

Nebereģistruotas vaļstīnis preparatas

I PRIEDAS

PREPARATO CHARAKTERISTIKU SANTRAUKA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Nodetrip 30 mg skrandyje neirios kietosios kapsulės
Nodetrip 60 mg skrandyje neirios kietosios kapsulės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Nodetrip 30 mg

Kiekvienoje kapsulėje yra 30 mg duloksetino (hidrochlorido pavidalu).

Pagalbinė (-ės) medžiaga (-os), kurios (-ių) poveikis žinomas

Kiekvienoje kapsulėje gali būti iki 56 mg sacharozės.

Nodetrip 60 mg

Kiekvienoje kapsulėje yra 60 mg duloksetino (hidrochlorido pavidalu).

Pagalbinė (-ės) medžiaga (-os), kurios (-ių) poveikis žinomas

Kiekvienoje kapsulėje gali būti iki 111 mg sacharozės.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Skrandyje neiri kietoji kapsulė.

Nodetrip 30 mg

Kapsulės korpusas yra baltas, nepermatomas, su įspaudu „30 mg“, kapsulės dangtelis – mėlynas, nepermatomas su įspaudu „9543“.

Nodetrip 60 mg

Kapsulių korpusas yra žalias, nepermatomas, su įspaudu „60 mg“, kapsulės dangtelis – mėlynas, nepermatomas su įspaudu „9542“.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Didžiosios depresijos sutrikimo gydymas.
Skausmo dėl periferinės diabetinės neuropatijos gydymas.
Generalizuoto nerimo sutrikimo gydymas.

Nodetrip taikomas suaugusiesiems.
Daugiau informacijos žr. 5.1 skyriuje

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Dozavimas

Didžiosios depresijos sutrikimas

Pradinė ir rekomenduojama palaikomoji dozė yra 60 mg per parą, neatsižvelgiant į valgį. Klinikinių tyrimų metu, buvo įvertintas didesnių nei 60 mg per parą iki maksimalios 120 mg per parą dozių saugumas, skiriant jas tolygiai padalinant į dalis. Tačiau nėra jokių klinikinių įrodymų, kad pacientams, kuriems pradinė rekomenduojama dozė buvo neveiksminga, gali būti naudinga didinti dozę.

Terapinis poveikis paprastai pastebimas po 2-4 gydymo savaičių.

Norint išvengti atkryčio, rekomenduojama tęsti gydymą keletą mėnesių po to kai pasiekiamas stabilus antidepresinis atsakas. Pacientams, kuriems duloksetinas buvo veiksmingas ir kuriems buvo kartotinių didžiosios depresijos epizodų, galėtų būti svarstomas tolesnis ilgalaikis gydymas 60-120 mg paros doze.

Generalizuoto nerimo sutrikimas

Rekomenduojama pradinė dozė generalizuoto nerimo sutrikimui gydyti yra 30 mg kartą per parą. Ji geriama valgio metu arba nevalgius. Jeigu atsakas nepakankamas, dozę galima didinti iki 60 mg. Ši dozė yra įprastinė palaikomoji dozė daugeliui pacientų.

Pacientams, kurių sutrikimas susijęs su didžiosios depresijos sutrikimu, pradinė ir palaikomoji dozė yra 60 mg kartą per parą (prašom žiūrėti ir aukščiau pateiktas dozavimo rekomendacijas).

Įrodyta, kad veiksmingos paros dozės yra iki 120 mg ir jų saugumas buvo nustatytas klinikiniais tyrimais. Pacientams, kurių reakcija į 60 mg dozę yra nepakankama, paros dozę galima didinti iki 90 mg arba 120 mg. Dozę reikia didinti, atsižvelgiant į klinikinį atsaką ir vaistinio preparato toleravimą.

Atsaką įtvirtinus, gydymą rekomenduojama tęsti kelis mėnesius, kad būtų išvengta recidyvo.

Skausmas dėl periferinės diabetinės neuropatijos

Pradinė ir rekomenduojama palaikomoji dozė yra 60 mg per parą, neatsižvelgiant į valgį. Klinikinių tyrimų metu, buvo įvertintas didesnių nei 60 mg per parą iki maksimalios 120 mg per parą dozių saugumas, skiriant jas tolygiai padalinant į dalis. Įvairių žmonių duloksetino koncentracija plazmoje būna labai skirtinga (žr. 5.2 skyrių). Todėl kai kuriems pacientams, kuriems 60 mg dozė nebuvo pakankamai veiksminga, gali būti naudinga didinti dozę.

Po 2 gydymo mėnesių reikia įvertinti organizmo atsaką į gydymą. Pacientams, kurių pradinis atsakas nepakankamas, papildomas atsakas po šio laikotarpio vargu ar galimas.

Gydymo nauda turi būti reguliariai iš naujo įvertinama (mažiausiai kas 3 mėnesius) (žr. 5.1 skyrių).

Specialių populiacijų pacientai

Senyvi pacientai

Senyviems pacientams nėra rekomenduojama koreguoti dozės vien dėl amžiaus. Tačiau, kaip ir bet kuriais kitais vaistiniaisiais preparatais, gydant senyvus pacientus, reikia paisyti atsargumo priemonių, ypač gydant Nodetrip 120 mg paros doze didžiosios depresijos sutrikimą arba generalizuoto nerimo sutrikimą, nes apie tokį gydymą duomenų yra mažai (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius).

Kepenų funkcijos sutrikimas

Nodetrip negalima vartoti pacientams, sergantiems kepenų ligomis, sukeliančiomis kepenų pažeidimą (žr. 4.3 ir 5.2 skyrius).

Inkstų funkcijos sutrikimas

Pacientams, kuriems yra lengvas arba vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas (kreatinino klirensas 30-80 ml/min.) dozės keisti nebūtina. Pacientus, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (kreatinino klirensas < 30 ml/min.) Nodetrip gydyti negalima (žr. 4.3 skyrių).

Vaikų populiacija

Duloksetino negalima vartoti vaikams ir jaunesniems kaip 18 metų paaugliams didžiosios depresijos sutrikimui gydyti, kadangi yra abejonių dėl saugumo ir veiksmingumo (žr. 4.4, 4.8 ir 5.1 skyrius).

Generalizuoto nerimo sutrikimo gydymo duloksetinu saugumas ir veiksmingumas 7-17 metų vaikų populiacijos pacientams neištirti. Šiuo metu turimi duomenys pateikiami 4.8, 5.1 ir 5.2 skyriuose.

Duloksetino saugumas ir veiksmingumas gydant diabetinės periferinės neuropatijos sukeltą skausmą neištirti. Duomenų nėra.

Gydymo nutraukimas

Reikia vengti staigiai nutraukti medikamento vartojimą. Kad sumažėtų nutraukimo reakcijų pasireiškimo rizika (žr. 4.4 ir 4.8 skyrius), dozę reikia palaipsniui sumažinti ne greičiau kaip per 1-2 savaites. Jeigu sumažinus dozę ar nutraukus medikamento vartojimą atsiranda netoleruojamų simptomų, svarstyti gydymo anksčiau vartota doze atnaujinimas. Vėliau gydytojas dozę vėl gali mažinti, tačiau tą reikia daryti palaipsniškiau.

Vartojimo metodas

Vartoti per burną.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

Nodetrip negalima vartoti kartu su neselektyviaisiais, negrįžtamo veikimo monoamino oksidazės inhibitoriais (MAOI) (žr. 4.5 skyrių).

Kepenų liga, sukianti kepenų pažeidimą (žr. 5.2 skyrių).

Nodetrip negalima vartoti kartu su CYP1A2 inhibitoriais, tokiais kaip fluvoksaminas, ciprofloksacinas arba enoksacinas, kadangi vartojant juos kartu padidėja duloksetino koncentracija kraujo plazmoje (žr. 4.5 skyrių).

Sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (kreatinino klirensas < 30 ml/min.) (žr. 4.4 skyrių)

Pacientų, sergančių nesukontroliuota hipertenzija, pradėti gydyti Nodetrip negalima, kadangi gali kilti hipertenzinės krizės rizika (žr. 4.4 ir 4.8 skyrius).

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Manija ir traukuliai

Nodetrip reikia atsargiai skirti pacientams, kuriems praityje buvo diagnozuota manija arba bipolinis sutrikimas ir (arba) pasireiškė traukuliai.

Midriazė

Buvo nustatyta, kad midriazė gali būti susijusi su duloksetino vartojimu, todėl reikia būti atsargiems skiriant duloksetino pacientams, kuriems yra padidėjęs akispūdis arba yra ūminės uždaro kampo glaukomos atsiradimo pavojus.

Kraujo spaudimas ir širdies susitraukimų dažnis

Kai kuriems pacientams duloksetino vartojimas buvo susijęs su kraujo spaudimo padidėjimu ir klinikai reikšminga hipertenzija. Toks pokytis galimas dėl noradrenerginio medikamento poveikio. Gydamas duloksetinu, buvo hipertenzinės krizės atvejų, ypač pacientams, kuriems prieš pradėdant gydyti buvo hipertenzija. Vadinasi, pacientams, sergantiems hipertenzija ir (arba) kita širdies liga, rekomenduojama stebėti kraujo spaudimą, ypač pirmą gydymo mėnesį. Pacientus, kurių būklė dėl širdies susitraukimų dažnio ar kraujo spaudimo padidėjimo gali tapti pavojinga, duloksetinu reikia gydyti atsargiai. Atsarga būtina ir duloksetino vartojant kartu su vaistiniais preparatais, galinčiais trikdyti jo metabolizmą (žr. 4.5 skyrių). Pacientams, kuriems gydymo duloksetinu metu pasireiškia ilgalaikis kraujospūdžio padidėjimas, svarstytinas dozės mažinimas arba palaipsniui gydymo šiuo preparatu nutraukimas (žr. 4.8 skyrių). Pacientų, kurių hipertenzija nesukontroliuota, pradėti gydyti duloksetinu negalima (žr. 4.3 skyrių).

Inkstų funkcijos sutrikimas

Pacientams, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas ir kuriems taikoma hemodializė (kreatinino klirensas < 30 ml/min.), padidėja duloksetino koncentracija plazmoje. Žr. 4.3 skyrių apie sunkų inkstų funkcijos sutrikimą. Informacija apie pacientus, kuriems yra lengvas arba vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas pateikta 4.2 skyriuje.

Serotonino sindromas

Vartojant duloksetiną, kaip ir kitokius serotoninerginis vaistinius preparatus, gali pasireikšti pavojų gyvybei galinti lemti būklė serotonino sindromas, ypač vartojant kartu su kitais serotoninerginiais vaistiniais preparatais (įskaitant SSRI, SNRI, triciklus antidepresantus arba triptanus), vaistiniais preparatais, kurie trikdo serotonino metabolizmą, pavyzdžiui: MAOI, arba kartu su antipsichoziniais vaistiniais preparatais ar kitokiais dopamino antagonistais, kurie gali veikti serotoninergių neurotransmiterių sistemą (žr. 4.3 ir 4.5 skyrius).

Serotonino sindromas gali pasireikšti psichinės būklės pokyčiais (pvz.: susijaudinimu, haliucinacijomis, koma), autonominės nervų sistemos nestabilumu (pvz.: tachikardija, kintamu kraujospūdžiu, hipertermija), nervų ir raumenų sutrikimais (pvz.: hiperrefleksija, koordinacijos nebuvimu) ir (arba) virškinimo sutrikimų simptomais (pvz.: pykinimu, vėmimu, viduriavimu).

Jeigu atsižvelgiant į paciento klinikinę būklę, yra būtina duloksetino vartoti kartu su kitais serotoninerginiais vaistiniais preparatais, kurie gali veikti serotoninergių ir (arba) dopaminergių neurotransmiterių sistemą, paciento būklę rekomenduojama atidžiai stebėti, ypač gydymo pradžioje ir didinant vaistinio preparato dozę.

Paprastosios Jonažolės

Nodetrip vartojant kartu su augaliniais preparatais, kuriuose yra paprastųjų jonažolių (*Hypericum perforatum*), gali dažniau pasireikšti nepageidaujamos reakcijos.

Savižudybė

Didžiosios depresijos sutrikimas ir generalizuoto nerimo sutrikimas. Depresija susijusi su minčių apie savižudybę, savęs žalojimo ir savižudybės (su savižudybe susijusių reiškinų) rizikos padidėjimu. Ši rizika yra tol, kol pasireiškia žymus pagerėjimas. Pagerėjimo gali nebūti keletą pirmų gydymo savaičių ar ilgiau, taigi pacientus reikia atidžiai stebėti, kol šis pagerėjimas pasireikš. Remiantis bendrąja klinikine patirtimi, ankstyvuojų sveikimo laikotarpiu savižudybės rizika gali padidėti.

