

Lyfið er ekkilengur með markaðsleyfi

VIÐAUKI I

SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Nodetrip 30 mg hörð sýrupolin hylki
Nodetrip 60 mg hörð sýrupolin hylki

2. INNIHALDSLÝSING

Nodetrip 30 mg

Hvert hylki inniheldur 30 mg af duloxetini (sem hýdróklóríð).

Hjálparefni með þekkta verkun

Hvert hylki getur innihaldið allt að 56 mg af súkrósa.

Nodetrip 60 mg

Hvert hylki inniheldur 60 mg af duloxetini (sem hýdróklóríð).

Hjálparefni með þekkta verkun

Hvert hylki getur innihaldið allt að 111 mg af súkrósa.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Hörð sýrupolin hylki.

Nodetrip 30 mg

Ógegnsæ hvít, áletruð með '30 mg' og lokuð með ógegnsæju bláu loki, áletrað með '9543'.

Nodetrip 60 mg

Ógegnsæ hvít, áletruð með „60 mg“ og lokuð með ógegnsæju bláu loki, áletrað með '9542'.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Til meðferðar á alvarlegu þunglyndi (major depressive disorder).

Til meðferðar á útlægum taugaverkjum vegna sykursýki.

Til meðferðar á almennri kvíðaröskun.

Nodetrip er ætlað fullorðnum.

Varðandi frekari upplýsingar sjá kafla 5.1.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Skammtar

Alvarlegt þunglyndi

Ráðlagður upphafsskammtur og viðhaldsskammtur er 60 mg einu sinni á dag án tillits til máltíða.

Skammtar yfir 60 mg einu sinni á dag, upp að hámarksskammti 120 mg á dag hafa verið metnir með tilliti til öryggis í klínískum rannsóknum. Hins vegar benda upplýsingar úr klínískum rannsóknum ekki til þess að sjúklingar sem svara ekki ráðlögum upphafsskammti hafi gagn af hærri skammti.

Svörun sést venjulega eftir 2-4 vikna meðferð.

Mælt er með að meðferð sé veitt í nokkra mánuði eftir að svörun hefur fengist til að forðast bakslag. Fyrir sjúklinga sem svara duloxetin meðferð og hafa sögu um endurteknar þunglyndislotur ætti að hafa í huga frekari langtíma meðferð með skömmtunum 60 til 120 mg/dag.

Almenn kvíðaröskun

Ráðlagður upphafsskammtur fyrir sjúklinga með almenna kvíðaröskun er 30 mg einu sinni á dag með eða án matar. Fyrir sjúklinga sem svara meðferð ekki nægilega vel á að auka skammtinn í 60 mg, sem er venjulegur viðhaldsskammtur hjá flestum sjúklingum.

Upphafsskammtur og viðhaldsskammtur hjá sjúklingum sem þjást einnig af alvarlegu þunglyndi er 60 mg einu sinni á dag (sjá einnig ráðleggingar um skammta hér fyrir ofan).

Skammtar allt að 120 mg á dag hafa sýnt verkun og hafa verið metnir með tilliti til öryggis í klínískum rannsóknum. Auka má skammt upp í 90 mg eða 120 mg hjá þeim sjúklingum sem svara ekki nægilega vel 60 mg skammti. Aukning skammta á að byggjast á klínískri svörun og þolanleika.

Mælt er með að halda meðferð áfram í nokkra mánuði eftir að svörun hefur fengist til að koma í veg fyrir bakslag.

Útlægir taugaverkir vegna sykursýki

Ráðlagður upphafsskammtur og viðhaldsskammtur er 60 mg einu sinni á dag án tillits til máltíða. Skammtar yfir 60 mg einu sinni á dag, upp að hámarksskammti 120 mg á dag gefið í jöfnum skömmtum hafa verið metnir með tilliti til öryggis í klínískum rannsóknum. Mikill einstaklingsmunur er á plasmabéttni duloxetins (sjá kafla 5.2). Því gætu sjúklingar með ófullnægjandi svörun á 60 mg haft gagn af hærri skammti.

Svörun við meðferðinni skal metin eftir 2 mánuði. Ólíklegt er að sjúklingar sem fá ófullnægjandi svörun í upphafi fái frekari svörun eftir þann tíma.

Endurmeta skal ávinning meðferðarinnar reglulega (að minnsta kosti á þriggja mánaða fresti) (sjá kafla 5.1).

Sérstakir sjúklingahópar

Aldraðir

Ekki er mælt með skammtaaðlögun hjá öldruðum sem eingöngu er byggð á aldri. Aldraðir skulu meðhöndlaðir með varúð eins og við á um önnur lyf, sérstaklega með Nodetrip 120 mg/dag þar sem takmarkaðar upplýsingar eru til um notkun lyfsins við alvarlegu þunglyndi (sjá kafla 4.4 og 5.2).

Skert lifrarástarfsemi

Nodetrip má ekki að gefa sjúklingum með lifrarsjúkdóm með skertri lifrarástarfsemi (sjá kafla 4.3 og 5.2).

Skert nýrnarástarfsemi

Ekki er þörf á skammtaaðlögun hjá sjúklingum með væga eða miðlungs skerðingu á nýrnarástarfsemi (kreatínín úthreinsun 30 til 80 ml/mín.). Ekki má gefa sjúklingum með mikið skerta nýrnarástarfsemi (kreatínín úthreinsun <30 ml/mín.; sjá kafla 4.3) Nodetrip.

Börn

Ekki má nota duloxetin hjá börnum og unglíngum yngri en 18 ára við alvarlegu þunglyndi vegna áhættu að því er varðar öryggi og verkun (sjá kafla 4.4, 4.8 og 5.1).

Öryggi og verkun duloxetins í meðferð við almennri kvíðaröskun hjá börnum á aldrinum 7-17 ára liggur ekki fyrir. Tiltækum upplýsingum er lýst í köflum 4.8, 5.1 og 5.2.

Öryggi og verkun duloxetins í meðferð við útlægum taugaverkjum vegna sykursýki hefue ekki verið rannsakað. Engin gögn eru fyrirtiliggjandi.

Meðferð hætt

Forðast skal að hætta snögglega að taka lyfið. Þegar meðferð með Nodetrip er hætt, skal skammturinn lækkaður hægt og rólega á einum til tveimur vikum til þess að minnka hættu á fráhrarfseinkennum (sjá kafla 4.4 og 4.8). Ef fráhrarfseinkenni koma fram eftir að skammtur hefur verið lækkaður eða eftir að meðferð er hætt má íhuga að halda áfram meðferð á sama skammti og ávísað var áður. Í framhaldi af því getur læknirinn haldið áfram að lækka skammtinn en mun hæggar en áður.

Lyfjagjöf

Til inntöku.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

Nodetrip á ekki nota samhliða ósérhæfðum, óafturkræfum mónóamín oxidasa hemlum (MAO-hemlum) (sjá kafla 4.5).

Lifransjúkdómur með skertri lifrarstarfsemi (sjá kafla 5.2).

Ekki ætti að nota Nodetrip samhliða fluvoxamini, ciprofloxacini eða enoxacini (þ.e. virkum CYP1A2 hemlum) því það veldur hækkaðri plasmabéttni duloxetins (sjá kafla 4.5).

Mikið skert nýrnastarfsemi (kreatínín úthreinsun <30 ml/mín.) (sjá kafla 4.4).

Ekki má hefja meðferð með Nodetrip hjá sjúklingum með háþrýsting sem ekki næst stjórn á vegna hugsanlegrar hættu á hættulegri blóðþrýstingshækkun hjá sjúklingunum (sjá kafla 4.4 og 4.8).

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Gedhæð og krampar

Nodetrip skal notað með varúð hjá sjúklingum með sögu um gedhæð eða sem hafa greinst með gedhvarfasýki og/eða krampa.

Ljósopsstæring

Ljósopsstæringu hefur verið lýst og tengd við duloxetin, því ætti að ávísa Nodetrip með varúð hjá sjúklingum með hækkaðan augnþrýsting eða með þekktu hættu á bráðri þrönghornsgláku.

Blóðþrýstingur og hjartsláttartíðni

Hjá sumum sjúklingum hefur duloxetin verið tengt hækkun á blóðþrýstingi og klínískt marktækum háþrýstingi. Þetta getur verið vegna noraðrenvirkra áhrifa duloxetins. Greint hefur verið frá tilfellum af hættulegri blóðþrýstingshækkun með duloxetini, sérstaklega hjá sjúklingum sem eru með háþrýsting fyrir meðferð. Þar af leiðandi er ráðlagt að fylgjast með blóðþrýstingi sérstaklega á fyrsta mánuði meðferðar hjá sjúklingum með þekktan háþrýsting og/eða aðra hjartasjúkdóma. Nota skal duloxetin með varúð ef aukin hjartsláttartíðni eða hækkaður blóðþrýstingur gæti stofnað ástandi sjúklings í hættu. Einnig skal nota duloxetin með varúð með öðrum lyfjum sem geta skert umbrot þess (sjá kafla 4.5). Íhuga skal annaðhvort lækkingu skammta eða smám saman hætta meðferð ef sjúklingar finna fyrir viðvarandi hækkun á blóðþrýstingi meðan á duloxetin meðferð stendur (sjá kafla 4.8). Hjá sjúklingum með háþrýsting sem ekki næst stjórna á skal ekki hefja meðferð með duloxetini (sjá kafla 4.3).

Skert nýrnastarfsemi

Plasmabéttni duloxetins hækkar hjá sjúklingum með mikið skerta nýrnastarfsemi sem krefst blóðskilunar (kreatínín úthreinsun <30 ml/mín.). Sjá nánari upplýsingar í kafla 4.3 um sjúklinga með mikið skerta nýrnastarfsemi. Sjá nánari upplýsingar í kafla 4.2 um sjúklinga með væga eða miðlungs skerta nýrnastarfsemi.

Serótónínheilkenni

Eins og með öðrum serótónvirkum eignum, getur serótónínheilkenni, sem er lífshættulegt ástand, komið fyrir við meðferð með duloxetini, einkum við samtímis meðferð með öðrum serótónvirkum

efnum (þ.m.t. SSRI lyfjum, SNRI lyfjum, þríhringlaga þunglyndislyfjum eða triptönum), efnum sem skerða umbrot serótóníns eins og MAO-hemlum, eða með sefandi lyfjum eða öðrum dópamínblökkum sem geta haft áhrif á serótónvirk taugaboðefnakerfi (sjá kafla 4.3 og 4.5).

Einkenni serótónínheilkennis geta komið fram sem breytingar á geði (t.d. æsingur, ofskynjun, dá), einkenni frá sjálfvirka taugakerfinu (t.d. hraðtaktur, óstöðugur blóðþrýstingur, ofurhiti), tauga- og vöðvafrávik (t.d. ofviðbrögð, vanhnitun (incoordination)) og/eða einkenni frá meltingarfærum (t.d.,ógleði, uppköst, niðurgangur).

Ef klínísk stoð er fyrir samtímis meðferð með duloxetini og öðrum serótónvirkum efnum sem geta haft áhrif á serótónvirk og/eða dópamínvirk taugaboðefnakerfi, er ráðlegt að fylgjast vel með sjúklingunum, einkum í upphafi meðferðar og ef skammtar eru hækkaðir.

Jóhannesarjurt

Tíðni aukaverkana getur aukist ef Nodetrip er notað samhliða náttúruyfjum sem innihalda jóhannesarjurt (*Hypericum perforatum*).

Sjálfsvíg

Alvarlegt þunglyndi og almenn kvíðaröskun

Þunglyndi er tengt aukinni hættu á sjálfsvígshugsunum, sjálfsskaða og sjálfsvígum (sjálfsvígstengdum atburðum). Þessi áhætta er til staðar uns marktækur bati fæst. Fylgjast skal náið með sjúklingum uns bati fæst, því ekki er víst að batamerki sjáist á fyrstu vikum meðferðar. Almenn klínísk reynsla er að sjálfsvígshættan geti aukist á fyrstu batastigum.

