárga vas-oxid (E172), propilénlikol, sellak.

Ehető fehér jelölőfesték: titán-dioxid (E171), propilénlikol, sellak, povidon.

Milyen a DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM készítmény külleme és mit tartalmaz a csomagolás

A DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM gyomornedv-ellenálló kemény kapszula.

Minden DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM kapszula pelletekben tartalmazza a hatóanyagot, és bevonata védelmet nyújt a gyomorsav ellen.

A DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM két hatáserősségben kapható: 30 és 60 mg.

A 30 mg kapszula teste átlátszatlan, fehér színű, '30 mg' jelöléssel, kupakja átlátszatlan, kék színű, '9543' jelöléssel ellátva.

A 60 mg kapszula teste átlátszatlan, zöld színű, '60 mg' jelöléssel, kupakja átlátszatlan, kék színű, '9542' jelöléssel ellátva.

A DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM 30 mg 7, 28 és 98 kapszulát tartalmazó csomagolásban kerül forgalomba.

A DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM 60 mg 28 és 98 kapszulát tartalmazó csomagolásban kerül forgalomba.

Nem feltétlenül mindegyik kiegészítés kerül kereskedelmi forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja és a gyártó

Forgalomba hozatali engedély jogosultja: Boehringer Ingelheim International GmbH, Binger Str. 173
D-55216 Ingelheim am Rhein, Németország.

Gyártó: Lilly S.A., Avda. De la Industria, 30, 28108 Alcobendas, Madrid, Spanyolország.

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

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 S.p.A.

Tel: + 39 02 535 51

Κύπρος

Boehringer Ingelheim Ellas A.E.

Τηλ: +30 2 10 89 06 300

Latvija

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH

Tel: +37 167 24 00 68

Lietuva

Boehringer Ingelheim Pharma Ges mbH

Tel.: +370 37 47 39 22

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

A betegtájékoztató engedélyezésének dátuma {dátum}

A gyógyszeréről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség (EMA) internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.