Su savižudybe susijusių reiškinų rizika gali padidėti ir kitų psichikos sutrikimų, kuriems gydyti skiriama Nodetrip, metu. Be to, šie sutrikimai gali būti susiję su didžiosios depresijos sutrikimu. Vadinasi, gydant kitokią psichikos sutrikimą, reikia laikytis tokių pačių atsargumo priemonių, kaip gydant didžiosios depresijos sutrikimą.

Žinoma, kad pacientams, kuriems anksčiau buvo su savižudybe susijusių reiškinų arba kurie prieš pradedant gydymą daug galvoja apie savižudybę, su savižudybe susijusių minčių ar savižudiško elgesio rizika yra didesnė, taigi juos gydymo metu reikia atidžiai stebėti. Klinikinių placebo kontroliuojamųjų psichikos sutrikimų gydymo antidepresantais tyrimų metaanalizė rodo, kad jaunesniems nei 25 metų ligoniams, vartojantiems antidepresantų, palyginti su placebo, savižudiško elgesio rizika yra didesnė.

Gydantis duloksetinu arba netrukus po gydymo nutraukimo nustatyta savižudiškų minčių ir savižudiško elgesio atvejų (žr. 4.8 skyrių).

Gydymo metu reikia atidžiai prižiūrėti pacientus ir ypač tuos, kuriems yra didelė rizika, ypač ankstyvuojų gydymo laikotarpiu ar po dozės pakeitimo. Pacientus (taip pat asmenis, prižiūrinčius pacientus) reikia įspėti, kad būtina stebėti, ar būklė neblogėja, ar neatsiranda savižudiškų minčių arba elgesio, ar nepasireiškia neįprastas elgesys, o šiems simptomams pasireiškus, nedelsiant kreiptis medicininės pagalbos.

Skausmas dėl periferinės diabetinės neuropatijos. Kaip ir vartojant kitus panašaus farmakologinio poveikio vaistus (antidepresantus), buvo pavienių pranešimų apie atsiradusias savižudiškas mintis ir elgesį duloksetino vartojimo metu arba netrukus po gydymo nutraukimo. Apie su depresija susijusį savižudišką elgesį žr. anksčiau. Gydytojai turi paraginti pacientus visada pranešti apie bet kokias kankinančias mintis ar jausmus.

Vartojimas vaikams ir jaunesniems kaip 18 metų paaugliams

Vaikams ir paaugliams iki 18 metų Nodetrip vartoti draudžiama. Klinikinių tyrimų metu pastebėta, kad vartojusiems antidepresantų vaikams ir paaugliams dažniau atsirasdavo elgesys siejamas su savižudišku elgesiu (bandymai nusižudyti, savižudiškos mintys) bei priešiškus (daugiausiai agresija, opozicinis neklusnumas, pyktis), nei vartojusiems placebo. Jei remiantis klinikiniu poreikiu, vis tiek nusprendžiama taikyti gydymą šiuo vaistu, pacientą reikia atidžiai nuolat stebėti dėl polinkio į savižudybę apraiškų (žr. 5.1 skyrių). Be to, nepakanka ilgalaikių saugumo duomenų apie preparato poveikį vaikų ir paauglių augimui, brendimui, pažinimo ir elgsenos vystymuisi (žr. 4.8 skyrių).

Kraujavimas

Yra buvę atvejų, kai vartojantiems selektyviųjų serotonino reabsorbcijos inhibitorių (SSRI) arba serotonino – noradrenalinio reabsorbcijos inhibitorių (SNRI), įskaitant duloksetiną, pasireiškė kraujavimas– ekchimozės, purpura bei virškinimo trakto kraujavimas. Duloksetinas gali didinti kraujavimo po gimdymo riziką (žr. 4.6 skyrių). Rekomenduojama atsargiai skirti preparato pacientams, kurie vartoja antikoagulantų ir (arba) medikamentų, veikiančių trombocitų funkciją (pvz., NVNU arba acetilsalicilo rūgšties), ir tiems pacientams, kuriems yra nustatytas polinkis kraujuoti.

Hiponatremija

Buvo pranešta apie hiponatremiją vartojant Nodetrip, įskaitant mažesnę kaip 110 mmol/l natrio koncentracijos serume atvejus. Hiponatremija gali atsirasti dėl antidiurezinio hormono sutrikusios sekrecijos sindromo (ADHSS). Dauguma praneštų hiponatremijos atvejų pasireiškė senyviems pacientams, ypač kai jiems neseniai buvo pasireiškęs skysčių pusiausvyros organizme sutrikimas arba buvo būklių, skatinančių skysčių pusiausvyros pokyčius. Reikia laikytis atsargumo priemonių gydant pacientus, kuriems yra padidėjusi hiponatremijos rizika, pavyzdžiui, senyvus, sergančius kepenų ciroze, patyrusius dehidrataciją arba gydomus diuretikais.

Gydymo nutraukimas

Gydymą nutraukus, ypač staiga, dažnai atsiranda nutraukimo simptomų (žr. 4.8 skyrių). Klinikinių tyrimų metu staigiai nutraukus Nodetrip vartojimą nepageidaujamų reiškinių atsirado 45 % pacientų, staigiai nutraukus placebo vartojimą – 23 %. SSRI arba SNRI sukiamų nutraukimo simptomų rizika gali priklausyti nuo kelių veiksnių, įskaitant gydymo trukmę, vartotą dozę ir jos mažinimo greitį. Dažniausiai pasireiškusios reakcijos išvardytos 4.8 skyriuje. Pasireiškę simptomai paprastai būna lengvi arba vidutinio sunkumo, tačiau kai kuriems pacientams jie gali būti sunkūs. Dažniausiai tokių simptomų atsiranda pirmas kelias dienas po gydymo nutraukimo, tačiau labai retais atvejais jų atsirasdavo ir pacientams, kurie netyčia praleisdavo dozę. Paprastai tokie simptomai būna trumpalaikiai ir dažniausiai per 2 savaites išnyksta, tačiau kai kuriems pacientams jie gali išsilaikyti ilgai (2-3 mėn. arba ilgiau). Dėl to duloksetino vartojimą patariama nutraukti ne greičiau kaip per 2 savaites palaipsniui mažinant dozę ir atsižvelgiant į paciento būklę (žr. 4.2 skyrių).

Senyvi pacientai

Duomenų apie senyvų žmonių didžiosios depresijos sutrikimų ir generalizuoto nerimo sutrikimo gydymą 120 mg Nodetrip doze yra mažai. Todėl gydant senyvus pacientus didžiausia doze, reikia paaisyti atsargumo priemonių (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius).

Akatizija, psichomotorinis neramumas

Duloksetino vartojimas siejamas su akatizijos, pasireiškiančios subjektyviai suvokiamu nemaloniu arba varginančiu neramumu ir poreikiu judėti, kuris dažnai būna susijęs su negalėjimu ramiai sėdėti arba stovėti. Dažniausiai ji tikėtina pirmas gydymo savaites. Jeigu šių simptomų atsiranda, dozės didinimas gali būti kenksmingas paciento sveikatai.

Vaistiniai preparatai, kuriuose yra duloksetino

Skirtingais prekiniais pavadinimais duloksetinas skiriamas kelioms indikacijoms (skausmo dėl periferinės diabetinės neuropatijos gydymui, didžiosios depresijos sutrikimo gydymui, generalizuoto nerimo sutrikimo gydymui ir šlapimo nelaikymo dėl įtampos gydymui). Negalima vartoti daugiau kaip vieno šių preparatų vienu metu.

Hepatitis bei kepenų fermentų kiekio padidėjimas

Buvo pranešimų apie duloksetino vartojimo metu atsiradusį kepenų pažeidimą, įskaitant ryškų kepenų fermentų kiekio padidėjimą (> 10 kartų daugiau normos), hepatitą, gelta (žr. 4.8 skyrių). Dauguma šių reiškinių atsirado pirmaisiais gydymo mėnesiais. Dominavo hepatoceliuliarinis kepenų pažeidimas. Reikia laikytis atsargumo priemonių skiriant duloksetiną kartu su kitais siejamais su kepenų pažeidimu vaistiniais preparatais.

Lytinės funkcijos sutrikimas

Selektyvieji serotonino reabsorbcijos inhibitoriai (SSRI) / serotonino-norepinefrino reabsorbcijos inhibitoriai (SNRI) gali sukelti lytinės funkcijos sutrikimo simptomus (žr. 4.8 skyrių). Gauta pranešimų apie ilgalaikį lytinės funkcijos sutrikimą, kurio simptomai išliko nepaisant to, kad gydymas SSRI / SNRI buvo nutrauktas.

Sacharozė

Nodetrip skrandyje neiriose kietosiose kapsulėse yra sacharozės. Šio vaistinio preparato negalima vartoti pacientams, kuriems nustatytas retas paveldimas sutrikimas – fruktozės netoleravimas, gliukozės ir galaktozės malabsorbcija arba sacharazės ir izomaltazės stygius.

Natris

Šio vaistinio preparato kapsulėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Monoamino oksidazės inhibitoriai (MAOI). Kadangi yra serotonino sindromo pasireiškimo rizika, duloksetino negalima vartoti kartu su neselektyviaisiais nepraeinančio poveikio monoamino oksidazės inhibitoriais (MAOI) ir mažiausiai 14 dienų po jų vartojimo nutraukimo. Remiantis duloksetino pusinės eliminacijos laiku, turi praeiti mažiausiai 5 dienos nuo gydymo Nodetrip nutraukimo iki gydymo MAOI pradžios (žr. 4.3 skyrių).

Nodetrip vartoti kartu su selektyviaisiais grįžtamojo veikimo MAOI, pavyzdžiui, moklobemidu, nerekomenduojama (žr. 4.4 skyrių). Antibiotikas linezolidas yra neselektyvusis grįžtamojo veikimo MAOI ir jo Nodetrip gydomiems pacientams vartoti negalima (žr. 4.4 skyrių).

CYP1A2 inhibitoriai. Duloksetino metabolizmą veikia CYP1A2, todėl tikėtina, kad vartojant duloksetiną kartu su stipriais CYP1A2 inhibitoriais, padidės duloksetino koncentracijos. Stiprus CYP1A2 inhibitorius fluvoksaminas (100 mg vieną kartą per parą) sumažino menamą duloksetino klirensą iš plazmos maždaug 77 % ir 6 kartus padidino AUC_{0-t} . Todėl Nodetrip negalima vartoti kartu su stipriais CYP1A2 inhibitoriais, pavyzdžiui, fluvoksaminu (žr. 4.3 skyrių).

CNS veikiančios vaistiniai preparatai. Duloksetino vartojimo kartu su kitais CNS veikiančiais vaistiniais preparatais rizika nebuvo sistemškai įvertinta, išskyrus atvejus, aprašytus šiame skyriuje. Todėl Nodetrip vartoti kartu su kitais centrinę nervų sistemą veikiančiais vaistiniais preparatais ar medžiagomis, įskaitant alkoholį ir sedaciją sukeliančius vaistinius preparatus (pvz.: benzodiazepinus, morfinomimetikus, antipsichozinius vaistinius preparatus, fenobarbitalį, sedaciją sukeliančius antihistamininius preparatus), rekomenduojama atsargiai.

Serotoninerginiai vaistiniai preparatai. Buvo pranešta apie retus serotonino sindromo atvejus pacientams, kurie vartojo SSRI ar SNRI kartu su serotoninerginiais vaistiniais preparatais. Patartina atsargiai vartoti Nodetrip kartu su serotoninerginiais vaistiniais preparatais (pvz. SSRI, SNRI), tricikliais antidepresantais [tokiais kaip klomipraminas ar amitriptilinas, MAOI (tokiais kaip moklobemidas ar linezolidas), jonažolės [*Hypericum perforatum* preparatais arba triptanais, tramadoliu, petidinu ir triptofanu) (žr. 4.4 skyrių).

Duloksetino įtaka kitiems vaistiniams preparatams

CYP1A2 metabolizuojami vaistai. Teofilino – CYP1A2 substrato – farmakokinetikos kartu skiriamas duloksetinas (60 mg du kartus per parą) smarkiai nepaveikė.

CYP2D6 metabolizuojami preparatai. Duloksetinas yra vidutinio stiprumo CYP 2D6 inhibitorius. Kartu su 2 kartus per parą vartojama 60 mg duloksetino doze išgėrus vieną CYP 2D6 substrato dezimipramino dozę, pastarojo preparato AUC padidėjo 3 kartus. Duloksetinas (40 mg du kartus per parą), skiriamas kartu su tolterodinu (2 mg du kartus per parą), padidina 71 % pastarojo pusiausvyrinės koncentracijos AUC , tačiau neveikia jo aktyvaus 5-hidroksilinto metabolito farmakokinetikos, todėl dozės koreguoti nerekomenduojama. Patartina atsargiai skirti duloksetino kartu su medikamentais, kuriuos daugiausia metabolizuoja CYP2D6 (risperidonu ar tricikliais antidepresantais, pvz., nortriptilinu, amitriptilinu ar imipraminu), ypač tais, kurių siauras terapinis indeksas (pvz., flekainidu, propafenonu ar metoprololiu).