Aðrir geðsjúkdómar sem Nodetrip er ávísað fyrir geta einnig átt þátt í aukinni hættu á sjálfsvígstengdum atvikum. Að auki geta þessir sjúkdómar verið til staðar ásamt alvarlegu þunglyndi. Sömu varúðarráðstöfunum á því að fylgja þegar sjúklingar með alvarlegt þunglyndi eru meðhöndlaðir og þegar sjúklingar með aðra geðsjúkdóma eru meðhöndlaðir.

Þekkt er að sjúklingum með sögu um sjálfsvígstengda atburði eða þeim sem hafa verulegar sjálfsvígshugsanir áður en meðferð er hafin er mun hættara við sjálfsvígshugleiðingum og sjálfsmorðshegðun og þess vegna skal fylgjast náið með þeim meðan á meðferð stendur. Safngreining á gögnum úr klínískum lyfleysusamanburðarrannsóknnum á þunglyndislyfjum til meðferðar á geðsjúkdómum sýnir fram á að tilhneiging til sjálfsvígshægðunar er ríkari meðal sjúklinga, yngri en 25 ára, sem nota þunglyndislyf en þeirra sem fá lyfleysu.

Dæmi eru um sjálfsvígshugsanir og sjálfsvígssatferli meðan á duloxetin meðferð stendur eða skömmu eftir að meðferð var hætt (sjá kafla 4.8).

Fylgjast skal náið með sjúklingum sérstaklega þeim sem eru í sérstakri áhættu, einkum í upphafi meðferðar og ef skömmtum er breytt. Aðvara skal sjúklinga (og aðstandendur sjúklinga) um þörf á að fylgjast með hvort klínískt ástand versni, hvort um er að ræða sjálfsvígshægðun eða sjálfsvígshugsanir og fylgjast með óvanalegum breytingum á hegðan og að leita lækniástoðar samstundis ef þessi einkenni koma fram.

Útægir taugaverkir vegna sykursýki

Eins og við á um önnur lyf með svipuð lyfjafræðileg áhrif (þunglyndislyf), eru einstaka dæmi um sjálfsvígshugmyndir og sjálfsvígstilburði meðan á duloxetin meðferð stendur eða skömmu eftir að meðferð var hætt. Sjá upplýsingar hér að ofan um áhættuþætti sem tengjast sjálfsmorðstilhneigingum í þunglyndi. Læknar skulu hvetja sjúklinga til að tilkynna um allar bölsýnishugsanir eða vanlíðan.

Notkun hjá börnum og unglíngum undir 18 ára aldri

Ekki ætti að nota Nodetrip til að meðhöndla börn og unglíngum undir 18 ára aldri. Sjálfsvígstengd hegðan (tilraunir til sjálfsvígss og sjálfsvígshugsanir) og fjandskapur (aðallega árársarhneigð, mótþrói og reiði) komu oftast fram í klínískum rannsóknnum hjá börnum og unglíngum sem voru meðhöndluð með þunglyndislyfjum samanborið við þau sem fengu lyfleysu. Ef samt sem áður er ákveðið að meðhöndla, byggt á klínískri þörf, þarf að fylgjast vandlega með því hvort sjálfsvígseinkenni koma

fram hjá sjúklingnum (sjá kafla 5.1). Að auki skortir langtíma upplýsingar um öryggi hjá börnum og unglingum á vöxt, þroska og vitsmuna og atferlisþroska (sjá kafla 4.8).

Blæðingar

Lýst hefur verið óeðlilegum blæðingum eins og flekkblæðingum, vefjablæðingum (purpura) og blæðingum í maga og görnum hjá sérhæfðum serótónín endurupptöku hemlum (SSRI) og serótónín/noradrenalin endurupptöku hemlum (SNRI), þar með talið duloxetín. Duloxetín getur aukið hættu á blæðingum eftir fæðingu (sjá kafla 4.6). Gæta skal varúðar hjá sjúklingum sem taka blóðþynnningarlyf/eða lyf sem vitað er að hafa áhrif á starfsemi blóðflagna (t.d. NSAIDs eða asetýlsalisýl sýra (ASA)), og hjá sjúklingum með þekkta tilhneigingu til blæðinga.

Natríumlækkun í blóði

Tilkynnt hefur verið um tilfelli natríumlækkunar í blóði þegar Nodetrip er gefið, þar með talin tilfelli með natríumgildi í sermi undir 110 mmól/l. Natríumlækkunin gæti verið vegna truflunar á seytingu þvagstemma vaka (SIADH). Flest tilfelli natríumlækkunar komu fram hjá öldruðum sjúklingum sérstaklega í tengslum við nýlega sögu eða sjúkdóma sem leiða til breytinga á vökvajafnvægi. Gæta skal varúðar hjá sjúklingum sem eru í aukinni hættu á natríumlækkun í blóði; eins og aldraðir, sjúklingar með skorpulífur eða vessaþurrð og sjúklingar á þvagræsilyfjameðferð.

Meðferð hætt

Fráhvarfseinkenni eru algeng þegar meðferð er hætt, sérstaklega ef meðferð er stöðvuð skyndilega (sjá kafla 4.8). Í klínískum rannsóknum fengu u.þ.b. 45% sjúklinga sem meðhöndlaðir voru með Nodetrip og 23% sjúklinga sem fengu lyfleysu aukaverkanir þegar meðferð var hætt skyndilega. Hættan á fráhvarfseinkennum sem sjást hjá SSRI og SNRI lyfjum geta verið háð mörgum þáttum þ.á m. lengd og skammti meðferðar og hraða skammtalækkunar. Algengustu aukaverkanir sem greint hefur verið frá eru taldar upp í kafla 4.8. Almennu eru þessi einkenni væg eða hófleg, hinsvegar, geta þau verið hjá sumum sjúklingum allveruleg. Þau eiga sér yfirleitt stað á fyrstu dögnum eftir að meðferð er hætt, en örsjaldan hefur verið greint frá slíkum einkennum hjá sjúklingum sem hafa óvart gleymt að taka skammt. Almennu séð eru þessi einkenni skammvinn og ganga venjulega til baka innan 2 vikna, þó það geti tekið lengri tíma hjá sumum einstaklingum (2-3 mánuði eða lengur). Þess vegna er mælt með því að þegar hætt er á duloxetín meðferð sé það gert hægt og rólega á tímabili sem spanni ekki minna en 2 vikur, allt eftir þörfum sjúklingsins (sjá kafla 4.2).

Aldraðir

Takmarkaðar upplýsingar eru til um notkun Nodetrip 120 mg hjá öldruðum sjúklingum með alvarlegar þunglyndisraskanir. Þess vegna skal gæta varúðar þegar aldraðir eru meðhöndlaðir með hámarksskömmtum (sjá kafla 4.2 og 5.2). Takmarkaðar upplýsingar eru til um notkun Nodetrip hjá öldruðum sjúklingum með almenna kvíðaröskun.

Hvíldaróþol/skynhreyfingarleysi

Notkun duloxetins hefur verið tengd myndun hvíldaróþols, sem einkennist af huglægu óþægilegu eða tilfinnanlegu einræðis og þörf á hreyfingu og einnig oft vangetu til þess að standa eða sitja kyrr. Þetta á sér oftast stað á fyrstu vikum meðferðar. Skaðlegt getur verið að auka skammta hjá þeim sjúklingum sem fá þessi einkenni.

Lyf sem innihalda duloxetín

Mismunandi lyf sem innihalda duloxetín eru fáanleg við mismunandi ábendingum (meðferð við taugaverkjum vegna sykursýki, alvarlegu þunglyndi, almennri kvíðaröskun og áreynsluþvagleka). Forðast skal samhliða notkun á fleiri en einu þessara lyfja.

Lifrabólga/Aukin lifrarendím

Greint hefur verið frá lifrarskaða við notkun duloxetins (sjá kafla 4.8), þar með talið verulegri hækkun á lifrarendímunum (>10 sinnum eðlileg efri mörk), lifrabólgu og gulu. Flest tilvikin áttu sér stað á fyrstu mánuðum meðferðar. Mynstur lifrarskemmdanna var aðallega innan lifrarfrumnanna. Nota skal duloxetín með varúð hjá sjúklingum sem meðhöndlaðir eru með öðrum lyfjum sem tengjast lifrarskaða.

Kynlífstruflun

Sértækir serótónín-endurupptökuhemlar (SSRI)/serótónín noradrenalín-endurupptökuhemlar (SNRI) geta valdið einkennum kynlífstruflunar (sjá kafla 4.8). Borist hafa tilkynningar um langvarandi kynlífstruflun þar sem einkennin eru enn til staðar þrátt fyrir að notkun SSRI-/SNRI-lyfja sé hætt.

Súkrósi

Nodetrip hörð sýrupolin hylki innihalda súkrósa. Sjúklingar með mjög sjaldgæft arfgengt frúktósa óþol, glúkósa-galaktósa vanfrásog eða súkrasa-isomaltasa skort skulu ekki taka lyfið.

Natríum

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverju hylki, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Monóamínóoxidasahemlar (MAO-hemlar): vegna hættu á serótónínheilkenni skal ekki nota duloxetin samhliða ósérhæfðum, óafturkræfum MAO-hemlum eða innan minnst 14 dögum frá því að meðferð með MAO-hemlum var hætt. Miðað við helmingunartíma duloxetins skulu líða minnst 5 dagar frá því að meðferð með Nodetrip var hætt áður en meðferð með MAO-hemlum hefst (sjá kafla 4.3).

Fyrir sérhæfða, afturkræfa MAO hemla, eins og moclobemid, er hættan á serótónín heilkenni minni. Samt sem áður er Ekki er mælt með samhliða notkun á Nodetrip og sérhæfðum, afturkræfum MAO-hemlum eins og moclobemíði (sjá kafla 4.4). Sýklalyfið linezólíð er afturkræfur ósérhæfður MAO-hemill og á ekki að gefa sjúklingum sem fá meðferð með Nodetrip (sjá kafla 4.4).

Lyf sem hamla CYP1A2: þar sem CYP1A2 tekur þátt í umbroti duloxetins, er líklegt að samhliða notkun duloxetins með öflugum CYP1A2 hemlum auki þéttni duloxetins. Fluvoxamin (100 mg einu sinni á dag), sem er öflugur CYP1A2 hemill, lækkaði greinanlega plasma úthreinsun duloxetins um u.þ.b. 77% og 6 faldaði AUC_{0-t}. Því ætti ekki að gefa Nodetrip samhliða öflugum CYP1A2 hemlum eins og fluvoxamini (sjá kafla 4.3).

Lyf sem verka á miðtaugakerfið: áhættan af gjöf duloxetins samhliða öðrum lyfjum með verkun á miðtaugakerfið hefur ekki verið metin kerfisbundið nema eins og lýst er í þessum kafla. Þar af leiðandi skal gæta varúðar þegar Nodetrip er tekið samhliða öðrum lyfjum eða efnum sem verka á miðtaugakerfið þar með talið áfengi og róandi lyf (t.d. benzodiazepín lyf, morfín lík lyf, sefandi lyf, phenobarbital, andhistamín með róandi verkun).

Virki efni: Mjög sjaldgæf tilvik eru um serótónínheilkenni hjá sjúklingum sem nota SSRI/SNRI lyf samhliða serótónírvirkum efnum. Gæta skal varúðar ef Nodetrip er gefið samhliða serótónírvirkum efnum eins og SSRI lyfjum, SNRI lyfjum, þríhringlaga þunglyndislyfjum eins og clomipramíni og amitriptylíni, MAO-hemlum eins og moclobemíði eða linezólíði-, jóhannesarjurt (*Hypericum perforatum*) eða triptanlyfjum, tramadoli, pethidíni og tryptophani (sjá kafla 4.4).

Áhrif duloxetins á önnur lyf

Lyf sem eru umbrotin af CYP1A2: engin marktæk áhrif á lyfjahvörf teófýllíns, sem er CYP1A2 hvarfefni, þegar það var gefið samtímis duloxetini (60 mg tvisvar á dag).