Geriamieji kontraceptikai ir kiti steroidiniai preparatai. Tyrimų *in vitro* rezultatai rodo, kad duloksetinas neskatina katalizinio CYP3A aktyvumo. Specifinių vaistų sąveikos tyrimų *in vivo* nebuvo atlikta.

Antikoagulantai ir antitrombocitiniai vaistiniai preparatai. Duloksetinu kartu su geriamaisiais antikoaguliantais arba antitrombocitiniais preparatais reikia gydyti atsargiai, kadangi gali padidėti kraujavimo rizika, paaiškinama farmakodinamine sąveika. Be to, pacientus gydant duloksetinu ir kartu varfarinu, buvo TNS padidėjimo atvejų. Tačiau duloksetino skiriant kartu su varfarinu sveikiems savanoriams klinikinio farmakologinio poveikio tyrimo metu, kai kraujyje nusistovi pusiausvyrinė koncentracija, kliniškai svarbių TNS pokyčių nuo normos, ar R- ar S- varfarino farmakokinetikos pokyčių nenustatyta.

Kitų vaistinių preparatų įtaka duloksetinui

Antacidiniai vaistai ir H₂ blokatoriai. Nodetrip skyrimas kartu su antacidiniais preparatais, kurių sudėtyje yra aliuminio ir magnio, bei su famotidinu neturėjo žymaus poveikio išgerto 40 mg duloksetino rezorbcijos greičiui ir apimčiai.

CYP1A2 induktoriai. Populiacijos farmakokinetikos tyrimų analizė parodė, kad rūkalių duloksetino koncentracija kraujo plazmoje yra beveik 50 % mažesnė nei nerūkančių asmenų.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

Su gyvūnais atlikti tyrimai parodė toksinį poveikį reprodukcijai esant mažesnei sisteminei duloksetino ekspozicijai (AUC) nei maksimali klinikinė (žr. 5.3 skyrių).

Du dideli stebėjimo tyrimai (vienas JAV, apimantis 2 500 duloksetino ekspozicijos per pirmąjį nėštumo trimestrą atvejų, ir vienas ES, apimantis 1 500 duloksetino ekspozicijos per pirmąjį nėštumo trimestrą atvejų) neparodė didžiųjų apsigimimų bendrosios rizikos padidėjimo. Specifinių apsigimimų, pavyzdžiui, širdies apsigimimų, analizės duomenys yra abejotini.

ES atlikto tyrimo duomenimis, duloksetino ekspozicija vėlyvuju nėštumo laikotarpiu (bet kuriuo metu nuo 20 nėštumo savaitės iki gimdymo) buvo susijusi su priešlaikinio gimdymo rizikos padidėjimu (mažiau kaip 2 kartais – tai atitinka maždaug 6 papildomus priešlaikinius gimdymus 100 moterų, gydytų duloksetinu vėlyvuju nėštumo laikotarpiu). Dauguma jų įvyko 35 ir 36 nėštumo savaitėmis. Tokio ryšio nepastebėta JAV atliktame tyrime.

Stebėjimo duomenys JAV parodė, kad per mėnesį iki gimdymo pavartojus duloksetino, padidėjo kraujavimo po gimdymo rizika (mažiau kaip 2 kartus).

Epidemiologiniai duomenys parodė, kad SSRI vartojimas nėštumo metu, ypač vėlyvuju periodu, naujagimiams gali didinti persistuojančios plautinės hipertenzijos (angl. *persistent pulmonary hypertension in the newborn – PPHN*) riziką. Nors PPHN pasireiškimo ryšio su gydymu SNRI tyrimų neatlikta, duloksetino vartojimo metu galimos rizikos atmesti negalima dėl jo veikimo mechanizmo (serotonino reabsorbcijos slopinimo).

Prieš gimdymą moteriai vartojus duloksetino, kaip ir kitokių serotonerginių vaistinių preparatų, jos naujagimiui gali pasireikšti nutraukimo simptomų. Nutraukimo simptomai, susiję su duloksetino vartojimo nutraukimu, gali būti hipotonija, tremoras, nervingumas, maitinimosi pasunkėjimas, kvėpavimo distresas ir traukuliai. Daugumas tokių atvejų pasitaikė arba gimimo metu, arba per pirmąsias kelias dienas po gimimo.

Nėštumo metu Nodetrip vartoti draudžiama, nebent jei galima nauda pateisina galimą riziką vaisiui. Moterims reikia patarti, kad jos pasakytų savo gydytojui, jei pastojo ar ketina pastoti gydymo duloksetinu metu.

Žindymo laikotarpis

Remiantis 6 moterų, kurios pieno išsiskyrimo laikotarpiu kūdikio krūtimi nemaitino, tyrimų duomenimis, su motinos pienu duloksetino išsiskiria labai mažai. Apskaičiuota, į kūdikio organizmą per parą patenkanti dozė mg/kg kūno svorio, yra 0,14 % motinos pavartotos dozės (žr. 5.2 skyrių). Kadangi duloksetino saugumas kūdikiams nežinomas, žindymo laikotarpiu Nodetrip vartoti nerekomenduojama.

Vaisingumas

Tyrimuose su gyvūnais, duloksetinas neveikė patinų vaisingumo, o poveikis patelėms pastebėtas tik vartojant dozes, kurios sukelia toksinį poveikį.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Poveikio gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus tyrimų neatlikta. XERISTRAR vartojimas gali būti susijęs su sedacija ir galvos svaigimu. Pacientus reikia įspėti, kad atsiradus sedacijai arba galvos svaigimui, reikia vengti galimai pavojingo darbo, pvz., vairavimo ar mechanizmų valdymo.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

a. Saugumo savybių santrauka

Nodetrip vartojusiems pacientams dažniausiai pasireiškė šios nepageidaujamos reakcijos: pykinimas, galvos skausmas, burnos džiūvimas, somnolencija ir galvos svaigimas. Tačiau dauguma šių dažnų nepageidaujamų reakcijų buvo lengvos arba vidutinio sunkumo. Paprastai jos pasireiškė gydymo pradžioje ir dauguma turėjo polinkį į išnykimą net tęsiant gydymą.

b. Nepageidaujamų reakcijų suvestinė lentelėje

1-ojoje lentelėje išvardytos nepageidaujamos reakcijos, apie kurias buvo pranešta spontaninių pranešimų metu bei kurios buvo pastebėtos placebo kontroliuojamų klinikinių tyrimų metu.

1 lentelė. Nepageidaujamos reakcijos

Dažnio apibūdinimas: labai dažnas ($\geq 1/10$), dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažnas (nuo $\geq 1/1\ 000$ iki $< 1/100$), retas (nuo $\geq 1/10\ 000$ iki $< 1/1\ 000$), labai retas ($< 1/10\ 000$).

Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamas poveikis pateikiamas mažėjančio sunkumo tvarka.

Labai dažnas	Dažnas	Nedažnas	Retas	Labai retas
<i>Infekcijos ir infestacijos</i>				
		Laringitas		
<i>Imuninės sistemos sutrikimai</i>				
			Anafilaksinė reakcija Padidėjusio jautrumo sutrikimas	
<i>Endokrininiai sutrikimai</i>				
			Hipotirozė	

Labai dažnas	Dažnas	Nedažnas	Retas	Labai retas
<i>Metabolizmo ir mitybos sutrikimai</i>				
	Apetito sumažėjimas	Hiperglikemija (pastebėta daugiausiai cukriniu diabetu sergantiems pacientams)	Dehidracija Hiponatremija ADHSSS ⁶	
<i>Psichikos sutrikimai</i>				
	Nemiga Ažitacija Lytinio potraukio sumažėjimas Nerimas Orgazmo sutrikimas Nenormalūs sapnai	Mintys apie savižudybę ^{5,7} Miego sutrikimas Dantų griežimas Dezorientacija Apatija	Savižudiškas elgesys ^{5,7} Manija Haliucinacijos Agresija ir pyktis ⁴	
<i>Nervų sistemos sutrikimai</i>				
Galvos skausmas Somnolencija	Galvos svaigimas Letargija Tremoras Parestezija	Mioklonusas Akatizija ⁷ Nervingumas Dėmesio sutrikimas Disgeuzija Diskinezija Neramių kojų sindromas Bloga miego kokybė	Serotonino sindromas ⁶ Konyulsijos ¹ Psichomotorinis neramumas ⁶ Ekstrapiramidiniai simptomai ⁶	
<i>Akių sutrikimai</i>				
	Neryškus matymas	Midriazė Regos sutrikimas	Glaukoma	
<i>Ausų ir labirintų sutrikimai</i>				
	Spengimas ausyse ¹	Galvos sukimasis Ausies skausmas		
<i>Širdies sutrikimai</i>				
	Palpitacijos	Tachikardija Supraventrikulinė aritmija, daugiausiai prieširdžių virpėjimas		
<i>Kraujagyslių sutrikimai</i>				
	Kraujospūdžio padidėjimas ³ Veido ir kaklo paraudimas su karščio pojūčiu	Sinkopė ² Hipertenzija ^{3,7} Ortostatinė hipotenzija ² Šaltos galūnės	Hipertenzinė krizė ^{3,6}	

Labai dažnas	Dažnas	Nedažnas	Retas	Labai retas
<i>Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai</i>				
	Žiovilys	Gerklės veržimas Epistaksė	Intersticinė plaučių liga ¹⁰ Eozinofilinė pneumonija ⁶	
<i>Virškinimo trakto sutrikimai</i>				
Pykinimas Burnos džiūvimas	Vidurių užkietėjimas Viduriavimas Pilvo skausmas Vėmimas Dispepsija Vidurių pūtimas	Kraujavimas iš virškinimo trakto ⁷ Gastroenteritas Raugulys Gastritas Disfagija	Stomatitas Hematochezija Blogas kvapas Mikroskopinis kolitas ⁹	
<i>Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai</i>				
		Hepatitis ³ Kepenų fermentų (ALT, AST, šarminės fosfatazės) kiekio padidėjimas kraujyje Ūminė kepenų pažeidimas	Kepenų nepakankamumas ⁶ Gelta ⁶	
<i>Odos ir poodinio audinio sutrikimai</i>				
	Prakaitavimo padidėjimas Išbėrimas	Prakaitavimas naktį Dilgėlinė Kontaktinis dermatitas Šaltas prakaitas Padidėjusio jautrumo šviesai reakcijos Polinkio į kraujosruvas padidėjimas	Stivenso ir Džonsono sindromas ⁶ Angioneurozinė edema ⁶	Odos vaskulitas
<i>Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai</i>				
	Kaulų ir raumenų skausmas Raumenų spazmas	Raumenų įtempimas Raumenų trūkčiojimas	Trizmas	
<i>Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai</i>				
	Dizurija Dažnas šlapinimasis	Šlapimo susilaikymas Užsilaikymas pradedant šlapintis Nikturija Poliurija Šlapimo srovės sumažėjimas	Nenormalus šlapimo kvapas	
<i>Lytinės sistemos ir krūties sutrikimai</i>				
	Erekcijos sutrikimas Ejakuliacijos sutrikimas Uždelsta ejakuliacija	Kraujavimas iš moters lytinių organų Mėnesinių sutrikimas Seksualinės funkcijos sutrikimas Sėklidžių skausmas	Menopauzės simptomai Galaktorėja Hiperprolaktinemija Kraujavimas po gimdymo ⁶	
<i>Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai</i>				
	Griuvimas ⁸ Nuovargis	Krūtinės skausmas ⁷ Nenormali savijauta		

Labai dažnas	Dažnas	Nedažnas	Retas	Labai retas
		Šalčio pojūtis Troškulys Šalčio krėtimas Negalavimas Karščio pojūtis Eisenos sutrikimas		
<i>Tyrimai</i>				
	Kūno svorio sumažėjimas	Kūno svorio padidėjimas Fosfokreatinkinazės kiekio kraujyje padidėjimas Kalio kiekio kraujyje padidėjimas	Cholesterolio koncentracijos kraujyje padidėjimas	

¹ Traukulių ir spengimo ausyse atvejų buvo ir nutraukus gydymą.

² Buvo ortostatinės hipotenzijos ir sinkopės atvejų, ypač gydymo pradžioje.

³ Žr. 4.4 skyrių.

⁴ Buvo agresijos ir pykčio atvejų, ypač ankstyvuojų gydymo laikotarpiu arba gydymą nutraukus.

⁵ Gydymo duloksetinu metu arba greitai po gydymo nutraukimo buvo minčių apie savižudybę ir savižudiško elgesio atvejų (žr. 4.4 skyrių).

⁶ Nepageidaujamų reakcijų, apie kurias pranešta poregistracinio stebėjimo laikotarpiu, apytikriai apskaičiuotas dažnis; nenustatyta placebo kontroliuojamų klinikinių tyrimų metu.

⁷ Statistiškai reikšmingai nesiskyrė nuo placebo.

⁸ Senyviems (≥ 65 metų) pacientams griuvimo dažnis buvo didesnis.

⁹ Remiantis visų klinikinių tyrimų duomenimis apytikriai apskaičiuotas dažnis.

¹⁰ Remiantis placebo kontroliuotų klinikinių tyrimų duomenimis apytikriai apskaičiuotas dažnis.

c. Tam tikrų nepageidaujamų reakcijų aprašymas

Duloksetino vartojimo nutraukimas, ypač staigus, dažnai lemia nutraukimo simptomų atsiradimą. Dažniausiai pasireiškiančios reakcijos yra galvos svaigimas, jutimų sutrikimas (įskaitant paresteziją, į elektros šoko poveikį panašų pojūtį, ypač galvoje), miego sutrikimas (įskaitant nemigą ir intensyvius sapnus), nuovargis, somnolencija, ažitacija ar nerimas, pykinimas ir (ar) vėmimas, tremoras, galvos skausmas, mialgija, dirglumas, viduriavimas, per stiprus prakaitavimas ir galvos sukimasis.

Su SSRI ar SNRI vartojimu susiję minėti reiškiniai paprastai būna lengvi arba vidutinio sunkumo ir laikini, tačiau kai kuriems pacientams jie gali būti sunkūs ir (arba) ilgalaikiai. Dėl to duloksetino vartojimą patariama nutraukti palaipsniui mažinant dozę (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius).

Trijų klinikinių tyrimų ūminės 12 savaičių fazės metu duloksetinu gydomiems pacientams, besiskundžiantiems diabetinės neuropatijos skausmu, nedaug, tačiau statistiškai reikšmingai, padidėjo gliukozės kiekis kraujyje nevalgius. HbA1c kiekis nekito nei duloksetinu gydomų, nei placebo vartojusių tiriamųjų organizme. Šio tyrimo tęstinės gydymo fazės, trukusios ne ilgiau kaip 52 savaites, metu HbA1c kiekis padidėjo ir duloksetinu, ir įprastiniu būdu gydomiems tiriamiesiems, tačiau duloksetino vartojusiems pacientams vidutinis padidėjimas buvo 0,3 % didesnis. Be to, duloksetinu gydomų tiriamųjų kraujyje šiek tiek padidėjo gliukozės kiekis nevalgius ir bendro cholesterolio kiekis.

Duloksetinu gydomų pacientų QT intervalas, apskaičiuotas atsižvelgiant į širdies ritmą, nesiskyrė nuo placebo vartojusių pacientų šio intervalo. Nebuvo jokių klinikai reikšmingų QT, PR, QRS bei QTcB intervalų skirtumų tarp duloksetinu ir placebo gydytų pacientų.

d. Vaikų populiacija

Klinikinių tyrimų metu duloksetinu buvo gydyti iš viso 509 vaikų populiacijos pacientai nuo 7 iki 17 metų, kuriems buvo diagnozuotas didžiosios depresijos sutrikimas, ir 241 vaikų populiacijos pacientas, kuriam buvo diagnozuotas generalizuoto nerimo sutrikimas. Apskritai, vaikams ir paaugliams pasireiškusių duloksetino sukeltų nepageidaujamų reakcijų pobūdis buvo panašus į nustatytąjį suaugusiesiems.

Iš viso 467 vaikų populiacijos pacientams, kuriems klinikinių tyrimų metu iš pradžių atsitiktinės atrankos būdu buvo paskirtas vartoti duloksetinas, buvo nustatytas 0,1 kg vidutinis kūno masės sumažėjimas 10-ąją savaitę, palyginus su vidutiniu 0,9 kg padidėjimu 353 placebo vartojusiems pacientams. Vėliau, atsižvelgiant į panašių pagal amžių ir lytį asmenų populiacijos duomenis, per nuo keturių iki šešių mėnesių trukmės tęstinio tyrimo laikotarpį vidutiniškai buvo stebėtos pacientų kūno masės atsistatymo iki numatytosios jų pradinės kūno masės procentilio tendencijos

Iki 9 mėnesių trukusių tyrimų duomenimis, vaikų populiacijos pacientams bendrai buvo stebėtas vidutinis 1 % ūgio procentilės sumažėjimas (2 % sumažėjimas vaikams [7-11 metų] ir 0,3 % padidėjimas paaugliams [12-17 metų]) ūgio procentilio sumažėjimas (žr. 4.4 skyrių).

Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas

Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas naudodamiesi V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Perdozavimo atvejų buvo pacientams, išgėrusiems 5400 mg duloksetino (vieno arba kartu su kitais vaistiniais preparatais) dozę. Keli pacientai mirė, daugiausiai perdozavę kelis medikamentus, tačiau mirties atvejų buvo ir pacientams, išgėrusiems vien duloksetino, maždaug 1000 mg jo dozę. Perdozavimo (tiek vien duloksetino, tiek jo kartu su kitais vaistiniais preparatais) požymiai ir simptomai yra somnolencija, koma, serotoninerginis sindromas, traukuliai, vėmimas ir tachikardija.

Specifinis duloksetino priešnuodis nežinomas, tačiau pasireiškus serotonino sindromui, specifinis gydymas (pvz., ciproheptadinu ir (arba) temperatūros reguliavimu) galimas. Reikia užtikrinti kvėpavimo takų praeinamumą. Rekomenduojama pastoviai tikrinti širdies veiklą ir gyvybines funkcijas kartu taikant atitinkamą simptominių ir palaikomąjį gydymą. Skrandžio plovimas gali būti naudingas, jeigu jis atliekamas netrukus po vaisto išgėrimo arba tuo atveju, jeigu pacientui pasireiškia simptomai. Gali padėti aktyvinta anglis, nes ji sumažina absorbciją. Duloksetino pasiskirstymo tūris yra didelis, todėl mažai tikėtina, kad būtų naudinga forsuota diurezė, hemoperfuzija ir pakeičiamoji perfuzija.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – kiti antidepresantai, ATC kodas – N06AX21.

Veikimo mechanizmas

Duloksetinas yra jungtinis serotonino (5-HT) ir noradrenalino (NA) reabsorbcijos inhibitorius. Jis silpnai slopina dopamino reabsorbciją ir neturi stipraus afiniteto histaminerginiams, dopaminerginiams, cholinerginiams ir adrenerginėms receptoriams. Duloksetinas priklausomai nuo dozės padidina ekstraląstelinio serotonino ir noradrenalino kiekį įvairiose gyvūnų smegenų srityse.

Farmakodinaminis poveikis

Keliuose ikiklinikiniuose neuropatinio ir uždegiminio skausmo modeliuose duloksetinas normalizavo skausmo jutimo slenkstį, o nuolatinio skausmo modelyje susilpnino reakciją į skausmą. Manoma, kad duloksetinas slopina skausmą sustiprindamas nusileidžiančių skausmo slopinimo grandžių veikimą centrinėje nervų sistemoje.

Klinikinis efektyvumas ir saugumas

Didžiosios depresijos sutrikimas. Nodetrip buvo tirtas klinikinės programos metu, apimančios 3 158 pacientus (1 285 pacientų metų ekspozicija), atitinkantį didžiosios depresijos pagal DSM-IV kriterijus. Rekomenduojamas duloksetino 60 mg vieną kartą per parą dozės veiksmingumas buvo patvirtintas trijų iš trijų atsitiktinių imčių, dvigubai aklų, placebo kontroliuojamų, fiksuotos dozės ūmių klinikinių tyrimų metu su suaugusiais ambulatoriškai gydomais didžiąja depresija sergančiais pacientais. Bendrai duloksetino 60–120 mg per parą dozės veiksmingumas buvo patvirtintas penkių iš septynių atsitiktinių imčių, dvigubai aklų, placebo kontroliuojamų, fiksuotos dozės ūmių klinikinių tyrimų metu su suaugusiais ambulatoriškai gydomais didžiąja depresija sergančiais pacientais.

Galutiniai 17 dalių Hamiltono depresijos vertinimo skalės (HAM-D) rezultatai (įskaitant tiek emocinius, tiek somatinius depresijos simptomus) parodė, kad Nodetrip yra statistiškai pranašesnis už placebo. Terapinio atsako ir remisijų dažnis Nodetrip grupėje taip pat buvo statistiškai žymiai aukštesnis nei placebo. Tik nedidelė dalyvavusių pagrindiniame klinikiniame tyrime pacientų dalis sirgo sunkia depresija (bazinis HAM-D > 25).

Atkryčio prevencijos klinikinių tyrimų metu pacientai, kuriems 12 savaičių ūmus gydymas Nodetrip 60 mg vieną kartą per parą buvo veiksmingas, toliau buvo gydomi 6 mėnesius atsitiktinių imčių būdu skiriant arba Nodetrip 60 mg vieną kartą per parą arba placebo. Nodetrip 60 mg vieną kartą per parą buvo statistiškai žymiai pranašesnis už placebo ($p = 0,004$) pirmųjų depresijos atkryčio vertinimų metu, vertinant laiką iki atkryčio. Atkryčio dažnis per 6 dvigubai aklo stebėjimo mėnesius buvo 17 % ir 29 % atitinkamai duloksetino ir placebo grupėje.

52 savaičių placebo kontroliuojamo dvigubai aklo gydymo metu duloksetinu gydytiems pacientams, kuriems didžiosios depresijos sutrikimas pasikartojo, laikotarpis be simptomų buvo reikšmingai ilgesnis, negu atsitiktinių imčių būdu atrinktiems pacientams, kurie buvo gydyti placebo ($p < 0,001$). Visiems pacientams gydymas duloksetinu anksčiau buvo veiksmingas – atviru būdu atliekamo gydymo (28-34 savaičių) 60-120 mg duloksetino paros doze metu. 52 savaičių placebo kontroliuojamo dvigubai aklo gydymo fazės metu depresijos simptomai atsinaujino 14,4 % pacientų, gydomų duloksetinu, ir 33,1 % pacientų, gydomų placebo ($p < 0,001$).

60 mg vieną kartą per parą Nodetrip veiksmingumas depresija sergantiems senyviems pacientams (≥ 65 metų) buvo specifiskai ištirtas klinikinio tyrimo metu. Tyrimas parodė statistiškai reikšmingą skirtumą mažinant HAM-D17 rezultatus tarp duloksetinu ir placebo gydytų pacientų. 60 mg vieną kartą per parą Nodetrip buvo toleruojamas senyvų pacientų panašiai kaip jaunesnių suaugusiųjų. Tačiau senyvų pacientų gydymo maksimaliomis (120 mg per parą) duloksetino dozėmis patirtis ribota, todėl gydant šios populiacijos grupės pacientus reikia paisyti atsargumo priemonių.

Generalizuoto nerimo sutrikimas. Penkių iš penkių atliktų tyrimų, įskaitant keturis atsitiktinių imčių dvigubai aklius placebo kontroliuojamus ūminės fazės tyrimus ir recidyvo profilaktikos tyrimą su suaugusiais pacientais, sergančiais generalizuoto nerimo sutrikimu, metu gydymas Nodetrip buvo statistikai reikšmingai pranašesnis už gydymą placebo.

Gydymas Nodetrip buvo statistiškai reikšmingai pranašesnis už gydymą placebo, atsižvelgiant į bendrus Hamiltono depresijos vertinimo skalės (angl. HAM-A) balus ir Sheeham neįgalumo vertinimo skalės (angl. SDS) funkcijos sutrikimo balus. Atsako ir remisijos dažnis Nodetrip gydytiems pacientams irgi

buvo didesnis, negu vartojusiems placebo. Atsižvelgiant į HAM-A balų pagerėjimą, Nodetrip veiksmingumas buvo lygintinas su venlafaksino.

Pacientai, kurie recidyvo profilaktikos tyrimo, atlikto atviru būdu, metu reagavo į 6 mėn. ūminės fazės gydymą Nodetrip, atsitiktinių imčių būdu buvo suskirstyti į grupes tolesnius 6 mėn. vartoti Nodetrip arba placebo. Recidyvo profilaktikai, atsižvelgiant į laiką iki recidyvo, gydymas kartą per parą geriamą Nodetrip 60-120 mg doze buvo statistikai reikšmingai pranašesnis už gydymą placebo ($p < 0,001$). 6 mėn. sekimo dvigubai aklu būdu laikotarpiu recidyvo dažnis Nodetrip vartojusiems pacientams buvo 14 %, vartojusiems placebo – 42 %.

Nodetrip 30-120 mg dozių (lanksčių dozių), vartojamų vieną kartą per parą senyviems pacientams (> 65 metų), veiksmingumas gydant generalizuoto nerimo sutrikimą buvo įvertintas atlikus tyrimą, kuris parodė statistiškai reikšmingą HAM-A bendrojo balo pagerėjimą duloksetinu gydytiems pacientams, palyginus su placebo vartojusiais pacientais. Nodetrip 30-120 mg dozių, vartojamų vieną kartą per parą gydant senyvus pacientus, kuriems yra diagnozuotas generalizuoto nerimo sutrikimas, veiksmingumas ir saugumas buvo panašus į jaunesnių sukususių pacientų tyrimų duomenis. Vis dėlto yra mažai duomenų apie senyvus pacientus, kurie vartojo didžiausią dozę (120 mg per parą), ir todėl šia doze gydyti senyvų žmonių populiacijos pacientus rekomenduojama atsargiai.