Lyf umbrotin af CYP2D6: duloxetin er miðlungs öflugur CYP2D6 hemill. Þegar duloxetin var gefið í 60 mg skammti tvisvar á dag með stökum skammti af desipramíni, sem er CYP2D6 hvarfefni, jókst AUC desipramíns þrefalt. Samtímis gjöf duloxetins (40 mg tvisvar á dag) eykur jafnvægis AUC tolterodíns (2 mg tvisvar á dag) um 71% en hefur ekki áhrif á lyfjahvörf virka 5-hydroxy umbrotsefnisins og ekki er mælt með skammtaáðlögun. Ef Nodetrip er gefið samhliða lyfjum sem eru aðallega umbrotin af CYP2D6 (risperidón, þríhringlaga geðdeyfðarlyf [TCAs] svo sem nortriptylín, amitriptylín og ímipramín) skal það gert með varúð sérstaklega ef þau eru með þröngan lækningalegan stuðul (svo sem flekainíð, própafenón og metóprólól).

Getnaðarvarnartöflur og aðrir sterar: niðurstöður *in vitro* rannsókna sýna að duloxetin virkjar ekki ensímvirgni CYP3A. Sérstakar *in vivo* rannsóknir á milliverkunum lyfjanna hafa ekki verið framkvæmdar.

Segavarnarlyf og blóðflöguhemjandi lyf: Gæta skal varúðar þegar duloxetin er notað samtímis segavarnarlyfjum til inntöku eða blóðflöguhemjandi lyfjum vegna hugsanlegrar aukinnar hættu á blæðingum sem rekja má til milliverkunar. Hækkanir á INR (*International Normalized Ratio*) gildum hafa komið fram þegar sjúklingum er gefið duloxetin samtímis warfaríni. Samhliða notkun duloxetins og warfaríns við stöðugt ástand í heilbrigðum einstaklingum í klínískri lyfjafræðirannsókn sýndi hins vegar ekki fram á marktæka breytingu á INR frá grunnlínu eða á lyfjahvörfum R- eða S- warfaríns.

Áhrif annarra lyfja á duloxetin

Sýrubindandi lyf og H2 blokkar: samtímis gjöf duloxetins og sýrubindandi lyfja sem innihalda ál og magnesíum eða með famotidini hafi engin marktæk áhrif á frásogshraða eða magn duloxetins sem frásogaðist eftir inntöku 40 mg skammts.

Lyf sem virkja CYP1A2: Þýðisgreining á lyfjahvörfum hafa sýnt að reykingamenn hafa næstum 50% lægri duloxetinþéttni í plasma samanborið við þá sem reykja ekki.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Meðganga

Dýrarrannsóknir hafa sýnt skaðleg áhrif á frjósemi við altæka útsetningu duloxetins (AUC) sem var lægri en mesta klíníska útsetningin (sjá kafla 5.3).

Tvær stórar áhorfsrannsóknir benda ekki til aukinnar heildarhættu á meiri háttar vansköpunum (önnur var gerð í Bandaríkjunum með þátttöku 2.500 kvenna sem voru útsettar fyrir duloxetini á fyrsta þriðjungi meðgöngu, en hin var gerð í Evrópu með þátttöku 1.500 kvenna sem voru útsettar fyrir duloxetini á fyrsta þriðjungi meðgöngu). Niðurstöður greininga á sértækum vansköpunum, svo sem vansköpunum á hjarta, voru ekki ótvíræðar.

Í evrópsku rannsókninni tengdist útsetning móður fyrir duloxetini seint á meðgöngu (hvenær sem er frá 20. viku meðgöngu fram að fæðingu) aukinni hættu á fyrirburafæðingu (innan við tvöfalt, samsvarar u.þ.b. 6 fyrirburum fleiri hjá hverjum 100 konum sem fengu meðferð með duloxetini seint á meðgöngu). Meirihluti fyrirburafæðinga varð á 35. eða 36. viku meðgöngu. Þessi tengsl sáust ekki í bandarísku rannsókninni.

Gögn sem fengin voru í Bandaríkjunum með því að fylgjast með konum eftir fæðingu hafa gefið vísbendingar um aukna hættu (innan við tvöfalt) á blæðingum eftir fæðingu eftir útsetningu fyrir duloxetini innan við mánuði fyrir fæðingu.

Faraldsfræðileg gögn gefa til kynna að notkun SSRI lyfja á meðgöngu, sérstaklega á seinni hluta meðgöngu, geta aukið áhættu á þrálátum lungnaháþrýstingi hjá nýfæddum börnum (PPHN). Þó svo að engar rannsóknir hafi kannað tengsl PPHN við SNRI lyf, er ekki hægt að útiloka þessa áhættu með duloxetini þegar tekið er tillit til sambærilegrar verkunar lyfsins (serótónín endurupptökuhemill).

Eins og með önnur serótónvirk lyf er hugsanlegt að nýburinn fái fráhrarfseinkenni ef móðirin tók duloxetin skömmu fyrir fæðingu. Fráhrarfseinkenni tengd duloxetini geta meðal annars verið minnkuð vöðvaspenna, skjálfti, taugaspenna, erfiðleikar við fæðugjöf, öndunarerfiðleikar og flog. Flest tilfelli hafa komið fram annað hvort við fæðingu eða innan fárra daga frá fæðingu.

Aðeins ætti að nota Nodetrip á meðgöngu ef hugsanlegur ávinningur réttlætir hugsanlega áhættu fyrir fóstur. Konum skal ráðlagt að láta lækinn vita ef þær verða þungaðar eða hafa í hyggju að verða þungaðar meðan á meðferð stendur.

Brjóstagjöf

Duloxetin skilst mjög lítillega út í brjóstamjólk manna, þetta er byggt á rannsóknum á 6 mjólkandi sjúklingum, sem ekki voru með barn á brjósti. Áætlaður daglegur skammtur ungbarnsins á grundvelli mg/kg er u.þ.b. 0,14% af þeim skammti sem móðirin fær (sjá kafla 5.2). Ekki er mælt með notkun Nodetrip meðan á brjóstgjöf stendur yfir þar sem örugg notkun duloxetins hjá ungbörnum er ekki þekkt.

Frjósemi

Duloxetin hafði ekki áhrif á frjósemi karldýra, í dýrarannsóknum og áhrif á kvendýr komu aðeins fram eftir skammta sem leiddu til eiturvekana á móður.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Engar rannsóknir hafa verið gerðar til að kanna áhrif lyfsins á hæfni til aksturs eða notkunar véla. Nodetrip gæti valdið róandi áhrifum og sundli. Leiðbeina skal sjúklingum um að ef þeir finna fyrir róandi áhrifum eða sundli skulu þeir forðast athafnir sem gætu reynst hættulegar, svo sem að aka eða stjórna vélum.

4.8 Aukaverkanir

a. Samantekt á öryggi

Algengustu aukaverkanirnar sem vart varð við hjá sjúklingum á Nodetrip meðferð voru ógleði, höfuðverkur, munnpurrkur, svefnhöfgi og sundl. Samt sem áður voru meirihluti algengra aukaverkana vægar til miðlungs alvarlegar, þær byrjuðu venjulega skömmu eftir upphaf meðferðar og flestar höfðu tilhneigingu til að dvína, jafnvel þegar meðferð var haldið áfram.

b. Samantekt á aukaverkunum, settar upp í töflu

Tafla 1 sýnir þær aukaverkanir sem tilkynnt var um í almennum aukaverkanatilkynningum og sem komu fram í samanburðarrannsóknum við lyfleysu.

Tafla 1: Aukaverkanir

Áætluð tíðni: Mjög algengar ($\geq 1/10$), algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$).

Innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

Mjög algengar	Algengar	Sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar	Koma örsjaldan fyrir
<i>Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra</i>				
		Barkakýlisbólga		
<i>Ónæmiskerfi</i>				
			Bráðaofnæmisviðbrögð Ofnæmis-sjúkdómar	
<i>Innkirtlar</i>				
			Skjaldvaka-brestur	
<i>Efnaskipti og næring</i>				
	Minnkuð matarlyst	Hár blóðsykur (einkum tilkynnt hjá sjúklingum með sykursýki)	Vessaþurrð Blóðnatríum-lækkun Óeðlileg seyting Þvagstammuvaka (SIADH) ⁶	
<i>Geðræn vandamál</i>				

	Svefnleysi Æsingur Minnkuð kynhvöt Kviði Afbrigðileg fullnæging Afbrigðilegir draumar	Sjálfsvígs- hugleiðingar ^{5,7} , Svefntruflanir Tannagnístran Vistarfirring Sinnuleysi	Sjálfsvígs-tengd hegðan ^{5,7} Geðhæð Ofskynjanir Árásarhneigð og reiði ⁴	
<i>Taugakerfi</i>				
Höfuðverkur Svefnþrunging	Sundl Svefnhöfgi Skjálfti Náladofi	Vöðvareykja- krampi Hvíldaróþol ⁷ Taugaóstyrkur Athyglis- truflanir Bragðskyns- truflanir Hreyfibilun Fótaeirð (Restless legs syndrome) Slæm svefngæði	Serótónín heilkeni ⁶ Krampi ¹ Skynhreyfi- eirðarleysi ⁶ Utanstrýtu- einken ⁶	
<i>Augu</i>				
	Þokusýn	Ljósops- stæring Sjónskerðing	Gláka	
<i>Eyru og völundarhús</i>				
	Eyrnasuð ¹	Svimi Eyrnaverkur		
<i>Hjarta</i>				
	Hjartsláttar- ónot	Hraðtaktur Hjartsláttar- truflanir ofan slegils, aðallega gátta- titringur		
<i>Æðar</i>				
	Hækkaður blóðþrýstingur ³ Andlitsroði	Yfirlíð ² Háþrýstingur ^{3,7} Réttstöðu- blóðþrýstings- fall ² Útlimakuldi	Hættuleg blóðþrýstings- hækkun ^{3,6}	
<i>Öndunarferi, brjósthól og miðmæti</i>				
	Geispar	Herringur í kverkum Blóðnasir	Millivefslungna- sjúkdómur ¹⁰ Rauðkyrninga- lungnabólga ⁶	
<i>Meltingarfæri</i>				
Ógleði Munnþurrkur	Hægðatregða Niðurgangur Kviðverkir Uppköst	Blæðing í maga og görnum ⁷ Maga- og	Munnbólga Blóðhægðir Andremma Smásæ	

	Meltingar- truflun Vindgangur	garnabólga Ropi Magabólga Kyngingar- tregða	ristilbólga ⁹	
<i>Lifur og gall</i>				
		Lifrabólga ³ Hækkuð lifrarensím (ALT, AST, alkalískur fosfatasi) Bráður lifrarskaði	Lifrabilun ⁶ Gula ⁶	
<i>Húð og undirhúð</i>				
	Aukin svitamyndun Útbrot	Nætursviti Ofsakláði Snertiofnæmi Kaldur sviti Ljósnaemi Aukin tilhneiging til marbletta	Stevens-Johnson heilkenni ⁶ Ofsabjúgur ⁶	Æðabólga í húð
<i>Stoðkerfi og bandvefur</i>				
	Stoðkerfis- verkir Vöðvakrampar	Vöðvastífni Vöðvakippir	Kjálkastjarfi	
<i>Nýru og þvagfæri</i>				
	Þvaglátstregða Tíð þvaglát	Þvagteppa Þvaghik Næturmiga Ofsamiga Munnkað þvagflæði	Óeðlileg lykt af þvagini	
<i>Æxlunarfæri og brjóst</i>				
	Ristruflun Sáðlátsröskun Sáðláts- seinkun	Blæðing í æxlunarfærum kvenna Óeðlilegar tíðablæðingar Kynlífs- vandamál Verkur í eistum	Tíðahvarfa- einkenni Mjólkurflæði Mjólkur- kveikjublæði Blæðing eftir fæðingu ⁶	
<i>Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað</i>				
	Byltur ⁸ Þreyta	Brjóstverkur ⁷ Einkennileg líðan Kulda- tilfinning Þorsti Kuldahrollur Lasleiki Hita- tilfinning		

		Sérkennilegt göngulag		
<i>Rannsóknarniðurstöður</i>				
	Þyngdartap	Þyngdaraukning Hækkaður kreatín fosfókínasi í blóði Kalíumhækkun í blóði	Hækkað kólesteról í blóði	

¹Einnig hefur verið greint frá tilfellum af krampa og eyrnasuði að meðferð lokinni.