Diabetinės periferinės neuropatijos sukeltas skausmas. Nodetrip veiksmingumas gydant skausmą dėl diabetinės neuropatijos buvo patvirtintas dvejų atsitiktinių imčių, 12 savaičių trukmės, dvigubai aklu, placebo kontroliuojamų, fiksuotos dozės klinikinių tyrimų metu su suaugusiais (nuo 22 iki 88 metų) pacientais, kuriems skausmas dėl diabetinės neuropatijos truko mažiausiai 6 mėnesius. Pacientai, atitikę didžiosios depresijos diagnozės kriterijus, šiuose tyrimuose nedalyvavo. Pagrindinis poveikio vertinimo kriterijus buvo 24 valandų vidutinio skausmo savaitinis dydis, apskaičiuojamas iš dienoraščio, kuriame pacientai kasdien pažymėdavo skausmo stiprumą pagal 11 dalių Likert skalę.

Abiejų klinikinių tyrimų metu 60 mg Nodetrip vieną kartą per parą ir 60 mg duloksetino du kartus per parą dozė ženkliai sumažino skausmą lyginant su placebo. Kai kuriems pacientams poveikis atsirado pirmąją gydymo savaitę. Vidutinio pagerėjimo skirtumas tarp dvejų aktyvaus gydymo grupių buvo nežymus. Skausmo sumažėjimas mažiausiai 30% buvo užfiksuotas maždaug 65 % duloksetinu gydytų pacientų, lyginant su 40 % vartojusių placebo. Skausmo sumažėjimas mažiausiai 50 % buvo užfiksuotas atitinkamai 50 % ir 26 %. Klinikinio atsako dydis (50 % ar didesnis skausmo sumažėjimas) buvo analizuojamas atsižvelgiant į tai, ar pacientas gydymo metu buvo mieguistas. Nepatyrusių mieguistumo grupėje klinikinis atsakas buvo 47 % duloksetinu gydytiems pacientams ir 27 % vartojusiems placebo. Patyrusių mieguistumą grupėje klinikinis atsakas buvo 60 % duloksetinu gydytiems pacientams ir 30 % vartojusiems placebo. Pacientams, kuriems per 60 gydymo dienų skausmo sumažėjimas nepasiekė 30 %, mažai tikėtina, kad tolimesnis gydymas sumažins skausmą iki šio lygio.

Atviru būdu atliekamo ilgalaikio tyrimo metu pacientams, reagavusiems į ūminį 8 savaičių trukmės gydymą kartą per parą vartojama 60 mg Nodetrip doze, skausmo mažinimas, atsižvelgiant į trumpos skausmo vertinimo lentelės (angl., BPI) vidutinio 24 valandų skausmo stiprumo įverčio pokytį, buvo palaikomas ir tolesnio 6 mėn. trukmės gydymo metu.

Vaikų populiacija

Duloksetino tyrimų su jaunesniais kaip 7 metų pacientais neatlikta.

Buvo atlikti du atsitiktinių imčių dvigubai koduoti lygiagrečių grupių klinikiniai tyrimai, kuriuose dalyvavo 800 vaikų populiacijos 7-17 metų pacientų, kuriems buvo diagnozuotas DDS (žr. 4.2 skyrių). Šie du tyrimai apėmė 10 savaičių trukmės placebo ir veikliuoju vaistiniu preparatu (fluoksetinu) kontroliuojamą ūminės būklės gydymo fazę, po kurios buvo šešių mėnesių trukmės veikliuoju preparatu kontroliuojamojo tęstinio gydymo fazė. Atsižvelgiant į bendrųjų balų pagal peržiūrėtą vaikų depresijos

įvertinimo skalę (angl., *the Children's Depression Rating Scale-revised [CDRS-R]*) pokytį nuo pradinių reikšmių, nei duloksetino (30-120 mg), nei kontrolinėje, kurioje buvo vartotas veiklusis palyginamasis vaistinis preparatas (20-40 mg fluoksetino dozė), grupėje pokyčiai vertinamosios baigties metu statistiškai reikšmingai nesiskyrė nuo placebo. Vaistinio preparato vartojimą dėl nepageidaujamų reiškinių, daugiausia dėl pykinimo, dažniau nutraukė pacientai, vartoję duloksetino, nei gydyti fluoksetinu. 10 savaičių trukmės ūminės būklės gydymo laikotarpiu buvo gauta pranešimų apie su savižudybe siejamo elgesio atvejus (duloksetino grupėje – 0 iš 333 [0 %], fluoksetino grupėje – 2 iš 225 [0,9 %] ir placebo grupėje 1 iš 220 [0,5 %]). Per visą 36 savaičių trukmės tyrimo laikotarpį 6 iš 333 pacientų, kuriems iš pradžių atsitiktiniu būdu buvo paskirtas gydymas duloksetinu, ir 3 iš 225 pacientų, kuriems iš pradžių atsitiktiniu būdu buvo paskirtas gydymas fluoksetinu, pasireiškė su savižudybe siejamas elgesys (dažni koregavus pagal ekspoziciją, buvo nustatyta 0,039 atvejo paciento metams duloksetino grupėje ir 0,026 atvejo paciento metams fluoksetino grupėje). Be to, vienam pacientui, kuriam vietoje placebo buvo paskirtas duloksetinas, pasireiškė su savižudybe siejamas elgesys vartojant duloksetiną.

Atsitiktinių imčių dvigubai koduotame placebo kontroliuojamame tyrime dalyvavo 272 nuo 7 iki 17 metų pacientai, kuriems pasireiškė generalizuoto nerimo sutrikimas. Šiame tyrime buvo 10 savaičių placebo kontroliuojama ūminės būklės gydymo fazė, po kurios buvo 18 savaičių trukmės testinio gydymo fazė. Šiame tyrime buvo naudojamas lanksčių dozių planas, kad dozė nuo 30 mg vieną kartą per parą būtų galima lėtai padidinti iki didesnių dozių (didžiausia dozė 120 mg vieną kartą per parą). Gydamas duloksetinu, buvo pasiektas statistiškai reikšmingai didesnis GNS simptomų palengvėjimas, atsižvelgiant į GNS sunkumo balą pagal vaikų populiacijos pacientų nerimo vertinimo skalę (angl., *the paediatric anxiety rating scale [PARS]*) po 10 gydymo savaičių (vidutinis 2,7 balų skirtumas [95 % PI 1,3-4,0], lyginant duloksetino ir placebo vartojusiųjų grupes). Šio poveikio išlikimas nebuvo įvertintas. Statistiškai reikšmingų tiriamųjų vaistinių preparatų vartojimo nutraukimo dėl nepageidaujamų reiškinių pasireiškimo skirtumų duloksetino ir placebo vartojusiųjų grupėse per 10 savaičių ūminės būklės gydymo fazę nebuvo. Dviem pacientams, kurie vietoje placebo pradėjo vartoti duloksetino po ūminės būklės gydymo fazės, pasireiškė savižudiškas elgesys, vartojant duloksetino testinio gydymo fazės metu. Bendrojo naudos ir rizikos santykio įvertinimo šioje amžiaus grupėje išvada nepateikta (taip pat žr. 4.2 ir 4.8 skyrius).

Buvo atliktas atskiras tyrimas, kuriame dalyvavo vaikai, sergantys jaunatviniu pirminiu fibromialgijos sindromu (JPFS), ir tyrimo duomenimis duloksetinu gydytos grupės rezultatai nesiskyrė nuo placebo grupės analizuojant pagrindinę veiksmingumo vertinamąją baigtį. Todėl veiksmingumo įrodymų šioje vaikų populiacijos grupėje nėra. Be to, buvo atliktas atsitiktinių imčių, dvigubai koduotas, placebo kontroliuojamas, lygiagrečių grupių duloksetino tyrimas, kuriame dalyvavo 184 paaugliai nuo 13 iki 18 metų (vidutinis amžius 15,53 metų) sergantys JPFS. Šį tyrimą sudarė 13 savaičių trukmės dvigubai koduotas laikotarpis, kai pacientai buvo atsitiktinai suskirstyti į duloksetino 30 mg / 60 mg per parą ar placebo vartojimo grupes. Nebuvo nustatyta duloksetino veiksmingumo mažinant skausmą, vertinant pagal pagrindinę vertinamąją baigtį, t. y., pagal Trumposios skausmo vertinimo skalės (angl. *Brief Pain Inventory – BPI*) vidutinį skausmo įverčio balą: BPI skalės vidutinio skausmo įverčio balo mažiausiųjų kvadratų (angl. *least squares – LS*) vidutinis pokytis nuo pradinių reikšmių iki 13-osios savaitės buvo -0,97 placebo grupėje, palyginti su -1,62 duloksetino 30 mg / 60 mg vartojusiųjų grupėje ($p = 0,052$). Šio tyrimo metu gauti saugumo rezultatai atitiko žinomas duloksetino saugumo savybes.

Europos vaistų agentūra atleido nuo įsipareigojimo pateikti didžiosios depresijos sutrikimo, diabetinės neuropatijos sukkelto skausmo ar generalizuoto nerimo sutrikimo gydymo Nodetrip tyrimų su visais vaikų populiacijos pogrupiais duomenis (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

5.2 Farmakokinetinės savybės

Duloksetinas vartojamas kaip atskiras enantiomeras. Duloksetinas smarkiai metabolizuojamas oksiduojančių fermentų (CYP1A2 ir polimorfinio CYP2D6), vėliau konjuoguojamas. Duloksetino farmakokinetikai būdingas labai didelis kintamumas tarp tiriamųjų (bendrai 50-60 %), iš dalies dėl lyties, amžiaus, rūkymo ir CYP2D6 aktyvumo būklės.

Absorbcija. Išgertas duloksetinas yra gerai rezorbuojamas, preparato išgėrus C_{max} susidaro po 6 valandų. Absoliutus geriamojo duloksetino biologinis pasisavinimas svyruoja nuo 32 % iki 80 % (vidurkis 50 %). Dėl maisto vartojimo pailgėja (nuo 6 iki 10 valandų) laikas, per kurį susidaro didžiausia koncentracija ir nedaug sumažėja rezorbcijos apimtis (maždaug 11 %). Šie pokyčiai neturi jokios klinikinės reikšmės.

Pasiskirstymas. Maždaug 96 % duloksetino susijungia su žmogaus plazmos baltymais. Duloksetinas jungiasi tiek su albuminu, tiek su rūgščiuoju α -1 glikoproteinu. Inkstų ar kepenų funkcijos sutrikimas neįtakoja jungimosi su baltymais.

Biotransformacija. Duloksetinas smarkiai metabolizuojamas, o metabolitai pašalinami daugiausia su šlapimu. Abu citochromai P450-2D6 ir 1A2 katalizuoja dviejų pagrindinių metabolitų – 4-hidroksiduloksetino gliukurono konjugato ir 5-hidroksi,6-metoksiduloksetino sulfato konjugato – susidarymą. Remiantis *in vitro* tyrimais, cirkuliuojantys duloksetino metabolitai yra farmakologiškai neveiklūs. Duloksetino farmakokinetika pacientams, kurių CYP2D6 aktyvumas sumažėjęs, nebuvo specialiai tirta. Ribotas duomenų kiekis leidžia manyti, kad šių pacientų kraujo plazmoje susidaro didesnė duloksetino koncentracija.

Eliminacija. Išgerto duloksetino pusinės eliminacijos laikas svyruoja nuo 8 iki 17 valandų (vidurkis 12 valandų). Suleidus į veną, duloksetino plazmos klirensas svyruoja nuo 22 l/val. iki 46 l/val. (vidurkis 36 l/val.). Išgėrus vaisto, duloksetino plazmos klirensas yra 33-261 l/val. (vidurkis 101 l/val.).

Specialių grupių pacientai

Lytis. Nustatyta, kad vyrų ir moterų organizme farmakokinetika skiriasi: moterų kraujo plazmoje klirensas yra maždaug 50 % mažesnis). Remiantis daliniu klirenso sutapimu, dėl nuo lyties priklausomų farmakokinetikos skirtumų nėra pagrindo rekomenduoti moterims mažinti dozę.

Amžius. Buvo nustatyta skirtumų tarp jaunesnių ir vyresnio amžiaus (≥ 65 metų) moterų duloksetino farmakokinetikos (vyresniųjų moterų AUC yra maždaug 25 % didesnis, o pusinės eliminacijos laikas – maždaug 25 % ilgesnis), tačiau šie pokyčiai nėra tokie dideli, kad reikėtų koreguoti dozę. Bendrai, gydant senyvus pacientus, rekomenduojama paisyti atsargumo priemonių (žr. 4.2 ir 4.4 skyrių).