²Greint hefur verið frá réttstöðublóðþrýstingsfalli og yfirliði sérstaklega við upphaf meðferðar.

³Sjá kafla 4.4.

⁴Greint hefur verið frá tilfellum af árásarhneigð og reiði, einkum við upphaf meðferðar eða eftir að meðferð lýkur.

⁵Greint hefur verið frá tilfellum af sjálfsvígshugleiðingum og sjálfsvígstengdri hegðun meðan á duloxetin meðferð stendur eða stuttu eftir að meðferð lýkur (sjá kafla 4.4).

⁶Tíðni áætluð út frá aukaverkanatilkyningum eftir markaðssetningu; hafa ekki komið fyrir í klínískum samanburðarrannsóknnum með lyfleysu.

⁷Ekki tölfræðilega marktækur munur miðað við lyfleysu.

⁸Byltur voru algengari hjá öldruðum (≥ 65 ára).

⁹Áætluð tíðni út frá heildargögnum úr klínískum rannsóknnum.

¹⁰Tíðni áætluð út frá niðurstöðum úr klínískum samanburðarrannsóknnum með lyfleysu.

c. Lýsing á völdum aukaverkunum

Algengt er að fráhrarfseinkenni komi fram þegar hætt er að taka duloxetin (sérstaklega ef hætt er skyndilega). Algengast er að greint sé frá sundli, skyndtruflunum (þar með talið náladofa eða tilfinningu um raflost, sérstaklega í höfði), svefntruflunum (þ.m.t. svefnleysi og ofsalegum draumum), þreytu, svefndrunga, geðæsingi eða kvíða, ógleði og/eða uppköstum, skjálfta, höfuðverk, vöðvaverk, bráðlyndi, niðurgangi, ofsvita og svima.

Almennt gildir um sérhæfða serótónín endurupptöku hemla (SSRI lyf) og serótónín/noradrenalín endurupptöku hemla (SNRI lyf) að þessi einkenni eru væg eða hófleg og skammvinn, hinsvegar, geta þau verið hjá sumum sjúklingum alvarleg og/eða langvinn. Þess vegna er mælt með lækun skammta hægt og rólega þegar duloxetin meðferðin er ekki lengur talin nauðsynleg (sjá kafla 4.2 og 4.4).

Lítill en tölfræðilega marktæk hækkun á fastandi blóðsykri kom fram í 12 vikna bráðafasa í þremur klínískum rannsóknnum á duloxetini hjá sjúklingum með taugaverki vegna sykursýki sem meðhöndlaðit voru með duloxetini. HbA_{1c} gildi voru stöðug bæði hjá sjúklingum meðhöndluðum með duloxetini og lyfleysu. Í framlengdum fasa rannsóknanna, sem stóð í allt að 52 vikur, varð hækkun á HbA_{1c} gildum hjá bæði duloxetin hópnum og þeim sem fengu hefðbundna meðferð, en meðalhækkunin var 0,3% hærrí hjá hópnum sem meðhöndlaður var með duloxetini. Það varð einnig lítill hækkun á fastandi blóðsykri og heildarkólesteróli hjá sjúklingunum sem fengu duloxetin á meðan að rannsóknargildi voru lítillaga lækkuð í hópnum sem fékk hefðbundna meðferð.

Leiðrétt QT bil (QTc) hjá sjúklingum á duloxetin meðferð var ekki frábrugðið því sem sást hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu. Enginn klínískt mikilvægur munur var á QT, PR, QRS eða QTcB mælingum milli sjúklinga sem fengu duloxetin og þeirra sem fengu lyfleysu.

d. Börn

Alls voru 509 börn á aldrinum 7 til 17 ára með alvarlegt þunglyndi og 241 barn á aldrinum 7 til 17 ára með almenna kvíðaröskun meðhöndluð með duloxetin í klínískum rannsóknnum. Almennt voru aukaverkanir duloxetins hjá börnum og unglingum svipaðar og hjá fullorðnum.

Upphaflega voru samtals 467 börn valin af handahófi til að fá duloxetin meðferð í klínískum rannsóknum, eftir 10 vikur höfðu þau lést að meðaltali um 0,1 kg borið saman við 0,9 kg meðalþyngdaraukningu hjá 353 sjúklingum sem fengu lyfleysu. Eftir fjóra til sex mánuði voru sjúklingar yfirleitt komnir í þá þyngdarprósentu sem búist hafði verið við í upphafi rannsóknarinnar samkvæmt upplýsingum út frá aldri og kyni úr samskonar þýði .

Í rannsóknum sem stóðu yfir í allt að 9 mánuði sást heildarlækkun að meðaltali um 1% á hundraðshlutamarki (percentile) líkamshæðar (lækkun um 2% hjá börnum (7-11 ára) og hækkun um 0,3% hjá unglíngum (12-17 ára)) hjá börnum sem fengu duloxetin meðferð (sjá kafla 4.4).

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmtnun

Greint hefur verið frá ofskömmtnunartilfellum, eitt sér eða samhliða öðrum lyfjum, með duloxetin skömmtnun af stærðinni 5400 mg. Nokkur dauðsföll hafa átt sér stað, aðallega í blönduðum ofskömmtnunartilvikum, en einnig með duloxetini einu sér við u.þ.b. 1000 mg skammt. Einkenni ofskömmtnunar (duloxetins eitt og sér eða í samsetningu með öðrum lyfjum) eru svefnhöfgi, dá, serótónínheilkenni, krampar, uppköst og hraðtaktur.

Ekki er þekkt sértækt mótefni við duloxetini en ef serótónínheilkenni fylgir, má íhuga sértæka meðferð (svo sem cýpróheptadín og/eða stjórnun á líkamshita). Haldið öndunarvegi opnum. Mælt er með vöktun á hjarta og lífsmörkum, ásamt viðeigandi meðferð við einkennum og stuðningsmeðferð. Magatæming kemur til greina skömmtnu eftir inntöku eða hjá sjúklingum með einkenni. Lyfjakol geta verið gagnleg til að draga úr frásogi. Duloxetin hefur stórt dreifirúmmál og því ólíklegt að notkun þvagræsilyfja, blóðskipti og blóðsínun komi að notum.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkur eftir verkun: Önnur þunglyndislyf. ATC flokkur: N06AX21.

Verkunarháttur

Duloxetin er blandaður serótónín (5-HT) og noradrenalín (NA) endurupptökuhemill. Það hefur veik hamlandi áhrif á endurupptöku dópamíns en enga marktæka sækni í histamínvirka, dópamínvirka, kólínvirka og adrenvirka viðtaka. Hjá dýrum eykur duloxetin skammtaháð utanfrumupéttni serótóníns og noradrenalíns í mismunandi hlutum heilans.

Lyfhrif

Duloxetin færði sársaukamörk í nokkrum forklínískum tauga- og bólgu verkjalíkönun í fyrra horf og deyfði verkjahegðun í líkani af viðvarandi sársauka. Talið er að duloxetin verki á sársauka vegna eflingar á fallandi sársaukahamlandi brautum (descending inhibitory pain pathways) innan miðtaugakerfisins.

Verkun og öryggi

Alvarlegt þunglyndi: Nodetrip var rannsakað í klínískri rannsókn með 3.158 sjúklingum (1.285 útsetningar sjúklingaár) sem stóðst DSM-IV viðmiðun fyrir alvarlegt þunglyndi. Sýnt var fram á virkni Nodetrip í ráðlögðum 60 mg skammti einu sinni á dag í þremur af þremur slembiröðuðum, tvíblindum, fastskammta, samanburðarrannsóknum við lyfleysu hjá fullorðnum sjúklingum utan spítala með alvarlega þunglyndisröskun. Alls hefur verið sýnt fram á virkni Nodetrip í dagskömmtnun milli 60 og

120 mg í fimm af sjö slembiröðuðum, tvíblindum, fastskammta, samanburðarrannsóknunum við lyfleysu hjá fullorðnum sjúklingum utan spítala með alvarlega þunglyndisröskun.

Samanburður í heildarskorun á 17-atriðum Hamilton þunglyndisskalans (HAM-D) (þar með talið bæði tilfinningaleg og líkamleg einkenni þunglyndis) sýndu að Nodetrip var tölfræðilega marktækt betra en lyfleysa. Svörunar og batatíðni var einnig tölfræðilega marktækt hærri hjá Nodetrip samanborið við lyfleysu. Aðeins lítill hluti sjúklinga sem tók þátt í klínísku rannsóknunum fyrir skráningu höfðu alvarlegt þunglyndi (grunnlína HAM-D>25).

Í opinni rannsókn á fyrirbyggjandi áhrifum við endurteknu þunglyndi var sjúklingum sem svöruðu 12 vikna meðferð með Nodetrip 60 mg einu sinni á dag slembiraðað annaðhvort í Nodetrip 60 mg einu sinni á dag eða lyfleysu í aðra 6 mánuði. Nodetrip 60 mg einu sinni hafði tölfræðilega marktækt betri áhrif gegn endurteknu þunglyndi en lyfleysa ($p=0,004$) í fyrsta endapunkti, þegar tími að bakslagi var mældur. Bakslagstíðni var 17% fyrir duloxetin og 29% fyrir lyfleysu meðan á 6 mánaða tvíblindu eftirfylgnirannsókninni stóð.

Í 52 vikna langri tvíblindri samanburðarrannsókn við lyfleysu hjá sjúklingum með endurtekið alvarlegt þunglyndi, voru sjúklingarnir sem fengu meðferð með duloxetíni marktækt lengur einkennalausir ($p<0,001$) en sjúklingarnir sem fengu lyfleysu. Allir sjúklingarnir höfðu áður svarað duloxetíni í opinni duloxetín meðferð (28 til 34 vikur) í skömmtunum 60 til 120 mg/dag. Í 52 vikna löngu tvíblindu samanburðarrannsókninni við lyfleysu fengu 14,4% af sjúklingunum sem fengu meðferð með duloxetíni aftur einkenni þunglyndis og 33,1% sjúklinganna sem fengu lyfleysu ($p<0,001$).

Áhrif Nodetrip 60 mg einu sinni á dag hjá öldruðum þunglyndum sjúklingum (≥ 65 ára) voru rannsökuð sérstaklega í rannsókn sem sýndi tölfræðilega marktæka lækkun á HAMD17 skorun hjá sjúklingum sem fengu duloxetin samanborið við sjúklinga sem fengu lyfleysu. NODETRIP 60 mg einu sinni á dag þolist álíka vel hjá öldruðum eins og hjá fullorðnum sjúklingum. Hins vegar eru takmarkaðar upplýsingar til um notkun lyfsins við hámarksskammt (120 mg á dag) hjá öldruðum og því skulu aldrið meðhöndlaðir með varúð.

Almenn kvíðaröskun: Nodetrip sýndi tölfræðilega marktæka yfirburði umfram lyfleysu í fimm af fimm rannsóknum, þar af voru fjórar slembiraðaðar, tvíblindar, bráða samanburðarrannsóknir með lyfleysu og rannsókn til að koma í veg fyrir bakslag hjá fullorðnum sjúklingum með almenna kvíðaröskun.