Inkstų funkcijos sutrikimas. Pacientų, kurie serga paskutinės stadijos inkstų liga (PSIL) ir yra dializuojami, duloksetino C_{max} ir AUC buvo 2 kartus didesni lyginant su sveikų asmenų atitinkamais duomenimis. Duloksetino farmakokinetikos duomenų pacientams, kuriems yra lengvas arba vidutinis inkstų sutrikimas, yra nepakankamai.

Kepenų funkcijos sutrikimas. Dėl vidutinio sunkumo kepenų ligos (B klasė pagal Child-Pugh) pakito duloksetino farmakokinetika. Pacientų, sergančių vidutinio sunkumo kepenų liga, tariamasis duloksetino plazmos klirensas buvo 79 % mažesnis, tariamasis galutinis pusinės eliminacijos laikas – 2,3 karto ilgesnis, o AUC – 3,7 karto didesnis negu sveikų asmenų. Duloksetino ir jo metabolitų farmakokinetika lengvu arba vidutiniu kepenų nepakankamumu sergantiems pacientams nebuvo tirta.

Žindančios motinos. Duloksetino farmakokinetika tirta 6 žindyvių, kurioms po gydymo buvo praėję ne mažiau kaip 12 savaičių, organizme. Nustatyta, kad į moters pieną duloksetino patenka. Moters piene jo koncentracija tuo metu, kai apykaita pusiausvyrinė, būna ketvirtadalis tos koncentracijos, kokia yra jos

kraujo plazmoje. Moters, vartojančios 40 mg dozę 2 kartus per parą, piene duloksetino kiekis būna maždaug 7 mikrogramai/parą. Žindymas duloksetino farmakokinetikai įtakos nedaro.

Vaikų populiacija. Duloksetino farmakokinetikos savybės vaikų populiacijos pacientų nuo 7 iki 17 metų, kuriems buvo diagnozuotas didžiosios depresijos sutrikimas, organizmuose po 20-120 mg dozės vieną kartą per parą pavartojimo per burną buvo nustatytos naudojant populiacijos modeliavimo analizę, pagrįstą 3 tyrimų duomenimis. Pagal modelį numatytos duloksetino pusiausvyros apykaitos koncentracijos vaikų populiacijos pacientų plazmoje daugiausia buvo suaugusiems pacientams išmatuotų koncentracijų ribose.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Atlikus įprastinius tyrimus genotoksinio poveikio nenustatyta, preparatas nebuvo kancerogeniškas žiurkėms. Žiurkių kancerogeniškumo tyrimo metu buvo aptikta daugiabranduolių kepenų ląstelių, kitų histopatologinių pokyčių nenustatyta. Šio reiškinio atsiradimo mechanizmas ir klinikinė reikšmė nėra žinoma. Pelėms patelėms, kurioms 2 metus buvo duodamos didelės duloksetino dozės (144 mg/kg per parą), padidėjo kepenų ląstelių adenomų ir karcinomų atvejų skaičius, tačiau manoma, kad tai yra antrinė pasekmė dėl kepenų mikrosominių fermentų sužadinimo. Ar šių pelių tyrimų duomenys reikšmingi žmonėms, nežinoma. Žiurkių patelės, kurioms prieš poravimąsi, poravimosi ir ankstyvo nėštumo metu buvo skiriama duloksetino (45 mg/kg/per parą), mažiau suvartodavo maisto, jų svoris buvo mažesnis, pasireiškė rujos ciklo sutrikimai, sumažėjo gimstančių gyvų jauniklių skaičius ir palikuonių išgyvenamumo rodikliai, sulėtėjo palikuonių augimas, esant sisteminės ekspozicijos (*AUC*) dydžiui, atitinkančiam maksimalią klinikinę ekspoziciją. Embriotoksiškumo tyrimo su triušiais metu, esant mažesnei nei maksimali klinikinė sisteminė ekspozicijai (*AUC*), buvo nustatytas didesnis širdies ir kraujagyslių bei skeleto apsigimimų dažnis. Kito tyrimo metu, tiriant didesnių kitos duloksetino druskos dozių skyrimą, nebuvo nustatyta jokių apsigimimų. Prenatalinio ir postnatalinio toksiškumo klinikinio tyrimo su žiurkėmis metu duloksetinas palikuoniams sukėlė nepageidaujamų elgesio reiškinų, esant mažesnėms nei maksimali klinikinė sisteminėms ekspozicijoms (*AUC*).

Tyrimai su žiurkių jaunikliais parodė trumpalaikį poveikį nervų sistemai ir elgsenai, o taip pat reikšmingą kūno masės sumažėjimą ir mažesnę maisto suvartojimą, kepenų fermentų sužadinimą bei kepenų ląstelių vakuolizaciją vartojant 45 mg/kg kūno svorio per parą dozes. Bendrasis duloksetino toksinio poveikio žiurkių jaunikliams pobūdis buvo panašus į nustatytąjį suaugusioms žiurkėms. Buvo nustatyta, kad nepageidaujamo poveikio nesukeliančios koncentracijos susidaro vartojant 20 mg/kg kūno svorio dozę per parą.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Kapsulės turinys

Hipromelozė

Hipromelozės acetatas sukcinatas

Sacharozė

Cukriniai branduoliai

Talkas

Titano dioksidas (E171)

Trietilo citratas

Kapsulės apvalkalas

Nodetrip 30 mg

Želatina

Natrio laurilsulfatas

Titano dioksidas (E171)

Indigokarminas (E132)

Žali valgomieji dažai

Žalių valgomųjų dažų sudėtis:

Sintetinis juodasis geležies oksidas (E172)

Sintetinis geltonasis geležies oksidas (E172)

Propilenglikolis

Šelakas

Nodetrip 60 mg

Želatina

Natrio laurilsulfatas

Titano dioksidas (E171)

Indigokarminas (E132)

Geltonasis geležies oksidas (E172)

Balti valgomieji dažai

Baltų valgomųjų dažų sudėtis:

Titano dioksidas (E171)

Propilenglikolis

Šelakas

Povidonas

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtini.

6.3 Tinkamumo laikas

3 metai.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistinis preparatas būtų apsaugotas nuo drėgmės. Laikyti ne aukštesnėje kaip 30°C temperatūroje.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Polivinilchlorido (PVC), polietileno (PE) ir polichlorotrifluoretileno (PCTFE) lizdinės plokštelės, padengtos aliuminio folija.

Nodetrip 30 mg

Nodetrip 30 mg pakuotėje yra 7 arba 28 skrandyje neirios kietosios kapsulės.

Nodetrip 60 mg

Nodetrip 60 mg pakuotėje yra 28, 56, 84 ir 98 skrandyje neirios kietosios kapsulės, o sudėtinėje pakuotėje yra 100 (5 pakuotės po 20) arba 500 (25 pakuotės po 20) skrandyje neirių kietųjų kapsulių.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Specialių reikalavimų nėra.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

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. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2004 m. gruodžio 17 d.
Paskutinio perregistravimo data 2009 m. birželio 24 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu>

II PRIEDAS

- A. GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

A. GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Gamintojo, atsakingo už serijų išleidimą, pavadinimas ir adresas

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

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Receptinis vaistinis preparatas.

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

- **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai**

Šio vaistinio preparato periodiškai atnaujinamo saugumo protokolo pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatyttame Sąjungos referencinių datų sąrašė (EURD sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

- **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

Nebereģistrēotais vaļstīnīs preparatats

III PRIEDAS

ŹENKLINIMAS IR PAKUOTĒS LAPELIS

Neberegiŝtruoŝas vaiŝiniŝ preparatas

A. ŜENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

KARTONINĖS DĖŽUTĖS 30 mg SKRANDYJE NEIRIOMS KIETOSIOMS KAPSULĖMS

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Nodetrip 30 mg skrandyje neirios kietosios kapsulės
duloksetinas

2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS

Vienoje kapsulėje yra 30 mg duloksetino (hidrochlorido pavidalu).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra sacharozės
Daugiau informacijos pateikta pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

28 skrandyje neirios kietosios kapsulės
7 skrandyje neirios kietosios kapsulės

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS

Vartoti per burną.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINIŲ PREPARATŲ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės. Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/04/297/001 (28 skrandyje neiros kietosios kapsulės)

EU/1/04/297/006 (7 skrandyje neiros kietosios kapsulės)

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistas.

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Nodetrip 30 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC:

SN:
NN:

Neberegiŝtruotas vaistinis preparatas

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ
30 mg skrandyje neiros kietosios kapsulės**

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Nodetrip 30 mg skrandyje neiros kietosios kapsulės
duloksetinas

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Esteve

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

Neberegistruotas vaistinis preparatas

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**DĖŽUTĖS 60 mg SKRANDYJE NEIRIOMS KIETOSIOMS KAPSULĖMS****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Nodetrip 60 mg skrandyje neiros kietosios kapsulės
duloksetinas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ū) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje kapsulėje yra 60 mg duloksetino (hidrochlorido pavidalu).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra sacharozės
Daugiau informacijos pateikta pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

28 skrandyje neiros kietosios kapsulės,
84 skrandyje neiros kietosios kapsulės,
98 skrandyje neiros kietosios kapsulės,
56 skrandyje neiros kietosios kapsulės

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Vartoti per burną.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINIŲ PREPARATŲ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**8. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės. Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/04/297/002 (28 skrandyje neiros kietosios kapsulės)
EU/1/04/297/003 (84 skrandyje neiros kietosios kapsulės)
EU/1/04/297/004 (98 skrandyje neiros kietosios kapsulės)
EU/1/04/297/005 (56 skrandyje neiros kietosios kapsulės)

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistas.

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Nodetip 60 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC:

SN:

NN:

Neberegistruotas vaistinis preparatas

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**SUDĖTINĖ PAKUOTĖ- VIDINĖ KARTONO DĖŽUTĖ 60 mg SKRANDYJE NEIRIOMS KIETOSIOMS KAPSULĖMS (be mėlynojo langelio)****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Nodetrip 60 mg skrandyje neiros kietosios kapsulės
duloksetinas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje kapsulėje yra 60 mg duloksetino (hidrochlorido pavidalu).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra sacharozės
Daugiau informacijos pateikta pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

20 skrandyje neirių kietųjų kapsulių. Sudėtinės pakuotės dalis. Atskirai neparduodama.

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Vartoti per burną.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINIŲ PREPARATŲ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**8. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės. Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/04/297/007 (500 skrandyje neirių kietųjų kapsulių) (25 pakuotės po 20)
EU/1/04/297/008 (100 skrandyje neirių kietųjų kapsulių) (5 pakuotės po 20)

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistas.

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Nodetrip 60 mg

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

SUDĖTINĖ PAKUOTĖ- IŠORINĖ KARTONO DĖŽUTĖ 60 mg SKRANDYJE NEIRIOMS KIETOSIOMS KAPSULĖMS (su mėlynuoju langeliu)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Nodetrip 60 mg skrandyje neirios kietosios kapsulės
duloksetinas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ū) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje kapsulėje yra 60 mg duloksetino (hidrochlorido pavidalu).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra sacharozės.
Daugiau informacijos pateikta pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Sudėtinė pakuotė: 500 (25 pakuotės po 20) skrandyje neirių kietųjų kapsulių
Sudėtinė pakuotė: 100 (5 pakuotės po 20) skrandyje neirių kietųjų kapsulių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Vartoti per burną.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINIŲ PREPARATŲ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės. Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/04/297/007 (500 kietų skrandyje neirių kapsulių) (25 kartoninės dėžutės iš 20 kapsulių)
EU/1/04/297/008 (100 kietų skrandyje neirių kapsulių) (5 kartoninės dėžutės iš 20 kapsulių)

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistas.

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Nodetrip 60 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC:

SN:
NN:

Neberegiŝtruoŝtas vaistiŝnis preparatas

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ
60 mg skrandyje neiros kietosios kapsulės**

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Nodetrip 60 mg skrandyje neiros kietosios kapsulės
duloksetinas

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Esteve

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

Neberegistruotas vaistinis preparatas

Nebereģistrēotas vaisiņis preparātas

B. PAKUOTĒS LAPĒĻIS

Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

Nodetrip 30 mg skrandyje neiros kietosios kapsulės

Nodetrip 60 mg skrandyje neiros kietosios kapsulės

Duloksetinas (hidrochlorido pavidalu)

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Nodetrip ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Nodetrip
3. Kaip vartoti Nodetrip
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Nodetrip
6. Pakuotės pobūdis ir kita informacija

1. Kas yra Nodetrip ir kam jis vartojamas

Nodetrip sudėtyje yra veikliosios medžiagos duloksetino. Nodetrip didina serotonino ir noradrenalino kiekį nervų sistemoje.