Nodetrip sýndi tölfræðilega marktæka yfirburði umfram lyfleysu metið út frá bata samkvæmt Hamilton Anxiety Scale (HAM-A) og með Sheehan Disability Scale (SDS). Svörun og hlutfall sjúkdómshléa var herra hjá Nodetrip í samanburði við lyfleysu. Nodetrip sýndi sambærilega verkun við venlafaxín hvað varðar bata samkvæmt heildar stigafjölda HAM-A.

Í rannsókn til að koma í veg fyrir bakslag, var sjúklingum, sem svöruðu 6 mánaða opinni bráða meðferð með Nodetrip, slembiraðað til að fá annað hvort Nodetrip eða lyfleysu áframhaldandi meðferð í 6 mánuði. Nodetrip 60 mg til 120 mg einu sinni á dag sýndi tölfræðilega marktæka yfirburði í samanburði við lyfleysu ($p<0,001$) hvað varðar að koma í veg fyrir bakslag, mælt í tíma sem líður að bakslagi. Tíðni bakslaga á 6 mánaða tvíblinda eftirfylgni tímabilinu var 14% fyrir Nodetrip og 42% fyrir lyfleysu.

Útlægir taugaverkir vegna sykursýki: Virkni Nodetrip sem meðferð við taugaverkjum vegna sykursýki var metin í 2 slembiröðuðum, tvíblindum samanburðarrannsóknunum við lyfleysu sem stóðu í 12 vikur með föstum skammti hjá fullorðnum (22 til 88 ára) sem höfðu taugaverki vegna sykursýki í að lágmarki 6 mánuði. Sjúklingar sem uppfylltu sjúkdómsskilyrði fyrir alvarlega þunglyndisröskun voru útilokaðir frá þessum rannsóknum. Aðalniðurstaða mælinga var vikulegt meðaltal af meðalsársauka á 24 klukkustundum samkvæmt 11-stiga Likert kvarða sem safnað var saman daglega í dagbók sem sjúklingar héldu.

Nodetrip 60 mg einu sinni á dag og 60 mg tvisvar á dag minnkaði marktæktársauka samanborið við lyfleysu í báðum rannsóknum. Áhrifin komu fram hjá sumum sjúklingum á fyrstu viku meðferðar. Munur á meðalbætingu milli meðferðararmanna tveggja var ekki marktækur. Að minnsta kosti 30%

sársaukalækkun var skráð hjá um 65% sjúklinga sem voru meðhöndlaðir með duloxetini samanborið við 40% hjá lyfleysu. Sambærilegar tölur fyrir að lágmarki 50% sársaukalækkun voru 50% og 26%. Klínísk svörunartíðni (dregur úr verk um 50% eða meira) var greind eftir því hvort sjúklingar upplifðu svefnhöfga meðan á meðferð stóð eða ekki. Hjá sjúklingum sem ekki upplifðu svefnhöfga var klínísk svörunartíðni 47% hjá sjúklingum sem fengu duloxetin og 27% hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu. Klínísk svörunartíðni hjá sjúklingum sem upplifðu svefnhöfga var 60% með duloxetini og 30% með lyfleysu. Sjúklingar sem sýndu ekki minnkun á sársauka um 30% innan 60 daga á meðferð voru ólíklegir til að ná því gildi með frekari meðferð.

Í opinni, langtíma rannsókn án samanburðar var verkjastillingu sjúklinga, sem svöruðu 8 vikna bráðameðferð með Nodetrip 60 mg einu sinni á dag, viðhaldið í 6 mánuði til viðbótar samkvæmt stuttri verkjaskrá (Brief Pain Inventory (BPI)) sem mælir meðaltals sársauka yfir 24 klukkustundir.

Börn

Duloxetín hefur ekki verið rannsakað hjá sjúklingum undir 7 ára aldri.

Tvær slembiraðaðar, tvíblindar, samhliða klínískar rannsóknir voru gerðar hjá 800 sjúklingum á aldrinum 7 til 17 ára með alvarlegt þunglyndi (sjá kafla 4.2). Í þessum tveim rannsóknum var 10 vikna bráðafasi með samanburði við lyfleysu og virka meðferð (flúoxetín) og síðan tók við sex mánaða framhaldsmeðferð með samanburði við virka meðferð. Hvorki duloxetín (30-120 mg) armurinn né virki samanburðar armurinn (flúoxetín 20-40 mg) var marktækt frábrugðinn frá lyfleysu varðandi breytingu frá upphafsgildi að lokapunkti hvað varðar heildarstig á CDRS-R skala (Children's Depression Rating Scale-Revised). Fleiri sjúklingar hættu meðferð vegna aukaverkana í hópnum sem tók duloxetin í samanburði við hópinn sem var meðhöndlaður með flúoxetíni, einkum vegna ógleði. Í 10 vikna bráða meðferðarlutanum var tilkynnt um sjálfsvígshæðun (duloxetin 0/333 [0%], flúoxetín 2/225 [0.9%], lyfleysa 1/220 [0.5%]). Í allar þær 36 vikur sem rannsóknin stóð, upplifðu 6 af 333 sjúklingum sem fengu duloxetin og 3 af 225 sjúklingum sem fengu flúoxetín, sjálfsvígshæðun (leiðrétt tíðni útsetningar var 0,039 tilfelli á hvert sjúklingaár fyrir duloxetin, og 0,026 tilfelli á hvert sjúklingaár fyrir flúoxetín). Að auki upplifði einn sjúklingur, sem var á lyfleysu en var settur á duloxetin, sjálfsvígshæðun á meðan duloxetin meðferð stóð.

Slembiröðuð, tvíblind klínísk rannsókn með samanburði við lyfleysu var gerð hjá 272 sjúklingum á aldrinum 7-17 ára með almenna kvíðaröskun. Rannsóknin var fólgin í 10 vikna bráðahluta með samanburði við lyfleysu, sem fylgt var eftir með 18 vikna framlengingarhluta með meðferð. Í rannsókninni var notuð sveigjanleg meðferðaráætlun, til að unnt væri að auka skammta hægt úr 30 mg einu sinni á dag í stærri skammta (að hámarki 120 mg einu sinni á dag). Tölfræðilega marktækt meiri bati sást á einkennum almennrar kvíðaröskunar hjá þeim sem fengu meðferð með duloxetini, mælt með PARS alvarleikastigum fyrir almenna kvíðaröskun (meðal munur milli meðferðar með duloxetini og lyfleysu var 2,7 stig (points) [95% öryggismörk 1,3-4,0]), eftir 10 vikna meðferð. Viðhaldsáhrif hafa ekki verið metin. Ekki sást tölfræðilega marktækur munur á því milli hópanna, sem fengu annars vegar duloxetin og hins vegar lyfleysu, hve margir hættu þátttöku í rannsókninni vegna aukaverkana meðan á 10 vikna bráðahluta rannsóknarinnar stóð. Hjá tveimur sjúklingum sem skiptu úr lyfleysu í duloxetin eftir bráðahluta rannsóknarinnar varð vart við sjálfsvígshæðun meðan þeir tóku duloxetin í framlengingarhluta rannsóknarinnar (sjá einnig kafla 4.2 og 4.8).

Ein rannsókn hefur verið gerð hjá börnum með heilkenni vefjagigtar barna og ungmenna (juvenile primary fibromyalgia syndrome, JPFS), þar sem hópurinn sem fékk meðferð með duloxetíni var ekki frábrugðinn hópnum sem fékk lyfleysu hvað varðar aðalmælikvarða á verkun. Því eru engar sannanir fyrir því að lyfið verki á sjúklinga á barnsaldri. Slembiraðaða, tvíblinda rannsóknin á samhliða hópum, með samanburði á duloxetíni og lyfleysu, var gerð hjá 184 unglíngum á aldrinum 13 til 18 ára (meðalaldur 15,53 ár) með heilkenni vefjagigtar barna og ungmenna. Í rannsókninni var 13 vikna tvíblint tímabil, þar sem sjúklingum var slembiraðað til að fá duloxetín 30 mg/60 mg eða lyfleysu einu sinni á dag. Duloxetín sýndi ekki virkni við að draga úr verkjum samkvæmt aðalmælikvarðanum, sem var meðalstigafjöldi á BPI-verkjakvarðanum (Brief Pain Inventory): meðalbreyting á stigum á BPI-kvarðanum frá upphafi rannsóknarinnar fram í viku 13, samkvæmt aðferð minnstu kvaðrata (least squares) var -0,97 í hópnum sem fékk lyfleysu en -1,62 í hópnum sem fékk duloxetín 30 mg/60 mg

($p = 0,052$). Niðurstöður rannsóknarinnar varðandi öryggi voru í samræmi við þekkt öryggissnið duloxetíns.

Lyfjastofnun Evrópu hefur fallið frá kröfu um að lagðar verði fram niðurstöður úr rannsóknum á Nodetrip hjá öllum undirhópum barna með alvarlega þunglyndisröskun, útlæga taugaverki vegna sykursýki og almenna kvíðaröskun (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

5.2 Lyfjahvörf

Duloxetin er gefið sem ein handhverfa. Duloxetin er mikið umbrotið af mörgum oxunar ensímum (CYP1A2 og hinu margbreytilega CYP2D6) og síðan samtengt. Einstaklingsbundin lyfjahvörf duloxetins eru mjög breytileg (almennt 50-60%), að hluta til vegna kyns, aldurs, reykinga og mismunandi umbrotsvirkni CYP2D6.

Frásog: Duloxetin frásogast vel eftir inntöku með C_{max} 6 tímum eftir inntöku. Heildaraðgengi duloxetins eftir inntöku er á bilinu frá 32% til 80% (meðaltal 50%). Matur lengir tímann sem tekur að ná hámarksþéttu úr 6 í 10 tíma og hefur lítilsháttar áhrif til lækkunar magnsins sem frásogast (um 11%). Þessar breytingar hafa enga klíniska þýðingu.

Dreifing: Duloxetin er um 96% bundið plasmapróteinum í mönnum. Duloxetin bindst bæði albúminu og alfa-1 súru glýkópróteini. Próteinbinding er hvorki háð skerðingu á nýrna- eða lifrarstarfsemi.

Umbrot: Duloxetin er mikið umbrotið og umbrotsefnin eru að mestu skilin út með þvagi. Bæði cýtókrom P450-2D6 og 1A2 hvetja myndun tveggja meginumbrotsefnanna, sem eru glúkúróníðsamtengingar af 4-hýdroxý duloxetini og sulfatsamtengingar af 5-hýdroxý,6-methoxý duloxetini. Umbrotsefni duloxetins í blóði eru talin óvirk á grundvelli upplýsinga úr *in vitro* rannsóknum. Lyfjahvörf duloxetins hjá sjúklingum með næg umbrot með tilliti til CYP2D6 hafa ekki verið rannsökuð sérstaklega. Takmarkaðar upplýsingar benda til þess að plasmagildi duloxetins séu hærri hjá þessum sjúklingum.

Brotthvarf: Helmingunartími brotthvarfs duloxetins eftir inntöku er á bilinu 8 til 17 tímar (meðaltal 12 tímar). Eftir gjöf í bláæð er plasma úthreinsun duloxetins á bilinu 22 l/klst. til 46 l/klst. (meðaltal 36 l/klst.). Eftir inntöku er greinanleg plasma úthreinsun duloxetins á bilinu 33 til 261 l/klst. (meðaltal 101 l/klst.).

Sérstakir sjúklingahópar

Kyn: sýnt hefur verið fram á mismunandi lyfjahvörf hjá körlum og konum (greinanleg plasma úthreinsun er um það bil 50% lægri í konum). Vegna skörunar á úthreinsun réttlæta mismunandi lyfjahvörf kynjanna ekki tillögur um að nota lægri skammta fyrir konur.

Aldur: sýnt hefur verið fram á mun á lyfjahvörfum hjá ungum og öldruðum (≥ 65 ára) konum (AUC er um 25% herra og helmingunartími er um 25% lengri hjá öldruðum), þó er hann ekki nægjanlegur til að réttlæta skammtaaðlögun. Almenn er ráðlagt að gæta skal varúðar við meðhöndlun aldraðra (sjá kafla 4.2 og 4.4).