Nodetrip vartojamas šiems suaugusių žmonių sutrikimams gydyti:

- Depresijai;
- generalizuoto nerimo sutrikimui (nuolatinis nerimo ar nervingumo pojūtis);
- skausmui dėl diabetinės neuropatijos gydyti (dažnai apibūdinamas kaip deginimas, dūrimas, dilginimas, diegimas arba gėlimas, arba lyg elektros smūgio jutimas. Pažeistame plote gali sutrikti jutimas, o tokie reiškiniai kaip prisilietimas, karštis, šaltis, ar spaudimas gali sukelti skausmą).

Daugumai žmonių, kuriems pasireiškia depresija ar nerimas, Nodetrip poveikis pradeda reikštis per dvi savaites nuo gydymo pradžios, bet gali prireikti vartoti vaistą 2-4 savaites, kol pradėsite geriau jaustis. Jeigu praėjus šiam laikotarpiui nepradėjote geriau jaustis, pasakykite savo gydytojui. Jūsų gydytojas gali ir toliau Jus gydyti Nodetrip, kai jaučiatės geriau, kad depresija ar nerimas neatsinaujintų.

Žmonėms, kuriems pasireiškia skausmas dėl diabetinės neuropatijos, gali tekti gydytis keletą savaitių, kol pradės geriau jaustis. Jeigu po 2 mėnesių nepradėjote geriau jaustis, apie tai pasakykite gydytojui.

2. Kas žinotina prieš vartojant Nodetrip

Nodetrip vartoti NEGALIMA, jeigu:

- yra alergija duloksetinui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje);
- sergate kepenų liga;
- sergate sunkia inkstų liga;
- vartojate arba vartojote per paskutiniąsias 14 dienų kitus medikamentus, kurie vadinasi monoamino oksidazės inhibitoriais (MAOI) (žr. „Kiti vaistai ir Nodetrip“);

- vartojate fluvoksamino, kuriuo paprastai gydoma depresija, ciprofloksacino ar enoksacino, kuriais gydomos kai kurios infekcinės ligos;
 - vartojate kitų vaistų, kuriuose yra duloksetino (žr. „Kiti vaistai ir Nodetrip“).
- Pasitarkite su Jus gydančiu gydytoju, jeigu sergate didelio kraujospūdžio liga. Jūsų gydytojas pasakys, ar turite vartoti Nodetrip.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Toliau pateikiamos priežastys, dėl kurių Nodetrip gali Jums netikti. Prieš pradėdami vartoti Nodetrip, pasitarkite su savo gydytoju, jei:

- vartojate kitų vaistų depresijai gydyti (žr. „Kiti vaistai ir Nodetrip“);
- vartojate augalinių preparatų, kuriuose yra paprastųjų jonažolių (*Hypericum perforatum*);
- sergate inkstų liga;
- yra buvę traukulių priepuolių;
- sirgote manija;
- sergate bipoliniu sutrikimu;
- sergate akių liga, pvz., tam tikros rūšies glaukoma (yra padidėjęs akispūdis);
- anksčiau yra buvęs kraujavimo sutrikimas (polinkis į kraujosruvas, t. y. mėlynės), ypač tuomet, jeigu esate nėščia (žr. „Nėštumas ir žindymo laikotarpis“);
- yra mažos natrio koncentracijos kraujyje atsiradimo rizika (pvz., vartojant diuretikus, ypač jeigu esate senyvas žmogus);
- vartojate kitokių vaistų, galinčių pažeisti kepenis;
- vartojate kitokių vaistų, kuriuose yra duloksetino (žr. „Kitų vaistų vartojimas“).

Nodetrip gali sukelti neramumo pojūtį ir negalėjimą ramiai sėdėti ar srovėti. Jeigu toks poveikis pasireiškia, reikia pasakyti gydytojui.

Tokie vaistai kaip Nodetrip (vadinamieji SSRI / SNRI) gali sukelti lytinės funkcijos sutrikimo simptomus (žr. 4 skyrių). Kai kuriais atvejais nutraukus gydymą šie simptomai išliks.

Mintys apie savižudybę ir depresijos arba nerimo sutrikimo pasunkėjimas.

Jeigu sergate depresija ar nerimo sutrikimu, gali atsirasti minčių apie kenkimą sau arba savižudybę. Jos gali suaktyvėti pirmą kartą pradėjus gydytis antidepresantais, kadangi jų poveikis pasireiškia tik po tam tikro laiko, paprastai po maždaug dviejų savaičių, tačiau kartais net vėliau.

Tokios mintys labiau tikėtinos, jeigu:

- anksčiau galvojote apie kenkimą sau arba savižudybę;
- esate jaunas suaugęs asmuo. Klinikinių tyrimų informacija rodo, kad antidepresantais gydomiems psichikos sutrikimų turintiems jaunesniems negu 25 metų suaugusiems žmonėms padidėja savižudiško elgesio rizika.

Jeigu bet kuriuo laiku atsiranda minčių apie kenkimą sau arba savižudybę, tuoj pat susisiekite su savo gydytoju arba vykite į ligoninę.

Apie depresiją arba nerimo sutrikimą gali būti naudinga pasakyti giminaičiui arba artimam draugui ir paprašyti, kad jis perskaitytų šį pakuotės lapelį. Galite jų paprašyti, kad pasakytų, jeigu jiems atrodo, kad sunkėja Jūsų depresija arba nerimo sutrikimas arba pakito elgesys.

Vaikams ir jaunesniems kaip 18 metų paaugliams

Nodetrip paprastai nėra skiriamas vaikams ir jaunesniems nei 18 metų paaugliams. Taip pat turėtumėte žinoti, kad jaunesniems nei 18 metų pacientams, vartojantiems šios klasės medikamentus, padidėja šalutinio poveikio, pvz., bandymo nusižudyti, galvojimo apie savižudybę ir priešiško (daugiausia agresijos, opozicinio neklusnumo ir pykčio) apraiškų tikimybė. Nepaisant to, gydytojas gali skirti Nodetrip jaunesniems nei 18 metų pacientams, jei, jo manymu, tai yra jiems tinkamiausias gydymas. Jeigu gydytojas skyrė Nodetrip jaunesniam nei 18 metų pacientui ir Jūs pageidaujate tai išsamiau aptarti, dar kartą kreipkitės į gydytoją. Būtinai pasakykite gydytojui, jei jaunesniems nei 18 metų pacientams,

vartojantiems Nodetrip, pasireiškė ar pasunkėjo bent vienas iš pirmiau išvardytų simptomų. Taip pat šiuo metu dar nėra pateikta ilgalaikio saugumo duomenų apie Nodetrip poveikį šios amžiaus grupės pacientų augimui, brendimui ir jų pažinimo bei elgsenos vystymuisi.

Kiti vaistai ir Nodetrip

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų, įskaitant įsigytus be recepto, arba dėl nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Duloksetinas – pagrindinė Nodetrip sudedamoji dalis, įeina į kelių vaistų sudėtį, vartojamų skirtingoms ligoms gydyti:

- skausmui dėl diabetinės neuropatijos, depresijai, nerimui ir šlapimo nelaikymui.

Negalima vartoti daugiau kaip vieno šių preparatų vienu metu. Paklauskite savo gydytojo, ar jau nevartojate kitų, duloksetino turinčių, vaistų.

Jūsų gydytojas nuspręs, ar galite vartoti Nodetrip su kitais medikamentais. **Nepradėkite vartoti ir nenutraukite vartojimo jokių vaistų, įskaitant įsigytus be recepto ir žolinius preparatus, prieš tai nepasitarę su gydytoju.**

Praneškite savo gydytojui, jei vartojate bet kuriuos iš žemiau išvardytų vaistų

Monoamino oksidazės inhibitoriai (MAOI). Negalima vartoti Nodetrip kartu su kitais antidepresantais, vadinamais monoamino oksidazės inhibitoriais (MAOI), arba jeigu neseniai vartojote MAOI (nepraėjus 14 dienų po vartojimo). MAOI yra, pavyzdžiui: moklobemidas (antidepresantas) ir linezolidas (antibiotikas). MAOI vartojimas kartu su daugeliu receptinių vaistų, įskaitant Nodetrip, gali turėti sunkių ar net gyvybei pavojingų padarinių. Baigę vartoti MAOI, turite palaukti mažiausiai 14 dienų ir tik tuomet galite pradėti vartoti Nodetrip. Taip pat nustoję vartoti Nodetrip turite palaukti mažiausiai 5 dienas, kol galėsite pradėti vartoti MAOI.

Mieguistumą sukeliantys vaistai. Tai gali būti Jūsų gydytojo paskirti vaistai, tokie kaip benzodiazepinai, stiprūs skausmą malšinantys vaistai, antipsichoziniai vaistai, fenobarbitalis ir antihistamininiai vaistai.

Vaistai, didinantys serotonino kiekį. Tai triptanai, tramadolis, triptofanas, SSRI (pvz.: paroksetinas arba fluoksetinas), SNRI (pvz., venlafaksinas), tricikliai antidepresantai (pvz.: klomipraminas, amitriptilinas), petidinas, jonažolių preparatai ir MAOI (pvz.: moklobemidas ir linezolidas). Šių medikamentų vartojimas padidina šalutinio poveikio tikimybę; jeigu vartojant bet kurį iš šių medikamentų kartu su Nodetrip atsiranda bet kokių neįprastų simptomų, reikia kreiptis į gydytoją.

Geriamieji antikoagulantai arba antitrombocitiniai preparatai. Tai vaistai, skystinantys kraują arba apsaugantys nuo kraujo krešulių susidarymo. Šie medikamentai gali didinti kraujavimo riziką.

Nodetrip vartojimas su maistu, gėrimais ir alkoholiu

Nodetrip galima vartoti tiek kartu su maistu, tiek ir be jo. Jums reikėtų elgtis ypač atsargiai, jeigu vartojate alkoholį gydymo Nodetrip metu.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą, pasitarkite su gydytoju arba vaistininku.

- Pasakykite savo gydytojui, jeigu gydymo Nodetrip metu tapote nėščia arba ketinate pastoti. Nodetrip galite vartoti tik su gydytoju aptarę galimos naudos ir rizikos Jūsų negimusiam vaikui santykį.
- Būkite tikri, kad Jūsų akušerė ir (arba) gydytojas žino, kad vartojate Nodetrip. Panašūs vaistai (SSRI), vartojami nėštumo metu, kūdikiui gali didinti sunkios būklės, kuri vadinama persistuojančia

plautine hipertenzija (angl. PPHN), pasireiškimo pavojų; dėl šios būklės kūdikis pradeda kvėpuoti dažniau ir pamelsvėja. Šių simptomų paprastai atsiranda per pirmąsias 24 valandas po gimimo. Jeigu tai atsitinka Jūsų kūdikiui, turite nedelsdami susisiekti su savo akušere ir (arba) gydytoju.

- Jeigu Nodetrip vartojote prieš baigiantis nėštumui, Jūsų gimusiam kūdikiui gali pasireikšti kai kurių simptomų. Jų paprastai atsiranda gimimo metu arba per kelias dienas po gimimo. Iš tokių simptomų gali būti raumenų suglebimas, drebėjimas, nervingumas, maitinimosi sutrikimas, kvėpavimo sutrikimas ir traukuliai. Jeigu Jūsų gimusiam kūdikiui pasireiškia kuris nors iš minėtų simptomų arba jeigu nerimaujate dėl jo sveikatos, susisiekite su savo gydytoju arba akušere, kurie galės Jums duoti patarimų.
- Jeigu vartojate Nodetrip artėjant nėštumo pabaigai, padidėja pernelyg gausaus kraujavimo iš makšties netrukus po gimimo rizika, ypač tuomet, jeigu anksčiau Jums yra buvę kraujavimo sutrikimų. Gydytojas ar akušerė turėtų žinoti, kad vartojate duloksetiną, kad galėtų Jums patarti
- Turimi Nodetrip vartojimo per pirmuosius tris nėštumo mėnesius duomenys nerodo bendrosios apsigimimų rizikos naujagimiui padidėjimo. Nodetrip vartojant antroje nėštumo pusėje, gali padidėti rizika, kad kūdikis gims per anksti (nustatyti 6 papildomi neišnešioti kūdikiai kiekvienam 100 moterų, vartojančių Nodetrip antroje nėštumo pusėje), dauguma tarp 35 ir 36 nėštumo savaičių.
- Jeigu žindote kūdikį, pasakykite savo gydytojui. Žindymo metu nerekomenduojama vartoti Nodetrip. Pasitarkite su savo gydytoju ar vaistininku

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Nevairuokite ir nevaldykite jokių mechanizmų, kol nežinote, kokį poveikį Nodetrip Jums darys.

Nodetrip sudėtyje yra sacharozės

Nodetrip sudėtyje yra **sacharozės**. Jeigu gydytojas Jums yra sakęs, kad netoleruojate kokių nors angliavandenių, kreipkitės į jį prieš pradėdami vartoti šį vaistą.

Xeritar sudėtyje yra natrio

Šio vaisto kapsulėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

3. Kaip vartoti Nodetrip

Visada vartokite šį vaistą tiksliai kaip nurodė gydytojas arba vaistininkas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Nodetrip yra per burną vartojamas vaistas. Turite nuryti visą kapsulę užgerdami vandeniu.

Depresijai ar skausmui dėl diabetinės neuropatijos gydyti

Įprasta Nodetrip dozė yra 60 mg vieną kartą per parą, tačiau Jūsų gydytojas paskirs Jums reikiamą dozę.

Generalizuoto nerimo sutrikimui gydyti

Įprastinė pradinė Nodetrip dozė yra 30 mg kartą per parą. Po to daugumas pacientų gydomi kartą per parą vartojama 60 mg doze, tačiau Jums tinkamą dozę paskirs Jūsų gydytojas. Paros dozę Jums jis gali padidinti iki 120 mg, atsižvelgdamas į Jūsų reakciją į Nodetrip.

Kad nepamirštumėte išgerti vaisto, geriau būtų gerti Nodetrip kiekvieną dieną tuo pačiu metu.

Pasiteiraukite savo gydytojo, kiek laiko turite vartoti Nodetrip. Nenustokite vartoti Nodetrip ir nekeiskite vaisto dozės, prieš tai nepranešę gydytojui. Svarbu tinkamai gydyti sutrikimą, kuris Jums yra, kad

pradėtumėte geriau jaustis. Negydoma Jūsų būklė gali nepraeiti ir sunkėti, o pasunkėjusią būklę sunkiau gydyti.

Ką daryti pavartojus per didelę Nodetrip dozę?

Jeigu išgėrėte didesnę Nodetrip dozę, negu paskyrė Jūsų gydytojas, nedelsdami kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Perdozavimo simptomai yra mieguistumas, koma, serotonino sindromas (reta reakcija, dėl kurios pasireiškia didelės laimės pojūtis, mieguistumas, nerangumas, neramumas, girtumo pojūtis, karščiavimas, prakaitavimas ar raumenų sąstingis), traukuliai, vėmimas ir dažnas širdies plakimas.

Pamiršus pavartoti Nodetrip

Jeigu pamiršote išgerti vaisto dozę, išgerkite ją kai tik prisiminsite. Tačiau jeigu jau atėjo laikas gerti sekančią dozę, nekreipkite dėmesio į praleistą ir gerkite tik vieną dozę kaip įprasta. Negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą dozę. Negerkite didesnės Nodetrip paros dozės, negu Jums paskyrė gydytojas.

Nustojus vartoti Nodetrip

NENUSTOKITE gerti kapsulių, nepasitarę su gydytoju, net ir tuo atveju, jeigu jaučiatės geriau. Jeigu gydytojas nuspręs, kad Jums nebereikia vartoti Nodetrip, jis ar ji nurodys Jums mažinti vaisto dozę mažiausiai 2 savaitių laikotarpiu.

Kai kurie pacientai, kurie staiga nutraukė Nodetrip vartojimą po ilgiau negu 1 savaitę trukusio gydymo, patyrė šių simptomų:

- galvos svaigimą, dilgčiojimo ar dilgsėjimo pojūtį arba į elektros šoko poveikį panašų pojūtį (ypač galvoje), miego sutrikimų (vaizdingus sapnus, košmarus, negalėjimą miegoti), nuovargį, mieguistumą, nerimastingumą ar sujaudinimą, nerimą, šleikštulį (pykinimą arba vėmimą), drebulį (virpėjimą), galvos skausmą, raumenų skausmą, dirglumą, viduriavimą, smarkų prakaitavimą arba galvos sukimąsi.

Šie simptomai paprastai būna nesunkūs ir praeina per kelias dienas, tačiau jeigu pasireiškia simptomai, kurie kelia Jums nerimą, pasakykite apie tai gydytojui.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms. Šis poveikis dažniausiai yra silpnas arba vidutinio stiprumo ir dažnai išnyksta per kelias savaites.

Labai dažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti dažniau kaip 1 iš 10 žmonių)

- galvos skausmas, mieguistumas;
- pykinimas (šleikštulys), burnos džiūvimas.

Dažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti ne dažniau kaip 1 iš 10 žmonių)

- apetito praradimas;
- miego sutrikimas, sujaudinimas, lytinio potraukio sumažėjimas, nerimas, sunkumas pasiekti orgazmą ar jo nebuvimas, neįprasti sapnai;
- galvos svaigimas, nerangumas, drebulys, tirpulis, įskaitant odos tirpulį, dygčiojimą arba dilgčiojimą;
- neryškus matymas;
- spengimas ausyse (garsų ausyse girdėjimas, kai jų išorėje nėra),
- širdies plakimo krūtinėje jutimas;
- kraujospūdžio padidėjimas, trumpalaikis veido ir kaklo paraudimas su karščio pojūčiu;

- žiovulio padažnėjimas;
- vidurių užkietėjimas, viduriavimas, skrandžio skausmas, vėmimas, rėmuo arba nevirškinimas, meteorizmas;
- prakaitavimo padidėjimas, niežtintis išbėrimas;
- raumenų skausmas, raumenų spazmai;
- skausmingas šlapinimasis, dažnas šlapinimasis;
- erekcijos sutrikimas, ejakuliacijos pokytis;
- griuvimas (dažniausiai senyvų žmonių), nuovargis;
- kūno masės sumažėjimas.

Vaikams ir jaunesniems kaip 18 metų paaugliams, sergantiems depresija ir gydytiems šiuo vaistu, šiek tiek sumažėjo kūno masė pirmą kartą pradėjus vartoti šį vaistą. Po 6 gydymo mėnesių kūno masė padidėjo tiek, kad vėl atitiko kitų vaikų ir paauglių kūno masę, atsižvelgiant į jų amžių ir lytį.

Nedažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti ne dažniau kaip 1 iš 100 žmonių)

- ryklės uždegimas, sukeliantis balso užkimimą;
- mintys apie savižudybę, sunkumas užmigti, dantų griežimas arba sukandimas, orientacijos sutrikimas, motyvacijos stoka;
- staigios nevalingos raumenų konvulsijos arba trūkčiojimas, neramumas arba negalėjimas ramiai sėdėti arba stovėti, nervingumas, dėmesio sukaupti pasunkėjimas, skonio pojūčio pokytis, judesių kontroliavimo pasunkėjimas, pvz., koordinacijos stoka arba nevalingi raumenų judesiai, neramių kojų sindromas, bloga miego kokybė;
- išsiplėtę vyzdžiai (tamsus akių centras), regos sutrikimas;
- galvos svaigimo arba sukimosi (*vertigo*) pojūtis, ausų skausmas;
- dažnas arba (ir) nereguliarus širdies plakimas;
- alpulis, galvos svaigimas, apsvaigimas arba alpimas stojantis, šalti rankų ir (arba) kojų pirštai;
- gerklės veržimas, kraujavimas iš nosies;
- vėmimas krauju arba juodos deguto išvaizdos išmatos, skrandžio ir plonosios žarnos uždegimas, raugulys, rijimo pasunkėjimas;
- kepenų uždegimas, galintis sukelti pilvo skausmą ir odos bei akių baltymo pageltimą;
- naktinis prakaitavimas, dilgėlinė, šaltas prakaitas, padidėjęs jautrumas saulės šviesai, polinkio į kraujosruvas padidėjimas;
- raumenų įtempimas, raumenų trūkčiojimas;
- šlapinimosi pasunkėjimas arba negalėjimas nusišlapinti, sunkumas pradėti šlapintis, poreikis šlapintis naktį, didesnio už normalų šlapimo kiekio išskyrimas, silpnesnė išskiriamos šlapimo srovė;
- nenormalus kraujavimas iš makšties, nenormalios mėnesinės (įskaitant gausias, skausmingas, neregulias ar pailgėjusias, neįprastai silpnas) arba jų nebuvimas, sėklidžių arba kapšelio skausmas;
- krūtinės skausmas, griuvimas (dažniausiai senyvų žmonių), šalčio pojūtis, troškulys, virpulys, karščio pojūtis, nenormali eiseną;
- kūno masės padidėjimas.
- Nodetrip gali sukelti Jums nežinomus poveikius, tokius kaip kepenų fermentų kraujyje padidėjimas, kalio kiekio kraujyje padidėjimas, fosfokreatinkinazės kiekio kraujyje padidėjimas, cukraus ar cholesterolio kiekio kraujyje padidėjimas.

Retas šalutinis poveikis (gali pasireikšti ne dažniau kaip 1 iš 1 000 žmonių)

- sunkios alerginės reakcijos, sukeliančios kvėpavimo pasunkėjimą arba galvos svaigimą, susijusį su liežuviu ar lūpų patinimu, alerginės reakcijos;
- skydliaukės aktyvumo sumažėjimas, galintis sukelti nuovargį ir kūno svorio padidėjimą;
- organizmo skysčių netekimas, mažas natrio kiekis kraujyje (daugiausia senyviems pacientams; jo simptomai gali būti galvos svaigimas, silpnumas, sumišimas, mieguistumas arba didelis nuovargis,

pykinimas arba vėmimas, pavojingesni simptomai yra alpuls, traukuliai arba griuvimas), antidiurezinio hormono sutrikusios sekrecijos sindromas;

- savizudiškas elgesys, manija (per didelis aktyvumas, minčių kaita, miego poreikio sumažėjimas), haliucinacijos, agresija ir pyktis;
- serotonino sindromas (reta reakcija, galinti sukelti didelės laimės pojūtį, mieguistumą, nevikrumą, neramumą, girtumo pojūtį, karščiavimą, prakaitavimą arba raumenų sustingimą), traukuliai;
- akispūdžio padidėjimas (glaukoma);
- burnos uždegimas, šviesiai raudonas kraujas išmatose, blogas kvapas iš burnos;
- kepenų nepakankamumas, odos ar akių baltymo pageltimas (gelta);
- Stevens-Johnson'o sindromas (sunki liga, susijusi su odos, burnos, akių ir lytinių organų pūslelėjimu), sunki alerginė reakcija, sukelianti veido ir ryklės patinimą (angioneurozinė edema);
- žandikaulio raumenų susitraukimas;
- nenormalus šlapimo kvapas;
- menopauzės simptomai, nenormali pieno gamyba pieno liaukose moterims arba vyrams;
- pernelyg gausus kraujavimas iš makšties netrukus po gimdymo (kraujavimas po gimdymo).

Labai retas šalutinis poveikis (gali pasireikšti ne dažniau kaip 1 iš 10 000 žmonių)

- Odos kraujagyslių uždegimas (odos vaskulitas)

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Nodetrip

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant kartono dėžutės po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima.

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės. Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Nodetrip sudėtis

Veiklioji medžiaga yra duloksetinas.

Vienoje kapsulėje yra 30 mg arba 60 mg duloksetino (hidrochlorido pavidalu).

Pagalbinės medžiagos

Kapsulės turinys: hipromeliozė, hipromeliozės acetato sukcinatas, sacharozė, cukriniai branduoliai, talkas, titano dioksidas (E171) ir trietilo citratas (*daugiau informacijos apie sacharozę žr. 2 skyriaus pabaigoje*).

Kapsulės apvalkalas: želatina, natrio laurilsulfatas, titano dioksidas (E171), indigokarminas (E132), geltonasis geležies oksidas (E172) (tik 60 mg tabletėse) ir žali valgomieji dažai (30 mg tabletėse) arba balti valgomieji dažai (60 mg tabletėse).

Žali valgomieji dažai: sintetinis juodasis geležies oksidas (E172), sintetinis geltonasis geležies oksidas (E172), propilenglikolis, šelakas.

Balti valgomieji dažai: titano dioksidas (E171), propilenglikolis, šelakas ir povidonas.

Nodetrip išvaizda ir kiekis pakuotėje

Nodetrip – tai skrandyje neiri kietoji kapsulė.

Kiekvienoje Nodetrip kapsulėje yra duloksetino hidroklorido granulių, padengtų skrandžio rūgščiai atspariu dangalu.

30 mg kapsulės yra mėlynos ir baltos spalvų, pažymėtos „30 mg“ ir „9543“.

60 mg kapsulės yra mėlynos ir žalios spalvų, pažymėtos „60 mg“ ir „9542“.

Nodetrip 30 mg pakuotėje yra 7 arba 28 kapsulės.

Nodetrip 60 mg pakuotėje yra 28, 56, 84, 98, 100 arba 500 kapsulių.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Registruotojas ir gamintojas

Registruotojas: Esteve Pharmaceuticals, S.A., Passeig de la Zona Franca, 109, 08038 Barcelona, Ispanija.

Gamintojas: Lilly S.A., Avda. De la Industria, 30, 28108 Alcobendas, Madrid, Ispanija

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu>.

Neberegistruotas vaistinis preparatas