Skert nýrnastarfsemi: sjúklingar í skilun með lokastigs nýrnabilun höfðu tvöfalt herra duloxetin C_{max} og AUC gildi samanborið við heilbrigða einstaklinga. Upplýsingar um lyfjahvörf duloxetins eru takmarkaðar hjá sjúklingum með væga eða miðlungs skerta nýrnastarfsemi.

Skert lifrarstarfsemi: miðlungs alvarlegur lifrarsjúkdómur (Child Pugh Class B) hefur áhrif á lyfjahvörf duloxetins. Greinanleg plasma úthreinsun duloxetins var 79% minni og greinanlegur helmingunartími útskilnaðar 2,3 sinnum lengri og AUC var 3,7 sinnum meira hjá sjúklingum með miðlungs alvarlegan lifrarsjúkdóm samanborið við heilbrigða einstaklinga. Lyfjahvörf duloxetins og umbrotsefna þess hafa ekki verið rannsökuð hjá sjúklingum með væga eða alvarlega skerta lifrarstarfsemi.

Mæður með barn á brjósti: Losun duloxetins var rannsökuð í 6 konum með börn á brjósti sem höfðu fætt fyrir a.m.k. 12 vikum. Duloxetin finnst í brjóstamjólk og stöðug þéttni í brjóstamjólk er um fjórðungur þess sem finnst í plasma. Magn duloxetins í brjóstamjólk er u.þ.b. 7 µg/dag þegar 40 mg eru tekin tvisvar á dag. Mjólkurmyndun hafði ekki áhrif á lyfjahvörf duloxetins.

Börn: Lyfjahvörf duloxetins hjá sjúklingum á aldrinum 7 til 17 ára með alvarlegt þunglyndi eftir inntöku 20 til 120 mg skammts einu sinni á dag voru ákvörðuð með greiningu á líkani þýðis (population modelling analyses) úr 3 rannsóknum. Líkanið áætlaði að duloxetin þéttni við jafnvægi í blóðvökva hjá börnum væri að mestu leiti innan þéttni bils sem kemur fram hjá fullorðnum sjúklingum.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Duloxetin olli ekki skemmdum á erfðaeefni í hefðbundnum rannsóknum og var ekki krabbameinsvaldandi í rottum. Fjölkjarna frumur fundust í lifur án annarra vefjameinafræðilegra breytinga í rannsókn á krabbameinsvaldandi áhrifum í rottum. Undirliggjandi verkunarháttur og klínískt gildi eru óþekkt. Kvenkyns mýs sem fengu duloxetin í 2 ár höfðu hækkað nýgengi lifrarfrumukirtilsæxlis og þekjuvefskrabbameins, en eingöngu við háa skammta (144 mg/kg/dag) og voru æxlin talin stafa af hækkuðum lifrarfrumisagnarensímum. Þýðing þessara mýsagagna fyrir menn er óþekkt. Kvenkyns rottur sem fengu duloxetin (45 mg/kg/dag) fyrir mökun, á mökunartíma og snemma á meðgöngutíma borðuðu minna á meðgöngu og voru léttari, höfðu raskanir á tíðahring, eignuðust færri lifandi afkvæmi sem höfðu minni lífslíkur og afkvæmin uxu hægar við altæka útsetningu sem er talin vera að mestu við hámarks klínísku útsetningu (AUC). Í rannsókn á eiturverkunum á fósturvísu hjá kanínum, fannst hækkuð tíðni hjarta- og æðavaskapana og beinavaskapana við altæka útsetningu undir mestu klínísku útsetningu (AUC). Ekki varð vart við vanskapanir í annarri rannsókn þar sem gefnir voru hærri skammtar af öðru salti duloxetins. Rannsóknir á eituráhrifum í rottum fyrir og eftir fæðingu sýndu hegðunarraskanir hjá afkvæmum við altæka útsetningu undir mestu klínísku útsetningu (AUC).

Rannsóknir á ungum rottum sýna skammvinn áhrif á taugaatferli ásamt verulega minnkaðri líkamsþyngd og fæðuinntöku, virkjun lifrarennsíma, frymisbólumyndun (vacuolation) í lifrarfrumum við 45 mg/kg/dag. Almennar eitrunarupplýsingar um duloxetin hjá ungum rottum voru svipaðar og hjá fullorðnum rottum. Stig þar sem engra aukaverkana verður vart var áætlað 20 mg/kg/dag.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Innihald hylkis:

Hýprómellósi

Hýprómellósi asetat súkkínat

Súkrósi

Sykur perlur

Talkúm

Títandíoxíð (E171)

Trietýl sítrat

Hylkisssel:

Nodetrip 30 mg

Gelatína

Natríumlaurýlsúlfat

Títandíoxíð (E171)

Indígókarmín (E132)

Ætilegt grænt blek

Ætilegt grænt blek inniheldur:

Samtengt svart járnoxíð (E172)
Samtengt gult járnoxíð (E172)
Própýlenglýkól
Shellac

Nodetrip 60 mg
Gelatína
Natríumlaurylsúlfat
Títandíoxíð (E171)
Indígókarmín (E132)
Gult járnoxíð (E172)
Ætilegt hvítt blek

Ætilegt hvítt blek inniheldur:
Títandíoxíð (E171)
Própýlenglýkól
Shellac
Póvidon

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

3 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka. Geymið við lægri hita en 30°C.

6.5 Gerð íláts og innihald

Pólývínýlklóríð (PVC), pólýethýlen (PE) og pólýklórótrífluoroethýlen (PCTFE) þynnupakkingar sem er lokað með álþynnu.

Nodetrip 30 mg

Nodetrip 30 mg fæst í pakkingum með 7 og 28 hörðum sýrupólnum hylkjum.

Nodetrip 60 mg

Nodetrip 60 mg fæst í pakkingum með 28, 56, 84 og 98 hörðum sýrupólnum hylkjum og í fjölpakkingum með 100 (5 pakkar með 20) og 500 (25 pakkar með 20) hörðum sýrupólnum hylkjum.

Ekki er víst að allar pakkingastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Engin sérstök fyrirmæli.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/04/297/001
EU/1/04/297/002
EU/1/04/297/003
EU/1/04/297/004
EU/1/04/297/005

EU/1/04/297/006
EU/1/04/297/007
EU/1/04/297/008

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 17. desember 2004
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 24. júní 2009

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu/> og á vef Lyfjastofnunar <http://www.serlyfjaskra.is>.

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VÍÐ NOTKUN LYFSINS

Lyfið er ekki tengt með markaðsleyfi

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

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

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Lyfið er lyfseðilsskylt.

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

• **Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er kráfa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

• **Áætlun um áhættustjórnun**

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í samþyktri áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmerkun áhættu) næst.

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

A. ÁLETRANIR

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

ÖSKJUR FYRIR 30 MG HÖRÐ SÝRUPOLIN HYLKI

1. HEITI LYFS

Nodetrip 30 mg hörð sýrupolin hylki.
Duloxetine

2. VIRK(T) EFNI

Hvert hylki inniheldur 30 mg af duloxetini (sem hýdróklóríð)

3. HJÁLPAEFNI

Inniheldur súkrósa.
Sjá nánari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

28 hörð sýrupolin hylki
7 hörð sýrupolin hylki

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til inntöku.
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka. Geymið við lægri hita en 30°C.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/04/297/001 (28 hörð sýruþolin hylki)
EU/1/04/297/006 (7 hörð sýruþolin hylki)

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilsskylt lyf.

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Nodetrip 30 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC:
SN:
NN:

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM
30 mg hörð sýrupolin hylki**

1. HEITI LYFS

Nodetrip 30 mg hörð sýrupolin hylki
Duloxetin

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Esteve

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAD

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

ÖSKJUR FYRIR 60 MG HÖRÐ SÝRUPOLIN HYLKI

1. HEITI LYFS

Nodetrip 60 mg hörð sýrupolin hylki.
Duloxetin

2. VIRK(T) EFNI

Hvert hylki inniheldur 60 mg af duloxetini (sem hýdróklóríð)

3. HJÁLPAEFNI

Inniheldur súkrósa.
Sjá nánari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

28 hörð sýrupolin hylki
84 hörð sýrupolin hylki
98 hörð sýrupolin hylki
56 hörð sýrupolin hylki

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til inntöku.
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka. Geymið við lægri hita en 30°C.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/04/297/002 (28 hörð sýruþolin hylki)
EU/1/04/297/003 (84 hörð sýruþolin hylki)
EU/1/04/297/004 (98 hörð sýruþolin hylki)
EU/1/04/297/005 (56 hörð sýruþolin hylki)

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilsskylt lyf.

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Nodetrip 60 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC:
SN:
NN:

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

FJÖLPAKKNING – INNRI ÖSKJUR FYRIR 60 MG HÖRÐ SÝRUÐOLIN HYLKI (án blue box)

1. HEITI LYFS

Nodetrip 60 mg hörð sýruþolin hylki.
Duloxetin

2. VIRK(T) EFNI

Hvert hylki inniheldur 60 mg af duloxetini (sem hýdróklóríð)

3. HJÁLPAEFNI

Inniheldur súkrósa.
Sjá nánari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

20 hörð sýruþolin hylki. Hluti fjölpakkningar, ekki má selja staka pakka.

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til inntöku.
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka. Geymið við lægri hita en 30°C.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/04/297/007 (500 hörð sýruþolin hylki) (25 pakkar með 20 hylkjum)
EU/1/04/297/008 (100 hörð sýruþolin hylki) (5 pakkar með 20 hylkjum)

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilsskylt lyf.

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRAIETRI

Nodetrip 60 mg

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

FJÖLPAKKNING – YTRI ÖSKJUR FYRIR 60 MG HÖRÐ SÝRUÐOLIN HYLKI (með blue box)

1. HEITI LYFS

Nodetrip 60 mg hörð sýruþolin hylki.
Duloxetin

2. VIRK(T) EFNI

Hvert hylki inniheldur 60 mg af duloxetini (sem hýdróklóríð)

3. HJÁLPAEFNI

Inniheldur súkrósa.
Sjá nánari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Fjölþakkning: 500 hörð sýruþolin hylki (25 þakkar með 20 hylkjum)
Fjölþakkning: 100 hörð sýruþolin hylki (5 þakkar með 20 hylkjum)

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til inntöku.
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka. Geymið við lægri hita en 30°C.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA

ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/04/297/007 (500 hörð sýrupolin hylki) (25 pakkar með 20 hylkjum)
EU/1/04/297/008 (100 hörð sýrupolin hylki) (5 pakkar með 20 hylkjum)

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilsskytt lyf.

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Nodetrip 60 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PG:
SN:
NN:

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM
60 mg hörð sýruþolin hylki**

1. HEITI LYFS

Nodetrip 60 mg hörð sýruþolin hylki
Duloxetin

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Esteve

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAÐ

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

B. FYLGISEDILL

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

Nodetrip 30 mg hörð sýrupolin hylki

Nodetrip 60 mg hörð sýrupolin hylki

Duloxetin (sem hýdróklóríð)

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að taka lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða lyfjafraeðings ef þörf er á frekari upplýsingum um lyfið.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækninn eða lyfjafraeðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Nodetrip og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Nodetrip
3. Hvernig nota á Nodetrip
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Nodetrip
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Nodetrip og við hverju það er notað

Nodetrip inniheldur virka innihaldsefnið duloxetín. Nodetrip eykur styrk serótóníns og noradrenalíns í taugakerfinu.

Nodetrip er notað hjá fullorðnum til meðhöndlunar á:

- Þunglyndi
- Almennri kvíðaröskun (kvíði eða taugaóstyrkur til langs tíma)
- Taugaverkjum vegna sykursýki (oft lýst sem sviða, sting, náladofa, leiftrandi eða þrautum eða líkt við rafstuð. Svæðið getur orðið tilfinningalaust eða þannig að snerting, hiti, kuldi eða þrýstingur geti valdið sársauka)

Nodetrip byrjar að virka hjá flestum einstaklingum með þunglyndi eða kvíða innan tveggja vikna frá því að meðferð hefst, en það getur tekið 2-4 vikur þangað til þér fer að líða betur. Láttu lækninn vita ef þér er ekki farið að líða betur eftir þennan tíma. Læknirinn þinn gæti haldið áfram að gefa þér Nodetrip eftir að þér er farið að líða betur til að varna því að þunglyndið eða kvíðinn komi aftur.

Hjá einstaklingum með taugaverki vegna sykursýki geta liðið nokkrar vikur áður en þeim fer að líða betur. Ræddu við lækninn ef þér er ekki farið að líða betur eftir 2 mánuði.

2. Áður en byrjað er að nota Nodetrip

EKKI MÁ nota Nodetrip:

- Ef um er að ræða ofnæmi fyrir duloxetini eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).
- Ert með lifrarsjúkdóm
- Ert með alvarlegan nýrnasjúkdóm
- Tekur eða hefur tekið á síðustu 14 dögum, annað lyf þekkt sem mónóamín oxidasa hemill (MAO-hemill) (sjá „Notkun annarra lyfja samhliða Nodetrip“)
- Tekur fluvoxamin sem yfirleitt er notað til að meðhöndla þunglyndi, ciprofloxacín eða enoxacín sem er notað til að meðhöndla vissar sýkingar
- Tekur önnur lyf sem innihalda duloxetín (sjá „Notkun annarra lyfja samhliða Nodetrip“)

Ráðfærðu þig við lækinn þinn ef þú ert með háan blóðþrýsting eða hjartasjúkdóm. Læknirinn mun segja þér hvort þú eigir að taka Nodetrip áfram.

Varnaðarorð og varúðarreglur

Eftirfarandi eru ástæður sem gætu valdið því að Nodetrip henti þér ekki. Leitaðu ráða hjá læknum áður en þú tekur Nodetrip, ef þú:

- Tekur önnur lyf við þunglyndi (sjá „Notkun annarra lyfja samhliða Nodetrip“)
- Tekur náttúrulega jóhannesarjurt (*Hypericum perforatum*)
- Ert með nýrnasjúkdóm
- Hefur fengið krampa (flog)
- Hefur fengið geðhæð
- Hefur greinst með geðhvarfasýki
- Hefur augneinkenni eins og sumar tegundir gláku (aukinn þrýstingur í auga)
- Hefur sögu um blæðingarhneigð (tilhneigingu til að fá marbletti), einkum ef þú ert þunguð (sjá „Meðganga og brjóstagjöf“)
- Átt á hættu að fá lág natríumgildi (til dæmis ef þú ert að taka þvagræsilyf, sérstaklega ef þú ert aldraður)
- Ert að nota önnur lyf sem geta valdið lifrarskaða
- Tekur önnur lyf sem innihalda duloxetin (sjá „Notkun annarra lyfja samhliða Nodetrip“)

Lyf eins og Nodetrip (kallast einnig SSRI/SNRI-lyf) geta valdið einkennum kynlífstruflunar (sjá kafla 4). Í sumum tilvikum voru einkennin enn til staðar eftir að meðferð var hætt.

Nodetrip getur valdið eirðarleysisstílfíningu eða vangetu til að sitja eða standa kyrr. Þú skalt segja læknum þínum frá ef þetta gerist hjá þér.

Sjálfsvígshugsanir og ef þunglyndi eða kvíðaröskun versnar

Ef þú ert með þunglyndi og/eða kvíðaröskun getur verið að hugsanir vakni um að valda þér skaða eða fyrirfara þér. Þessar hugsanir geta ágerst fyrst eftir að meðferð þunglyndislyfja er hafin þar sem það tekur nokkurn tíma fyrir lyfin að byrja að verka, eða yfirleitt um tvær vikur, stundum lengur.

Líklegra er að þessar hugsanir leiti á þig ef þú:

- Hefur áður leitt hugann að sjálfsvígi eða valda þér skaða
- Ert ungur, fullorðinn einstaklingur. Upplýsingar fengnar úr klínískum rannsóknum gefa til kynna að aukin hætta er á sjálfsvígshæðun meðal fullorðinna einstaklinga undir 25 ára aldri sem hafa glímt við geðsjúkdóma og fengið þunglyndislyf

Ef hugsanir vakna um að valda þér skaða eða fremja sjálfsvíg skaltu hafa samband við lækinn þinn eða fara á sjúkrahús þegar í stað, sama hvað klukkan er.

Þér gæti þótt það hjálpa að segja vandamanni eða nánum vini frá því að þú ert með þunglyndi eða kvíðaröskun og beðið viðkomandi um að lesa fylgiseðilinn. Þú gætir beðið þá um að segja þér frá ef þá grunar að þunglyndið eða kvíðaröskunin sé að versna eða ef þeir hafa áhyggjur af breytingum á framkomu þinni.

Börn og unglingar undir 18 ára aldri

Venjulega ætti ekki að nota Nodetrip handa börnum og unglungum undir 18 ára aldri. Einnig ættir þú að vita að sjúklingar undir 18 ára aldri eru í aukinni hættu á aukaverkunum eins og tilraunum til sjálfsvíga, hugleiðingum um sjálfsvíg og fjandskap (aðallega árásarhneigð, mótþróa og reiði) þegar þeir taka þennan flokk lyfja. Þrátt fyrir þetta gæti læknirinn ávísað Nodetrip handa sjúklingi undir 18 ára aldri vegna þess að hann/hún ákveður að það sé honum fyrir bestu. Ef læknirinn hefur ávísað Nodetrip handa sjúklingi undir 18 ára aldri og þú vilt ræða þetta, vinsamlegast leitið aftur til læknisins. Þú skalt upplýsa lækinn ef einhver ofantalin einkenni koma fram eða versna þegar sjúklingur undir 18 ára aldri notar Nodetrip. Einnig hefur ekki enn verið sýnt fram á langtíma áhrif Nodetrip í þessum aldurshópi á vöxt, þroska og vitsmuna- og atferlisþroska.

Notkun annarra lyfja samhliða Nodetrip

Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð, eða kynnu að verða notuð.

Aðalinnihaldsefni Nodetrip, duloxetin, er notað í öðrum lyfjum við öðrum sjúkdómum:

- Taugaverkir vegna sykursýki, þunglyndi, kvíða og þvagleka

Forðast ætti að nota fleiri en eitt þessara lyfja á sama tíma. Athugaðu hjá lækninum þínum ef þú ert þegar að taka önnur lyf sem innihalda duloxetin.

Læknirinn ákveður hvort þú getir tekið Nodetrip með öðrum lyfjum. **Þú mátt ekki byrja eða hætta að taka önnur lyf án samráðs við lækninn, þar með talin lyf sem kaupa má án lyfseðils og náttúrulyf.**

Þú skalt einnig láta lækninn þinn vita ef þú ert að taka eitthvað af eftirfarandi:

Mónóamín oxidasa hemlar (MAO-hemlar): Þú ættir ekki að taka Nodetrip með MAO-hemli eða innan 14 daga eftir að meðferð er hætt með MAO-hemli, sem er annað þunglyndislyf. Sem dæmi um MAO-hemla má nefna moclobemíð (þunglyndislyf) og linezolíð (sýklalyf). Notkun MAO-hemla með mörgum lyfseðilsskyldum lyfjum, þar með talið Nodetrip, getur valdið alvarlegum eða jafnvel lífshættulegum aukaverkunum. Þú verður að bíða í að minnsta kosti 14 daga frá því að þú hættir að taka MAO-hemil áður en þú mátt taka Nodetrip. Einnig verða að líða minnst 5 dagar frá því að þú hættir að taka Nodetrip áður en þú mátt hefja meðferð með MAO-hemli.

Lyf sem valda syfju: Þetta eru lyf sem læknir ávísar eins og benzódiazepín, sterk verkjalyf, geðrofslyf, phenobarbital lyf og andhistamín.

Lyf sem hækka serótónín gildi: Triptanlyf, tramadol, tryptophan, SSRI lyf (svo sem paroxetin og fluoxetin), SNRI lyf (svo sem venlafaxín), þríhringlaga þunglyndislyf (svo sem clomipramin, amitriptylin), petidín, jóhannesarjurt og MAO-hemlar (svo sem moclobemíð og linezolíð). Þessi lyf auka hættuna á aukaverkunum; ef þú verður var við einhver óvenjuleg einkenni þegar þú tekur önnur lyf með Nodetrip, skaltu hafa samband við lækninn.

Segavarnarlyf til inntöku eða blóðflöguhemjandi lyf: Lyf sem þynnir blóðið eða sem kemur í veg fyrir blóðstorknun. Þessi lyf geta aukið hættuna á blæðingum.

Notkun Nodetrip með mat, drykk eða áfengi

Nodetrip má taka án tillits til máltíða. Gæta skal varúðar ef þú drekkur áfengi meðan á Nodetrip meðferð stendur.

Meðganga og brjóstgjöf

Við meðgöngu, brjóstgjöf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá lækninum eða lyfjafræðingi áður en lyfið er notað.

- Láttu lækninn vita ef þú verður þunguð eða áformar að verða þunguð á meðan þú tekur Nodetrip. Þú ættir aðeins að nota Nodetrip eftir að hafa rætt hugsanlegan ávinning og hugsanlega áhættu fyrir ófætt barn þitt við lækninn þinn.

Vertu viss um að ljósmóðirin og/eða læknirinn viti að þú ert að taka Nodetrip. Sambærileg lyf (SSRI lyf) geta aukið hættu á alvarlegu ástandi hjá ungabörnum ef þau eru tekin á meðgöngu, sem kallast þrálátur lungnaháþrýstingur hjá nýfæddum börnum (PPHN). Einkennin geta verið örari andardráttur en venjulega og bláleit húð. Þessi einkenni byrja venjulega innan 24 klst. frá fæðingu barnsins. Hafðu samstundis samband við ljósmóðurina og/eða lækninn ef þessi einkenni koma fram hjá barninu þínu.

Ef þú ert að taka Nodetrip í lok meðgöngu, getur verið að barnið þitt sé með eitthvert þessara einkenna við fæðingu. Einkennin byrja venjulega við fæðingu eða innan fárra daga eftir fæðingu. Þessi einkenni geta verið meðal annars slakir vöðvar, skjálfti, taugaspenna, fæðugjöf gengur illa, öndunarerfiðleikar og flog. Hafðu samband við lækninn eða ljósmóðurina og fáðu ráðleggingar hjá

þeim ef barnið þitt er með eitthvert þessara einkenna við fæðingu eða ef þú hefur áhyggjur af heilsu barnsins.

- Ef þú tekur Nodetrip nálægt lokum meðgöngunnar er aukin hættu á óvenju miklum blæðingum frá leggöngum skömmu eftir fæðingu, einkum hjá konum með sögu um blæðingakvilla. Læknirinn eða ljósmóðirin ættu að vita að þú takir duloxetin og geta ráðlagt þér.
- Tiltæk gögn um notkun Nodetrip á fyrstu þremur mánuðum meðgöngu sýna ekki aukna almenna hættu á fæðingargöllum hjá barninu. Ef Nodetrip er tekið á öðrum þriðjungi meðgöngu getur hættu á fyrirburafæðingu verið aukin (6 fyrirburum fleiri hjá hverjum 100 konum sem taka Nodetrip á síðari helmingi meðgöngu), einkum í 35. eða 36. viku meðgöngu.
- Láttu lækninn vita ef þú ert með barn á brjósti. Ekki er mælt með notkun Nodetrip meðan á brjóstagjöf stendur. Leitið ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi.

Akstur og notkun véla

Nodetrip getur valdið syfju eða sundli. Aktu hvorki né stjórnaðu tækjum eða vélum uns þú veist hvaða áhrif Nodetrip hefur á þig.

Nodetrip inniheldur súkrósa

Nodetrip inniheldur **súkrósa**. Ef læknirinn hefur sagt þér að þú sért með óþol fyrir einhverjum sykurtegundum, skaltu hafa samband við lækninn áður en þú tekur lyfið.

Nodetrip inniheldur natríum

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverju hylki, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

3. Hvernig nota á Nodetrip

Notið lyfið alltaf eins og læknirinn eða lyfjafræðingur hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið leitaðu þá upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi.

Nodetrip er til inntöku. Gleypu hylkið í heilu lagi með glasi af vatni.

Við þunglyndi og útlægum taugaverkjum vegna sykursýki:

Venjulegur skammtur af Nodetrip er 60 mg einu sinni á dag en læknirinn mun ávísa skammti sem er réttur fyrir þig.

Við almennri kvíðaröskun:

Venjulegur upphafsskammtur af Nodetrip er 30 mg einu sinni á dag eftir það fá flestir sjúklingar 60 mg einu sinni á dag, en læknirinn mun ávísa skammti sem er réttur fyrir þig. Hægt er að auka skammtinn upp í 120 mg á dag háð svörun þinni við Nodetrip.

Ef þú tekur Nodetrip ávallt á sama tíma daglega, getur það hjálpað þér að muna eftir að taka lyfið.

Ræddu við lækninn þinn um hve lengi þú ættir að taka Nodetrip. Hættu ekki að taka Nodetrip og ekki breyta skammti án þess að ræða fyrst við lækninn. Mikilvægt er að meðhöndla sjúkdóminn vel til að þér líði betur. Ef hann er ekki meðhöndlaður er óvíst að ástand þitt lagist og það gæti orðið alvarlegra og erfiðara að meðhöndla það.

Ef notaður er stærri skammtur en mælt er fyrir um

Hafðu tafarlaust samband við lækninn eða lyfjafræðing ef þú hefur tekið meira af Nodetrip en læknirinn mælti fyrir um. Einkenni ofskömmtunar eru syfja, dá, serótónínheilkenni (mjög sjaldgæf aukaverkun sem getu orsakað tilfinningar eins og mjög mikla hamingjutilfinningu, syfju, klaufagang, eirðarleysi, tilfinningu eins og að vera drukkinn, hita, svitamyndun eða stífa vöðva), krampar, uppköst og hraður hjartsláttur.

Ef gleymist að taka Nodetrip

Ef þú gleymir að taka lyfið, skaltu taka það um leið og þú manst eftir því. Hins vegar, ef þá er komið að næsta skammti, skaltu sleppa skammtinum sem þú gleymdir og taka einfaldan skammt eins og venjulega. Ekki á að tvöfalda skammt til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að taka. Þú mátt ekki taka meira af Nodetrip daglega en lækningin mælti fyrir um.

Ef hætt er að nota Nodetrip

EKKI HÆTTA að taka hylkin án samráðs við lækningu, jafnvel þótt þér líði betur. Ef lækningin telur tímabært að þú hættir notkun Nodetrip mun hann eða hún biðja þig um að minnka skammtinn smám saman á 2 vikum áður en meðferð er að öllu hætt.

Sumir sjúklingar, sem hætta skyndilega að taka Nodetrip hafa fundið fyrir einkennum eins og:

- Sundli, náladofa eða tilfinningu um raflost (sérstaklega í höfði), svefntruflunum (skýrum draumum, martröðum, svefnleysi), þreytu, syfju, eirðarleysi eða óróleika, kvíða, ógleði, uppköstum, skjálfta, höfuðverk, vöðvaverk, bráðlyndi, niðurgangi, mikilli svitamyndun eða svima.

Þessi einkenni eru venjulega ekki alvarleg og hverfa á fáeinum dögum, en ef þú færð einkenni sem valda þér óþægindum skaltu ráðfæra þig við lækningu.

Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum, en það gerist þó ekki hjá öllum. Þessar aukaverkanir eru venjulega vægar til miðlungs alvarlegar og hverfa oft eftir nokkrar vikur.

Mjög algengar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- Höfuðverkur, syfja
- Ógleði, munnþurrkur.

Algengar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- Minnkuð matarlyst
- Svefnvandamál, æsingur, minnkuð kynhvöt, kvíði, erfiðleikar við að ná eða skortur á fullnægingu, afbrigðlegir draumar
- Sundl, silagangur, skjálfti, doði, þar með talið doði eða náladofi í húð
- Þokusýn
- Eyrnasuð (suð fyrir eyrum þó að engin hljóð berist að utan)
- Finnast hjartað banka í brjóstinu
- Hækkaður blóðþrýstingur, roði
- Geispar
- Hægðatregða, niðurgangur, kviðverkir, uppköst, brjóstsviði eða meltingartruflanir, vindgangur
- Aukin svitamyndun, útbrot (með kláða)
- Vöðvaverkir, vöðvakrampar
- Sársaukafull þvaglát, tíð þvaglát
- Risvandamál, breytingar á sáðláti
- Byltur (aðallega hjá öldruðum), þreyta
- Þyngdartap

Þyngdartap kom fram í upphafi meðferðar hjá börnum og unglíngum undir 18 ára aldri með þunglyndi sem fengu lyfið. Eftir 6 mánaða meðferð hafði þyngd þeirra aukist þannig að hún var sambærileg við þyngd annarra barna og unglínga af sama aldri og kyni.

Sjaldgæfar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum)

- Hálsbólga sem velur hæsi
- Sjálfsvígshugsanir, erfiðleikar við svefn, tannagnístran, vistarfíring, sinnuleysi

- Krampar og ósjálfráðar hreyfingar, óeirð eða skert geta til að sitja eða standa kyrr, taugaveiklun, athyglisruflun, breytt bragðskyn, erfiðleikar við að stjórna hreyfingum t.d. skortur á samhæfingu eða ósjálfráðar hreyfingar í vöðvum, fótaóeirð (restless legs syndrome), slæm svefngæði
- Þanin sjáöldur (stórir augasteinar), sjóntruflanir
- Svimi, eyrnaverkur
- Hraður og/eða óreglulegur hjartsláttur
- Yfirlið, sundl, svimi eða yfirlið þegar staðið er upp, kuldatilfinning í fingrum og/eða tám
- Sífni í hálsi, blóðnasir
- Blóðug uppköst eða svartar tjörukenndar hægðir, meltingartruflun, ropi, kyngingarerfiðleikar
- Bólga í lifur sem getur valdið kviðverkjum og gulnun húðar og augnhvítu
- Nætursviti, útbrot, kaldur sviti, næmi fyrir sólarljósi, aukin tilhneiging til marbletta
- Vöðvastífni, vöðvakippir
- Erfiðleikar við þvaglát eða þvaglát reynast ómöguleg, erfiðleikar við hefja þvaglát, þörf til þvagláta að nóttu til, meiri þörf til þvagláta en venjulega, minnkað þvagflæði
- Óeðlilegar blæðingar frá leggöngum, óeðlilegar tíðablæðingar að meðtöldum miklum, sársaukafullum, óreglulegum eða langvarandi tíðablæðingum, óeðlilega litlar eða engar tíðablæðingar, verkur í eistum eða pung
- Brjóstverkur, kuldatilfinning, þorsti, skjálfti, hitatilfinning, óeðlilegt göngulag
- Þyngdaraukning
- Nodetrip getur valdið einkennum sem þú verður hugsanlega ekki var/vör við eins og til dæmis hækkun lifrarentsíma eða hækkun gildi kalíums, creatínin fosfókinasa, sykurs eða kólesteróls í blóði.

Mjög sjaldgæfar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1000 einstaklingum)

- Alvarleg ofnæmisviðbrögð sem valda öndunarerfiðleikum eða sundli með bólginni tungu eða vörum, ofnæmisviðbrögð
- Minnkuð skjaldkirtilsstarfsemi sem getur valdið þreytu eða þyngdaraukningu
- Þornun líkamsvefja, lág gildi natríums í blóði (aðallega hjá öldruðum, einkenni geta verið svimi, slappleiki, rugl, syfja eða mikil þreyta eða ógleði eða uppköst, alvarlegri einkenni eru yfirlið, krampar eða byltur), heilkenni óeðlilegrar seytingar þvagstemmaþvaka (syndrome of inappropriate secretion of anti-diuretic hormone, SIADH)
- Sjálfsvígstengd hegðun, oflát (ofvirkni, örar hugsanir og minnkuð svefnþörf), skyntuflanir, árásarhneigð og reiði
- Serótónínheilkenni (mjög sjaldgæf viðbrögð sem geta valdið mikilli hamingjukennd, svefnhöfga, klunnahætti, eirðarleysi, tilfinningu um ölvun, hita, svitamyndun eða stírdum vöðvum), krampar
- Hækkaður augnþrýstingur (gláka)
- Hósti, öngljóð og mæði sem fylgt getur hár hiti
- Munnbólga, blóðugar hægðir, andremma, ristilbólga (sem veldur niðurgangi)
- Lifrabíllun, gulnun húðar og gulnun hvítu í augum (gula)
- Stevens Johnson heilkenni (alvarleg veikindi með blöðrumyndun í húð, munni, augum og kynfærum), alvarleg ofnæmisviðbrögð sem valda þrota andliti eða hálsi (ofsabjúgur)
- Samdráttur í kjálkavöðvum
- Óeðlileg lykt af þvaginiu
- Einkenni tíðahvarfa, óeðlileg mjólkurframleiðsla hjá körlum og konum
- Óvenju miklar blæðingar frá leggöngum skömmu eftir fæðingu (blæðing eftir fæðingu)

Aukaverkanir sem koma örsjaldan fyrir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10.000 einstaklingum)

- Bólga í húðæðum (æðabólga í húð)

Tilkynning aukaverkana

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint **samkvæmt**

fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Nodetrip

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni.

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka. Geymið við lægri hita en 30°C.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Nodetrip inniheldur

- **Virka** innihaldsefnið er duloxetin. Hvert hylki inniheldur 30 eða 60 mg af duloxetini (sem hýdróklóríð).
- **Önnur** innihaldsefni eru:
Innihald hylkisins: Hýprómellósi, hýprómellósi asetat súkkínat, súkrósi, sykur perlur, talkúm, títrandíoxíð (E171), tríetýl sítrat.
(Sjá kafla 2 fyrir frekari upplýsingar um súkrósa)
Skel hylkisins: Gelatína, natriumlaurylsúlfat, títrandíoxíð (E171), indígókarmín (E132), gult járnnoxíð (E172) (aðeins 60 mg) og ætilegt grænt blek (30 mg) eða ætilegt hvítt blek (60 mg).
Ætilegt grænt blek: Samtengt svart járnnoxíð (E172), samtengt gult járnnoxíð (E172), própýlenglýkól, shellac.
Ætilegt hvítt blek: Títandíoxíð (E171), própýlenglýkól, shellac, povidon.

Lýsing á útliti Nodetrip og pakkningastærðir

Nodetrip er hart sýruþolið hylki. Hvert Nodetrip hylki inniheldur perlur af duloxetin hýdróklóríði sem eru húðaðar til að vernda þær fyrir magasýrum.

Nodetrip er fáanlegt í tveimur styrkleikum: 30 mg og 60 mg.
30 mg hylkin eru blá og hvít og eru áletruð með '30 mg' og '9543'.
60 mg hylkin eru blá og græn og áletruð með '60 mg' og '9542'.

Nodetrip 30 mg er fáanlegt í 7, 28 og 98 hylkja pakkningum.
Nodetrip 60 mg er fáanlegt í 28, 56, 84, 98, 100 og 500 hylkja pakkningum.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

Markaðsleyfishafi og framleiðandi

Markaðsleyfishafi: Esteve Pharmaceuticals, S.A., Passeig de la Zona Franca, 109, 08038 Barcelona, Spánn.

Framleiðandi: Lilly S.A., Avda. De la Industria, 30, 28108 Alcobendas, Madrid, Spánn.

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu/> og á vef Lyfjastofnunar <http://www.serlyfjaskra.is>.

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi