

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Nodetrip 30 mg trde gastrozistentne kapsule
Nodetrip 60 mg trde gastrozistentne kapsule

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Nodetrip 30 mg
Ena kapsula vsebuje 30 mg duloksetina (v obliki klorida).

Pomožne snovi z znanim učinkom

Ena kapsula lahko vsebuje do 56 mg saharoze.

Nodetrip 60 mg
Ena kapsula vsebuje 60 mg duloksetina (v obliki klorida).

Pomožne snovi z znanim učinkom

Ena kapsula lahko vsebuje do 111 mg saharoze.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

trde gastrozistentne kapsule

Nodetrip 30 mg
Neprozorno belo telo z vtisnjnim napisom '30 mg' ter neprozoren moder pokrovček z vtisnjeno oznako '9543'.

Nodetrip 60 mg
Neprozorno belo telo z vtisnjnim napisom '60 mg' ter neprozoren moder pokrovček z vtisnjeno oznako '9542'.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravljenje velikih depresivnih motenj.
Zdravljenje bolečine diabetične periferne nevropatije.
Zdravljenje generalizirane anksiozne motnje.

Zdravilo Nodetrip je indicirano za zdravljenje odraslih.
Za nadaljnje informacije glejte poglavje 5.1.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Velike depresivne motnje

Začetni in priporočeni vzdrževalni odmerek je 60 mg enkrat na dan s hrano ali brez nje. V kliničnih preskušanjih so z vidika varnosti vrednotili odmerjanja prek 60 mg enkrat na dan, do najvišjega odmerka 120 mg na dan. Vendar pa ni kliničnih dokazov, ki bi kazali, da lahko bolnikom, ki se na priporočeni začetni odmerek ne odzovejo, povišanja odmerka koristijo.

Terapevtski odziv običajno opazimo po 2-4 tednih zdravljenja.

Po utrditvi odziva na antidepresivno zdravilo je priporočljivo nadaljevati zdravljenje še nekaj mesecev, da se izognemo relapsu. Pri bolnikih, ki se odzovejo na zdravljenje z duloksetinom in imajo v anamnezi ponavljajoče epizode velikih depresij, lahko razmislimo o nadaljnjem dolgotrajnem zdravljenju z odmerkom od 60 do 120 mg na dan.

Generalizirana anksiozna motnja

Priporočeni začetni odmerek pri bolnikih z generalizirano anksiozno motnjo je 30 mg enkrat na dan s hrano ali brez nje. Pri bolnikih z nezadostnim odgovorom moramo odmerek zvišati na 60 mg, kar je običajen vzdrževalni odmerek pri večini bolnikov.

Pri bolnikih s sočasnimi veliki depresivnimi motnjami je začetni in vzdrževalni odmerek 60 mg enkrat na dan (prosimo glejte tudi priporočila za odmerjanje zgoraj).

Pokazali so, da so odmerki do 120 mg na dan učinkoviti in so jih v kliničnih preskušanjih ocenili tudi z vidika varnosti. Pri bolnikih z nezadostnim odgovorom na 60 mg odmerek lahko razmislimo o zvišanju do 90 mg ali 120 mg. Zvišanje odmerka mora biti osnovano na kliničnem odgovoru in prenosljivosti.

Po ustaljenem odgovoru, je za preprečitev relapsa priporočeno nadaljevanje zdravljenja še nekaj mesecev.

Bolečina diabetične periferne nevropatije

Začetni in priporočeni vzdrževalni odmerek je 60 mg enkrat na dan s hrano ali brez nje. V kliničnih preskušanjih so z vidika varnosti vrednotili odmerjanja prek 60 mg enkrat na dan, do najvišjega odmerka 120 mg na dan, dajanega razdeljeno na enake odmerke. Plazemska koncentracija duloksetina izkazuje veliko različnost med posamezniki (glejte poglavje 5.2). Zato lahko nekaterim bolnikom, ki se na 60 mg odmerek ne odzovejo zadostno, koristi višji odmerek.

Odziv na zdravljenje je treba ovrednotiti po 2 mesecih. Pri bolnikih, ki imajo nezadosten uvodni odziv, dodatni odziv po preteku tega obdobja ni verjeten.

Terapevtsko korist je treba redno ponovno ocenjevati (vsaj enkrat na vsake tri mesece) (glejte poglavje 5.1).

Posebne populacije

Starejši

Samo na podlagi starosti pri starejših bolnikih prilagajanje odmerka ni potrebno. Vendar pa je, kot pri vseh zdravilih, pri zdravljenju starejših potrebna previdnost, posebno z zdravilom Nodetrip 120 mg na dan za zdravljenje velike depresivne motnje ali generalizirane anksiozne motnje, za kar je na voljo malo podatkov (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

Okvarjeno delovanje jeter

Zdravila Nodetrip pri bolnikih z obolenjem jeter, ki ima za posledico okvarjeno delovanje jeter, ne smemo uporabljati (glejte poglavji 4.3 in 5.2).

Okvarjeno delovanje ledvic

Pri bolnikih z blago do zmerno okvarjenim delovanjem ledvic (očistek kreatinina 30 do 80 ml/min) odmerka ni treba prilagajati. Zdravila Nodetrip ne smemo uporabljati pri bolnikih s hudo okvarjenim delovanjem ledvic (očistek kreatinina < 30 ml/min, glejte poglavje 4.3).

Pediatrična populacija

Duloksetin se ne sme uporabljati za zdravljenje velike depresivne motnje pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let, zaradi pomislekov glede varnosti in učinkovitosti (glejte poglavja 4.4, 4.8 in 5.1).

Varnost in učinkovitost duloksetina za zdravljenje generalizirane anksiozne motnje pri pediatričnih bolnikih, starih od 7 do 17 let, nista bili ugotovljeni. Trenutni razpoložljivi podatki so opisani v poglavjih 4.8, 5.1 in 5.2.

Varnost in učinkovitost duloksetina za zdravljenje bolečine periferne diabetične nevropatije nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

Prekinitev zdravljenja

Izogibati se moramo nenadni prekinitvi zdravljenja. Ob prenehanju zdravljenja z zdravilom Nodetrip je treba odmerek zdravila v obdobju najmanj enega do dveh tednov postopoma zmanjševati, da zmanjšamo tveganje za pojav odtegnitvenih reakcij (glejte poglavji 4.4 in 4.8). V primeru, da se ob zmanjšanju odmerka ali prekinitvi zdravljenja pojavijo nevzdržni simptomi, je treba razmisliti o ponovni uvedbi prej predpisanega odmerka. Kasneje lahko zdravnik nadaljuje z zmanjševanjem odmerka, vendar bolj postopno.

Način uporabe

Za peroralno uporabo.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost za učinkovino ali katerokoli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Zdravila Nodetrip ne smemo uporabljati sočasno z neselektivnimi ireverzibilnimi zaviralci monoaminooksidaze - MAOI (glejte poglavje 4.5).

Obolenje jeter, ki ima za posledico okvarjeno delovanje jeter (glejte poglavje 5.2).

Zdravila Nodetrip ne smemo uporabljati v kombinaciji s fluvoksaminom, ciprofloksacinom ali enoksacinom (tj. močnimi zaviralci CYP1A2), saj kombinacija povzroči povišane plazemske koncentracije duloksetina (glejte poglavje 4.5).

Hudo okvarjeno delovanje ledvic (očistek kreatinina < 30 ml/min) (glejte poglavje 4.4).

Uvedba zdravljenja z zdravilom Nodetrip je kontraindicirana pri bolnikih z nenadzorovano hipertenzijo, ki lahko izpostavi bolnike možnemu tveganju za hipertenzivno krizo (glejte poglavje 4.4 in 4.8).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Manija in epileptični napadi

Zdravilo Nodetrip je treba pri bolnikih z manijo v anamnezi ali z diagnozo bipolarnе motnje in/ali epileptičnimi napadi uporabljati previdno.

Midriaza

V povezavi z duloksetinom so poročali o midriazi, zato je pri predpisovanju zdravila Nodetrip bolnikom s povišanim intraokularnim tlakom ali s tveganjem za akutni glavkom z zaprtim zakotjem potrebna previdnost.

Krvni tlak in srčna frekvenca

Duloksetin je bil pri nekaterih bolnikih povezan s povišanjem krvnega tlaka in klinično pomembno hipertenzijo. To je lahko posledica noradrenergičnega učinka duloksetina. Pri duloksetinu so poročali o primerih hipertenzivne krize, zlasti pri bolnikih z obstoječo hipertenzijo. Zato pri bolnikih z znano hipertenzijo in/ali drugim srčnim obolenjem priporočamo spremljanje krvnega tlaka, zlasti v prvem mesecu zdravljenja. Pri bolnikih, pri katerih bi povišana srčna frekvenca ali povišanje krvnega tlaka lahko vplivala na njihovo stanje, je pri uporabi duloksetina potrebna previdnost. Previdnost je potrebna tudi pri uporabi duloksetina z zdravili, ki lahko poslabšajo presnovo (glejte poglavje 4.5). Pri bolnikih, ki so doživeli vztrajno povišanje krvnega tlaka medtem, ko so prejeli duloksetin, je

potrebno pretehtati znižanje odmerka ali postopno ukinitvev (glejte poglavje 4.8). Duloksetina ne smemo uvesti pri bolnikih z nenadzorovano hipertenzijo (glejte poglavje 4.3).

Okvarjeno delovanje ledvic

Pri bolnikih s hudo okvarjenim delovanjem ledvic na hemodializi (očistek kreatinina < 30 ml/min) se pojavijo povišane plazemske koncentracije duloksetina. Za bolnike s hudo okvarjenim delovanjem ledvic glejte poglavje 4.3. Za podatke o bolnikih z blago ali zmerno okvarjenim delovanjem ledvic glejte poglavje 4.2.

Serotoninski sindrom

Kot pri drugih serotonergičnih zdravilih se lahko tudi pri zdravljenju z duloksetinom pojavi potencialno življenjsko ogrožujoče stanje, še posebej pri sočasni uporabi drugih serotonergičnih zdravil (vključno z SSRI, SNRI, tricikličnimi antidepresivi ali triptani), zdravil, ki vplivajo na presnovo serotonina, na primer zaviralcev MAO, antipsihotikov ali drugih dopaminskih antagonistov, ki lahko vplivajo na serotonergične nevrottransmitterske sisteme (glejte poglavji 4.3 in 4.5). Simptomi serotoninskega sindroma lahko vključujejo spremembe duševnega stanja (npr. agitacijo, halucinacije, komo), avtonomno nestabilnost (npr. tahikardijo, spremenljiv krvni tlak, povišano telesno temperaturo), živčnomišične motnje (npr. hiperrefleksijo, motnje koordinacije) in/ali prebavne simptome (npr. navzejo, bruhanje, drisko).

Če je sočasno zdravljenje z duloksetinom in drugimi serotonergičnimi zdravili, ki lahko vplivajo na serotonergične in/ali dopaminergične nevrottransmitterske sisteme klinično upravičeno, je priporočljivo bolnika skrbno nadzirati, še posebej med uvajanjem zdravljenja in pri zviševanju odmerkov.

Šentjanževka

Ob sočasni uporabi zdravila Nodetrip in pripravkov rastlinskega izvora, ki vsebujejo šentjanževko (*Hypericum perforatum*), so lahko neželeni učinki pogostejši.

Samomor

Velike depresivne motnje in generalizirana anksiozna motnja: depresija je povezana z večjim tveganjem za pojav samomorilnih misli, samopoškodovanje in samomorilnosti (s samomorom povezani dogodki). Takšno tveganje ostaja vse dokler ne pride do znatnega izboljšanja zdravstvenega stanja. Ker se prvih nekaj tednov ali dlje zdravstveno stanje morda še ne bo izboljšalo, je treba bolnike skrbno nadzirati vse dokler ne pride do izboljšanja. Splošne klinične izkušnje kažejo, da se lahko tveganje za samomor v zgodnji fazi izboljšanja lahko poveča.

Druga psihiatrična stanja, za katera predpisujemo zdravilo Nodetrip so tudi lahko povezana z večjim tveganjem za pojav dogodkov povezanih s samomorom. Dodatno so ta stanja lahko sočasna z veliko depresivno motnjo. Iste previdnostne ukrepe, ki jih izvajamo pri zdravljenju bolnikov z veliko depresivno motnjo, moramo torej izvajati tudi pri zdravljenju bolnikov z drugimi psihiatričnimi motnjami.

Znano je, da pri bolnikih s samomorom povezanimi dogodki v anamnezi, ali bolnikih, ki kažejo znatno stopnjo samomorilne miselnosti pred uvedbo zdravljenja, obstaja večje tveganje za samomorilne misli ali poskusov samomora in jih je treba med zdravljenjem skrbno spremljati. Metaanaliza s placebom nadzorovanih kliničnih preskušanj antidepresivov pri odraslih bolnikih s psihiatričnimi motnjami je pokazala, da pri bolnikih, mlajših od 25 let, pri uporabi antidepresivov obstaja večje tveganje za pojav samomorilnega vedenja kot pri uporabi placeba.

Med zdravljenjem z duloksetinom ali kmalu po prenehanju zdravljenja so poročali o primerih samomorilnih misli in samomorilnega vedenja (glejte poglavje 4.8).

Med zdravljenjem, še posebej po uvedbi zdravljenja in pri vsaki spremembi odmerka, je treba bolnike skrbno nadzirati. Še posebej skrbno je treba nadzirati bolnike z velikim tveganjem. Bolnike (in njihove skrbnike) je treba opozoriti, da morajo biti pozorni na kakršnokoli klinično poslabšanje, pojav samomorilnega vedenja, misli na samomor in pojav neobičajnih vedenjskih sprememb, ter da se morajo v primeru, da takšni simptomi ne minejo, nemudoma posvetovati z zdravnikom.

Bolečina diabetične periferne nevropatije: kot pri drugih zdravilih s podobnim farmakološkim delovanjem (antidepresivi) so med zdravljenjem z duloksetinom ali kmalu po prenehanju zdravljenja poročali o posameznih primerih samomorilnih idej in samomorilnega vedenja. Za dejavnike tveganja za samomorilnost pri depresiji, glejte zgoraj. Zdravniki naj spodbujajo bolnike, da o kakih stisko povzročajočih mislih ali občutkih nemudoma kadarkoli poročajo.

Uporaba pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let

Zdravila Nodetrip pri zdravljenju otrok in mladostnikov, mlajših od 18 let, ne smemo uporabljati. V kliničnih preskušanjih med otroki in mladostniki, zdravljenimi z antidepresivi, v primerjavi s tistimi, ki so prejeli placebo, so pogosteje opažali s samomorom povezana vedenja (poskusi samomora in samomorilne misli) in sovražnost (zlasti nasilnost, nasprotovalno vedenje in jezo). Če se na podlagi klinične potrebe za zdravljenje vseeno odločimo, moramo bolnika skrbno spremljati za primer pojava samomorilnih simptomov (glejte poglavje 5.1). Poleg tega so pomanjkljivi tudi podatki o dolgoročni varnosti pri otrocih in mladostnikih glede rasti, dozorevanja in kognitivnega ter vedenjskega razvoja (glejte poglavje 4.8).

Krvavitev

Pri selektivnih zaviralcih prevzema serotonina (*selective serotonin reuptake inhibitors, SSRI*) in selektivnih zaviralcih prevzema noradrenalina (*selective noradrenaline reuptake inhibitors, SNRI*), vključno z duloksetinom, so poročali o nenormalnih krvavitvah, kot so ekhimoze, purpura in krvavitve iz prebavil. Duloksetin lahko poveča tveganje za poporodno krvavitev (glejte poglavje 4.6). Pri bolnikih, ki jemljejo zdravila proti strjevanju krvi in/ali druga zdravila, za katera je znano, da vplivajo na delovanje trombocitov (npr. nesteroidne protivnetne učinkovine (NSAID) ali acetilsalicilna kislina (*acetylsalicylic acid, ASA*)), ter pri bolnikih z znano nagnjenostjo h krvavitvam je potrebna previdnost.

Hiponatriemija

Ob dajanju zdravila Nodetrip so poročali o hiponatriemiji, vključno s primeri, ko je bila serumska koncentracija natrija pod 110 mmol/l. Hiponatriemija je lahko posledica sindroma neustreznega izločanja antidiuretičnega hormona (*syndrome of inappropriate anti-diuretic hormone secretion, SIADH*). O hiponatriemiji so v večini primerov poročali pri starejših, predvsem pri tistih, ki so imeli težave z ravnovesjem telesnih tekočin ali pa je bilo pri njih prisotno bolezensko stanje, ki lahko vodi do tega. Previdnost je potrebna pri bolnikih z večjim tveganjem za hiponatriemijo; denimo pri starejših, bolnikih s cirozo, dehidriranih bolnikih ali bolnikih, ki jemljejo diuretike.

Prekinitiv zdravljenja

Ob prekinitvi zdravljenja se lahko pojavijo odtegnitveni simptomi, še zlasti, če je prekinitiv nenadna (glejte poglavje 4.8). V kliničnih preskušanjih so se neželeni učinki ob nenadni prekinitvi zdravljenja pojavili pri približno 45 % bolnikov, ki so jemali zdravilo Nodetrip in pri 23 % bolnikov, ki so dobivali placebo. Tveganje za pojav odtegnitvenih simptomov opaženih pri SSRI in SNRI je odvisno od številnih dejavnikov, med drugim od trajanja zdravljenja in predpisanega odmerka ter stopnje zmanjševanja odmerka zdravila. Najpogosteje poročane reakcije so navedene v poglavju 4.8. Navadno so ti simptomi blagi do zmerni, vendar so pri nekaterih bolnikih lahko tudi zelo intenzivni. Večinoma se pojavijo v prvih dneh po prekinitvi zdravljenja, vendar so o njih redko poročali tudi pri bolnikih, ki so nenamerno izpustili odmerek zdravila. Navadno so ti simptomi samoomejujoči in večinoma minejo v 2 tednih, čeprav lahko pri nekaterih posameznikih trajajo dlje (2-3 mesece ali več). Zato svetujemo, da se ob prekinjanju zdravljenja v skladu z bolnikovimi potrebami odmerek duloksetina postopoma zmanjšuje v obdobju ne manj kot 2 tednov (glejte poglavje 4.2).

Starejši

Podatkov o uporabi zdravila Nodetrip 120 mg pri starejših bolnikih z veliko depresivno motnjo in generalizirano anksiozno motnjo je malo. Pri zdravljenju starejših je torej potrebna previdnost pri maksimalnem odmerjanju (glejte poglavji 4.2 in 5.2).

Akatizija/psihomotorični nemir

Jemanje duloksetina so povezovali s pojavom akatizije, za katero je značilen subjektivno neprijeten ali mučen nemir in potreba po gibanju, ki ju pogosto spremlja nezmožnost sedenja ali stanja pri miru. Ti simptomi se najpogosteje pojavijo v prvih nekaj tednih zdravljenja. Za bolnike z omenjenimi simptomi je večanje odmerka lahko škodljivo.

Zdravila, ki vsebujejo duloksetin

Duloksetin uporabljamo za več indikacij z različnimi zaščitnimi imeni (zdravljenje bolečine pri diabetični nevropatiji, velike depresivne motnje, generalizirane anksiozne motnje in stresne urinske inkontinence). Izogibati se moramo sočasni uporabi več kot enega od teh zdravil.

Hepatitis/povišane vrednosti jetrnih encimov

Ob zdravljenju z duloksetinom so poročali o primerih okvare jeter, vključno z zvišanjem vrednosti jetrnih encimov (> 10-kratna zgornja meja normalnih vrednosti), hepatitisom in zlatenico (glejte poglavje 4.8). Do večine okvar je prišlo v prvih nekaj mesecih zdravljenja. Pretežno je šlo za hepatocelularno okvaro jeter. Pri bolnikih, ki jemljejo zdravila, ki lahko povzročijo okvaro jeter, je pri uporabi duloksetina potrebna previdnost.

Spolna disfunkcija

Selektivni zaviralci ponovnega privzema serotonina (SSRI)/zaviralci ponovnega privzema serotonina in noradrenalina (SNRI) lahko povzročijo simptome spolne disfunkcije (glejte poglavje 4.8). Poročali so o dolgotrajni spolni disfunkciji, pri kateri so se simptomi nadaljevali kljub prekinitvi zdravljenja s SSRI/SNRI.

Saharoza

Nodetrip trde gastrorezistentne kapsule vsebujejo saharozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za fruktozo, malabsorpcijo glukoze/galaktoze ali pomanjkanjem saharaze-izomaltaze ne smejo jemati tega zdravila.

Natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na kapsulo, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Zaviralci monoaminooksidaze (MAOI): zaradi nevarnosti za serotoninski sindrom duloksetina ne smemo uporabljati v kombinaciji z neselektivnimi ireverzibilnimi zaviralci monoaminooksidaze (MAOI) ali v 14 dneh po prenehanju zdravljenja z MAOI. Na podlagi razpolovnega časa duloksetina pa mora po prenehanju jemanja zdravila Nodetrip preteči vsaj 5 dni pred začetkom jemanja MAOI (glejte poglavje 4.3).

Sočasno uporabo zdravila Nodetrip s selektivnimi reverzibilnimi MAOI, kakršen je npr. moklobemid, odsvetujemo (glejte poglavje 4.4). Antibiotik linezolid je reverzibilen, neselektiven MAOI in ga bolniki, zdravljeni z zdravilom Nodetrip, ne smejo prejemati (glejte poglavje 4.4).

Zaviralci CYP1A2: ker je CYP1A2 vpleten v presnovo duloksetina, je verjetno, da bo sočasna uporaba duloksetina z močnimi zaviralci CYP1A2 povzročila višje koncentracije duloksetina. Fluvoksamin (100 mg enkrat na dan), močan zaviralec CYP1A2, je znižal očitni plazemski očistek duloksetina za približno 77 % in povečal AUC_{0-t} za 6-krat. Zato zdravila Nodetrip ne smemo dajati skupaj z močnimi zaviralci CYP1A2, denimo s fluvoksaminom (glejte poglavje 4.3).

Zdravila CŽS: tveganja uporabe duloksetina v kombinaciji z drugimi zdravili, ki delujejo na CŽS, niso sistematično vrednotili, razen v primerih, opisanih v tem poglavju. Zato je pri jemanju zdravila Nodetrip v kombinaciji z drugimi centralno delujočimi zdravili ali snovmi, ki vključujejo alkohol in pomirjevala (denimo benzodiazepini, morfinomimetiki, antipsihotiki, fenobarbital, sedirajoči antihistaminiki), potrebna previdnost.

Serotonergična zdravila: pri bolnikih, ki so SSRI/ SNRI uporabljali sočasno s serotonergičnimi zdravili, so v redkih primerih poročali o serotoninskem sindromu. Če zdravilo Nodetrip uporabljamo sočasno s serotonergičnimi zdravili, kot so SSRI, SNRI, s tricikličnimi antidepresivi, denimo, klomipraminom ali amitriptilinom, z MAOI, denimo moklobemidom ali linezolidom, s šentjanževko (*Hypericum perforatum*), triptani, tramadolom, petidinom in triptofanom, priporočamo previdnost (glejte poglavje 4.4).

Učinek duloksetina na druga zdravila

Zdravila, ki jih presnavlja CYP1A2: sočasno dajanje duloksetina (60 mg dvakrat na dan) ni značilno vplivalo na farmakokinetiko teofilina, substrata CYP1A2.

Zdravila, ki jih presnavlja CYP2D6: duloksetin je zmeren zaviralec CYP2D6. Pri dajanju duloksetina v odmerku 60 mg dvakrat na dan z enkratnim odmerkom dezipramina, substrata CYP2D6, je AUC dezipramina narasel 3-kratno. Sočasno dajanje duloksetina (40 mg dvakrat na dan) poveča AUC toleterodina (2 mg dvakrat na dan) v stanju dinamičnega ravnovesja za 71 %, ne vpliva pa na farmakokinetiko njegovega aktivnega 5-hidroksi presnovka, zato ne priporočamo prilagajanja odmerjanja. Če zdravilo Nodetrip dajemo sočasno z zdravili, ki jih presnavlja predvsem CYP2D6 (risperidon, triciklični antidepresivi [*tricyclic antidepressants, TCAs*], kot so nortriptilin, amitriptilin in imipramin) in zlasti če imajo ozek terapevtski indeks (kot na primer s flekainidom, propafenonom in metoprololom), svetujemo previdnost.

Peroralni kontraceptivi in druge steroidne učinkovine: rezultati študij *in vitro* kažejo, da duloksetin ne inducira katalitske aktivnosti CYP3A. Specifične študije *in vivo* medsebojnega delovanja zdravil niso bile opravljene.

Antikoagulanti in antitrombotična zdravila: zaradi možnega povečanega tveganja za krvavitve, ki ga lahko pripišemo farmakodinamični interakciji, je potrebna previdnost pri kombinaciji duloksetina s peroralnimi antikoagulanti ali antitrombotičnimi zdravili. Pri sočasnem dajanju duloksetina pri bolnikih, zdravljenih z varfarinom so poročali o povišanih vrednosti INR. Pri zdravih prostovoljcih, v okviru klinične farmakološke študije, hkratno dajanje duloksetina v kombinaciji z varfarinom v stanju dinamičnega ravnovesja ni povzročilo klinično značilne spremembe vrednosti INR glede na osnovno vrednost kot tudi ne spremembe v farmakokinetiki R- ali S- varfarina.

Učinki drugih zdravil na duloksetin

Antacidi in antagonisti H₂: sočasno dajanje duloksetina z antacidi, vsebujočimi aluminij in magnezij, ali duloksetina s famotidinom ni imelo pomembnega učinka na hitrost ali obseg absorpcije duloksetina po dajanju 40 mg peroralnega odmerka.

Induktorji CYP1A2: študije populacijske farmakokinetike so pokazale, da imajo kadilci v primerjavi z nekadilci skoraj za 50 % nižje plazemske koncentracije duloksetina.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Študije na živalih so pokazale reproduktivno toksičnost pri nižjih ravneh sistemske izpostavljenosti (AUC) duloksetinu kot je največja klinična izpostavljenost (glejte poglavje 5.3).

Dve večji opazovalni študiji ne kažeta na celokupno povečano tveganje za večje prirojene malformacije (študija iz ZDA je vključevala 2.500 oseb, izpostavljenih duloksetinu v prvem tromesečju, študija iz EU pa je vključevala 1.500 oseb, izpostavljenih duloksetinu v prvem tromesečju). Analiza specifičnih malformacij, kot so npr. srčne malformacije, kaže nejasne rezultate.

V študiji iz EU je bila izpostavljenost mater duloksetinu v pozni nosečnosti (v katerem koli obdobju od gestacijske starosti 20 tednov do poroda) povezana s povečanim tveganjem za predčasen porod (manj kot 2-krat večje tveganje, kar ustreza približno 6 dodatnim predčasnim porodom na 100 žensk,

zdravljenih z duloksetinom v pozni nosečnosti). Do večine takih rojstev je prišlo med 35. in 36. tednom nosečnosti. Te povezave v študiji iz ZDA niso opazili.

Podatki iz opazovanj v ZDA dokazujejo povečano tveganje (manj kot 2-krat večje) za poporodne krvavitve po izpostavljenosti duloksetinu znotraj enega meseca pred porodom.

Epidemiološki podatki kažejo, da uporaba SSRI v nosečnosti, še posebej v pozni nosečnosti, lahko povečala tveganje za primarno pljučno hipertenzijo pri novorojenčkih (PPHN - persistent pulmonary hypertension in the newborn). Čeprav nobena študija ni preiskovala povezanost med PPHN in SNRI, tveganja ob jemanju duloksetina ni mogoče izključiti, saj je potrebno upoštevati, da gre za podoben način delovanja (zaviranje prevzema serotonina).

Kot pri drugih serotonergičnih zdravilih se lahko pri novorojenčku pojavijo odtegnitveni simptomi, če mati pred porodom uporablja duloksetin. Odtegnitveni simptomi, ki so jih opazili pri duloksetinu, lahko vključujejo hipotonijo, tremor, živčnost, probleme s hranjenjem, probleme z dihanjem in epileptične napade. Do večine primerov je prišlo ob rojstvu ali v nekaj dneh po tem.

Zdravilo Nodetrip naj se v nosečnosti uporablja le, če možna korist upravičuje možno tveganje za plod. Ženskam je treba svetovati, naj obvestijo svojega zdravnika, če med zdravljenjem zanosijo ali načrtujejo nosečnost.

Dojenje

Na osnovi študije 6 doječih bolnic, ki niso dojile svojih otrok, se duloksetin zelo slabo izloča v materino mleko. Ocenjen dnevni odmerek pri dojenčku na osnovi mg/kg je približno 0,14 % vrednosti odmerka pri materi (glejte poglavje 5.2). Ker varnost uporabe duloksetina pri dojenčkih ni znana, odsvetujemo uporabo zdravila Nodetrip med dojenjem.

Plodnost

V študijah na živalih duloksetin ni vplival na plodnost pri samcih, pri samicah pa so bili učinki opaženi le pri odmerkih, ki so povzročili toksičnost za mater.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Študij vpliva na sposobnost vožnje in upravljanja strojev niso izvedli. Zdravilo Nodetrip je lahko povezano s sedacijo in omotico. Zato je treba bolnikom naročiti, naj se izogibajo potencialno nevarnim nalogam, kot je vožnja ali upravljanje strojev, če izkusijo sedacijo ali omotico.

4.8 Neželeni učinki

a. Povzetek varnostnega profila:

Neželeni učinki, o katerih so pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Nodetrip, najpogosteje poročali, so bili slabost, glavobol suha usta, zaspanost in omotica. Vendar pa je bila večina pogostih neželenih učinkov blagih do zmernih, običajno so se pojavili kmalu po uvedbi zdravila, večina jih je izzvenela že med nadaljevanjem zdravljenja.

b. V preglednici prikazan povzetek neželenih učinkov

Preglednica 1 prikazuje neželene učinke, ki so jih opažali v spontanah poročanjih in v s placebom kontroliranih kliničnih preskušanjih..

Preglednica 1: Neželeni učinki

Ocene pogostnosti: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$), zelo redki ($< 1/10.000$).

V vsaki skupini pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Zelo pogosti	Pogosti	Občasni	Redki	Zelo redki
<i>Infekcijske in parazitske bolezni</i>				
		laringitis		
<i>Bolezni imunskega sistema</i>				
			anafilaktična reakcija preobčutljivost	
<i>Bolezni endokrinega sistema</i>				
			hipotiroidizem	
<i>Presnovne in prehranske motnje</i>				
	zmanjšanje apetita	hiperglikemija (poročana zlasti pri diabetičnih bolnikih)	dehidracija hiponatremija sindrom neustreznega izločanja antidiuretičnega hormona ⁶	
<i>Psihiatrične motnje</i>				
	nespečnost agitacija zmanjšanje libida anksioznost nenormalen orgazem nenavadne sanje	razmišljanje o samomoru ⁴ motnje spanja bruksizem dezorientacija apatija	samomorilno obnašanje ^{5,7} manija halucinacije agresija in jeza ⁵	
<i>Bolezni živčevja</i>				
glavobol zaspanost	omotica letargija tremor parestezija	Mioklonus Akatizija ⁷ živčnost motnje pozornosti disgevizija diskinezija sindrom nemirnih nog slaba kvaliteta spanja	serotoninski sindrom ⁶ konvulzije ¹ psihomotorični nemir ⁶ ekstrapiramidni simptomi ⁶	
<i>Očesne bolezni</i>				
	zamegljen vid	midriaza okvara vida	glavkom	
<i>Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta</i>				
	tinitus	vrtočlavičica ušesna bolečina		
<i>Srčne bolezni</i>				
	palpitacije	tahikardija supra-ventrikularna aritmija, zlasti atrijska		

		fibrilacija		
<i>Žilne bolezni</i>				
	zvišan krvni tlak ³ rdečica	sinkopa ² Hipertenzija ^{3,7} ortostatska hipotenzija ² hladni periferni deli	hipertenzivna kriza ^{3,6}	
<i>Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora</i>				
	zehanje	stisnjeno grlo epistaksa	intersticijska bolezen pljuč ¹⁰ eozinofilna pljučnica ⁶	
<i>Bolezni prebavil</i>				
navzea suha usta	zaprtje driska bolečina v trebuhu bruhanje dispepsija napenjanje	Gastrointestina- lna krvavitev ⁷ gastroenteritis kolcanje gastritis disfagija	stomatitis hematohezijska slab zadah mikroskopski kolitis ⁹	
<i>Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov</i>				
		hepatitis ³ zvišani jetrni encimi (ALT, AST, alkalna fosfataza) akutna okvara jeter	odpoved jeter ⁶ zlatenica ⁶	
<i>Bolezni kože in podkožja</i>				
	povečano znojenje izpuščaj	nočno znojenje urtikarija kontaktni dermatitis hladen znoj fotosenzitivno- stne reakcije povečano nagnjenje k modricam	Stevens- Johnsonov sindrom ⁶ angionevrotični edem ⁶	kožni vaskulitis
<i>Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva</i>				
	mišično-skeletna bolečina mišični krč	napetost mišic trzanje mišic	trizem	
<i>Bolezni sečil</i>				
	Disurija polakiurija	zastajanje urina odlašanje uriniranja	nenormalen vonj urina	

		nokturija poliurija slabši curek urina		
<i>Motnje reprodukcije in dojk</i>				
	erektalna disfunkcija motnje ejakulacije zapoznela ejakulacija	ginekološka krvavitev motnje menstruacije spolna disfunkcija bolečina v testisih	menopavzalni simptomi galaktoreja hiperprolakti- nemija poporodna krvavitev ⁶	
<i>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</i>				
	padci ⁸ utrujenost	bolečina v prsni koži ⁷ neobičajno počutje občutek mraza žeja mrzlica bolehnost občutek vročine motnja hoje		
<i>Preiskave</i>				
	zmanjšanje telesne mase	povečanje telesne mase zvišanje krvne kreatinin- fosfokinaze zvišanje krvnega kalija	zvišanje krvnega holesterola	

¹O primerih konvulzij in o primerih tinitusa so poročali tudi po prekinitvi zdravljenja.

²O primerih ortostatske hipotenzije in sinkope so poročali zlasti ob začetku zdravljenja.

³Glejte poglavje 4.4.

⁴O primerih agresije in jeze so poročali zlasti ob začetku zdravljenja in po prekinitvi zdravljenja.

⁵Med zdravljenjem z duloksetinom ali kmalu po prekinitvi zdravljenja so poročali o primerih razmišljanja o samomoru in samomorilnem obnašanju (glejte poglavje 4.4).

⁶Ocenjena pogostnost pojava neželenih učinkov v postmarketinških študijah; teh učinkov v s placebom kontroliranih kliničnih študijah niso opazili.

⁷Ni statistično različno od placeba.

⁸Padci so bili bolj pogosti pri starejših (≥ 65 let).

⁹Ocenjena pogostnost temelji na vseh podatkih kliničnih preskušanj.

¹⁰Ocenjena pogostnost na podlagi kliničnih preskušanj, nadzorovanih s placebom.

c. Opis izbranih neželenih učinkov

Prekinitiv zdravljenja z duloksetinom (še zlasti, če je nenadna) pogosto povzroči odtegnitvene simptome. Reakcije, o katerih najpogosteje poročajo so omotica, senzorične motnje (vključno s parestezijo ali občutki, podobnimi električnemu šoku, predvsem v glavi), motnje spanja (vključno s nespečnostjo in intenzivnimi sanjami), utrujenost, zaspanost, agitacija ali tesnoba, slabost in/ali bruhanje, tresenje, glavobol, mialgija, razdražljivost, driska, hiperhidroza in vrtoglavica.

Navadno so pri SSRI in SNRI ti dogodki blagi do zmerni in samoomejujoči, vendar so pri nekaterih bolnikih lahko resni in/ali trajajo dlje. Ko zdravljenje z duloksetinom več ni potrebno, je priporočena postopna prekinitev zdravljenja z zmanjševanjem odmerka zdravila (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

V 12 tednov trajajoči akutni fazi treh kliničnih preskušanj duloksetina pri bolnikih z bolečino diabetične nevropatije so pri bolnikih, zdravljenih z duloksetinom, opazili majhna, a statistično značilna povišanja koncentracij glukoze v krvi na tešče. Vrednost HbA1c je bila stabilna, tako pri bolnikih, zdravljenih z duloksetinom, kot pri tistih, ki so prejeli placebo. V podaljšani fazi teh študij, ki je trajala do 52 tednov, se je vrednost HbA1c zvišala tako v skupini z duloksetinom kot v skupini bolnikov, ki so prejeli rutinsko oskrbo, vendar je bilo srednje zvišanje v skupini, zdravljeni z duloksetinom, večje za 0,3 %. Pri bolnikih, zdravljenih z duloksetinom, so se tudi vrednosti glukoze v krvi na tešče in vrednosti celokupnega holesterola malo zvišale, medtem, ko so bile vrednosti teh laboratorijskih testov v skupini bolnikov z rutinsko oskrbo rahlo nižje.

QT interval, korigiran s srčno frekvenco, se pri bolnikih, zdravljenih z duloksetinom, ni razlikoval od vrednosti pri bolnikih, ki so prejeli placebo. Pri meritvah QT, PR, QRS ali QTcB niso opazili klinično pomembnih razlik med bolniki, zdravljenimi z duloksetinom, in bolniki, ki so prejeli placebo.

d. Pediatrična populacija

V kliničnih študijah se je z duloksetinom zdravilo 509 pediatričnih bolnikov z veliko depresivno motnjo, starih od 7 do 17 let, in 241 pediatričnih bolnikov z generalizirano anksiozno motnjo, starih od 7 do 17 let. V splošnem je bil profil neželenih učinkov duloksetina pri otrocih in mladostnikih podoben tistemu pri odraslih.

Skupno 467 pediatričnih bolnikov, ki so bili v kliničnih študijah na začetku randomizirani za zdravljenje z duloksetinom, je v 10 tednih izgubilo 0,1 kg telesne mase (srednja vrednost), v primerjavi s povprečnim porastom 0,9 kg pri 353 bolnikih, ki so prejeli placebo. V štiri- do šestmesečnem podaljšanem obdobju se je pri teh bolnikih telesna masa v povprečju povrnila na pričakovani percentil osnovnega stanja, ki je bil določen na osnovi podatkov vrstnikov enake starosti in spola.

V študijah, ki so trajale do 9 mesecev, so pri pediatričnih bolnikih, zdravljenih z duloksetinom, opazili skupno povprečno zmanjšanje za 1 % višinskega percentila (zmanjšanje za 2 % pri otrocih (7-11 let) in povečanje za 0,3 % pri mladostnikih (12-17 let)) (glejte poglavje 4.4).

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v **Prilogi V**.

4.9 Preveliko odmerjanje

Poročali so o primerih prevelikega odmerjanja duloksetina samega ali v kombinaciji z drugimi zdravili, s 5400 mg odmerki duloksetina. Bilo je nekaj smrtnih primerov, zlasti ob mešanih prevelikih odmerjanjih, vendar tudi ob duloksetinu samemu v odmerku približno 1000 mg. Znaki in simptomi prevelikega odmerjanja (duloksetina samega ali v kombinaciji z drugimi zdravili) so vključevali zaspanost, komo, serotoniniski sindrom, epileptične napade, bruhanje in tahikardijo.

Specifičnega antidota za duloksetin ne poznamo, vendar v primeru pojava serotoninškega sindroma pretehtamo možnost uvedbe specifičnega zdravljenja (s ciproheptadinom in/ali nadzorom temperature). Vzpostaviti je treba prehodno dihalno pot. Priporočamo spremljanje znakov delovanja srca in vitalnih znakov, skupaj z ustreznimi simptomatskimi in podpornimi ukrepi. Izpiranje želodca je lahko indicirano, če ga opravimo kmalu po zaužitju ali pri simptomatskih bolnikih. Za omejevanje

absorpcije utegne biti učinkovito aktivno oglje. Duloksetin ima velik volumen porazdelitve, zato ni verjetno, da bi bile forsirana diureza, hemoperfuzija in izmenjevalna perfuzija koristne.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Drugi antidepresivi. Oznaka ATC: N06AX21.

Mehanizem delovanja

Duloksetin je kombinirani zaviralec prevzema serotonina (5-HT) in noradrenalina (NA). Šibko zavira prevzem dopamina brez pomembne afinitete za histaminergične, dopaminergične, holinergične in adrenergične receptorje. Duloksetin sorazmerno z višino odmerka zvišuje zunajcelične ravni serotonina in noradrenalina v različnih področjih možganov živali.

Farmakodinamični učinki

V številnih predkliničnih modelih nevropatske in vnetne bolečine je duloksetin normaliziral prag za bolečino ter zmanjšal za bolečino značilno vedenje v modelu vztrajne bolečine. Za protibolečinsko delovanje duloksetina velja, da je posledica okrepitve descendnih zaviralnih bolečinskih poti v osrednjem živčevju.

Klinična učinkovitost in varnost

Velike depresivne motnje: Zdravilo Nodetrip so preučevali v kliničnem programu, v katerem je sodelovalo 3.158 bolnikov (1.285 bolniških let izpostavljenosti), ki so izpolnjevali merila DSM-IV za veliko depresivno motnjo. Učinkovitost zdravila Nodetrip v priporočenem odmerku 60 mg enkrat na dan so pokazali v treh od treh randomiziranih dvojno slepih s placebom kontroliranih akutnih preskušanjih z določenim odmerkom pri odraslih bolnikih z veliko depresivno motnjo, zdravljenih ambulantno. Splošno so učinkovitost zdravila Nodetrip pokazali pri dnevni odmerkih med 60 in 120 mg v skupaj petih od sedmih randomiziranih dvojno slepih s placebom kontroliranih akutnih preskušanjih z določenim odmerkom pri odraslih bolnikih z veliko depresivno motnjo, zdravljenih ambulantno.

Zdravilo Nodetrip se je izkazalo za statistično boljše kot placebo, kar so izmerili z izboljšanjem skupnega števila točk po Hamiltonovi lestvici za ocenjevanje depresije s 17 postavkami (*Hamilton Depression Rating Scale*, HAM-D), ki vključuje čustvene in tudi somatske simptome depresije. Ob uporabi zdravila Nodetrip v primerjavi s placebom so bile značilno višje tudi stopnje odziva in remisije. Le majhen delež bolnikov, sodelujočih v presečnih kliničnih preskušanjih, je imel hudo depresijo (izhodiščno število točk po HAM-D > 25).

V študiji preprečevanja relapsa so bolnike, ki so se odzvali na 12-tedensko akutno zdravljenje z znanim zdravilom, zdravilom Nodetrip 60 mg enkrat na dan, naključno razporedili v skupini, kjer so nadaljnjih 6 mesecev prejeli ali zdravilo Nodetrip 60 mg enkrat na dan ali placebo. Zdravljenje z zdravilom Nodetrip 60 mg enkrat na dan se je izkazalo za statistično značilno boljše v primerjavi s placebom ($p = 0,004$) pri merilu primarnega izida, preprečevanju relapsa depresije, kot so izmerili s časom do relapsa. Incidenca relapsa v 6-mesečnem obdobju dvojno slepega sledenja je bila 17 % oziroma 29 % ob uporabi duloksetina oziroma placeba.

Med 52-tedenskim s placebom kontroliranim dvojno slepim zdravljenjem so imeli bolniki z veliko depresivno motnjo, ki so se zdravili z duloksetinom, znatno daljše obdobje brez simptomov ($p < 0,001$) v primerjavi z bolniki, ki so bili randomizirani za zdravljenje s placebom. Vsi bolniki so se predhodno odzvali na duloksetin med zdravljenjem (28 do 34 tednov) v odprti študiji z duloksetinom v odmerkih od 60 do 120 mg na dan. V fazi 52-tedenskega s placebom kontroliranega dvojno slepega zdravljenja je povratek simptomov depresije občutilo 14,4 % bolnikov, ki so se zdravili z duloksetinom, in 33,1 % bolnikov, ki so se zdravili s placebom ($p < 0,001$).

Pri starejših depresivnih bolnikih (≥ 65 let) so posebej preučevali učinek zdravila Nodetrip 60 mg enkrat na dan v študiji, ki je pokazala statistično pomembno razliko v zmanjšanju HAMD17 rezultata za bolnike, ki so bili zdravljeni z duloksetinom, v primerjavi s tistimi, ki so prejeli placebo. Prenašanje zdravila Nodetrip 60 mg enkrat na dan pri starejših bolnikih je bilo primerljivo s tistim, ki je bilo opaženo pri mlajših odraslih. Vendar pa je podatkov pri starejših bolnikih, ki so bili izpostavljeni maksimalnemu odmerku (120 mg na dan) malo, in je zato pri zdravljenju te populacije potrebna previdnost.

Generalizirana anksiozna motnja: zdravilo Nodetrip se je izkazalo za statistično značilno boljše kot placebo v petih izmed petih študij, vključno s štirimi randomiziranimi, dvojno slepimi, s placebom kontroliranimi akutnimi študijami in študijo preprečevanja relapsa pri odraslih bolnikih z generalizirano anksiozno motnjo.

Zdravilo Nodetrip se je izkazalo za statistično značilno boljše kot placebo, kar so izmerili z izboljšanjem skupnega števila točk po Hamiltonovi lestvici za ocenjevanje anksioznosti (*Hamilton Anxiety Scale*, HAM-A) in s skupnim rezultatom poslabšanja sposobnosti po Sheehanovi lestvici za ocenjevanje nesposobnosti (*Sheehan Disability Scale*, SDS). Ob uporabi zdravila Nodetrip v primerjavi s placebom so bile višje tudi stopnje odziva in remisije. Zdravilo Nodetrip je pokazalo primerljive rezultate učinkovitosti v primerjavi z venlafaksinom glede izboljšanja skupnega števila točk po HAM-A.

V študiji preprečevanja relapsa so bolnike, ki so se odzvali na 6-tedensko akutno zdravljenje z znanim zdravilom Nodetrip, naključno razporedili v skupini, kjer so nadaljnjih 6 mesecev prejeli ali zdravilo Nodetrip ali placebo. Zdravljenje z zdravilom Nodetrip 60 mg do 120 mg enkrat na dan se je izkazalo za statistično značilno boljše v primerjavi s placebom ($p < 0,001$) pri preprečevanju relapsa, kar so izmerili s časom do relapsa. Incidenca relapsa v 6-mesečnem obdobju dvojno slepega sledenja je bila 14 % pri prejemnikih zdravila Nodetrip oziroma 42 % pri prejemnikih placeba.

Učinkovitost zdravila Nodetrip 30-120 mg (prilagodljivo odmerjanje) enkrat na dan pri starejših bolnikih (> 65 let) z generalizirano anksiozno motnjo je bila ocenjena v študiji, ki je pokazala statistično pomembno izboljšanje skupnega števila točk po lestvici HAM-A za bolnike, zdravljenega z duloksetinom, v primerjavi z bolniki, ki so prejeli placebo. Učinkovitost in varnost zdravila Nodetrip 30-120 mg enkrat na dan pri starejših bolnikih z generalizirano anksiozno motnjo sta bili podobni kot v študijah z mlajšimi odraslimi bolniki. Vendar pa so podatki o starejših bolnikih, ki so bili izpostavljeni največjemu odmerku (120 mg na dan), omejeni, zato je ob uporabi tega odmerka pri starejši populaciji priporočljiva previdnost.

Bolečina diabetične periferne nevropatije: učinkovitost zdravila Nodetrip kot zdravila za bolečino pri diabetični nevropatiji so ugotavljali v 2 randomiziranih 12-tedenskih dvojno slepih s placebom kontroliranih študijah z določenim odmerkom pri odraslih (starih od 22 do 88 let), ki so imeli bolečino diabetične nevropatije vsaj 6 mesecev. Bolnike, ki so izpolnjevali diagnostična merila za veliko depresivno epizodo, smo iz teh preskušanj izključili. Primarna mera izida je bilo tedensko povprečje 24-urne povprečne bolečine, kar smo zbrali iz dnevnikov bolnikov na podlagi 11-točkovne Likertove lestvice.

V obeh študijah je zdravilo Nodetrip 60 mg enkrat na dan in 60 mg dvakrat na dan značilno zmanjšal bolečino v primerjavi s placebom. Učinek je bil pri nekaterih bolnikih opazen v prvem tednu zdravljenja. Razlika v povprečnem izboljšanju med dvema aktivnima vejama zdravljenja ni bila značilna. Pri približno 65 % bolnikov, zdravljenih z duloksetinom, smo zabeležili vsaj 30 % poročano zmanjšanje bolečine v primerjavi s 40 % pri bolnikih, ki so prejeli placebo. Ustrezne številke za vsaj 50 % zmanjšanje bolečine so 50 % oziroma 26 %. Stopnje kliničnega odziva (50 % ali večje zmanjšanje bolečine) smo razčlenili na podlagi tega, ali je bolnik med zdravljenjem izkusil zaspanost. V skupini bolnikov, ki niso poročali o zaspanosti, so klinični odziv opažali pri 47 % bolnikov, ki so prejeli duloksetin, in pri 27 % bolnikov, ki so prejeli placebo. V skupini bolnikov, ki so poročali o zaspanosti, so klinični odziv opažali pri 60 % bolnikov, zdravljenih z duloksetinom, in pri 30 %

bolnikov, ki so prejeli placebo. Za bolnike, ki v 60 dneh zdravljenja niso izkusili 30 % zmanjšanja bolečine, ni bilo verjetno, da bodo to raven dosegli med nadaljnjim zdravljenjem.

V odprti, dolgoročni nekontrolirani študiji se je zmanjšanje bolečine pri bolnikih, ki so se odzvali na 8-tedensko akutno zdravljenje z zdravilom Nodetrip 60 mg enkrat na dan, ohranilo nadaljnjih 6 mesecev (merjeno s spremembo postavke 24-urne povprečne bolečine vprašalnika BPI (*Brief Pain Inventory*)).

Pediatrična populacija

Pri bolnikih, mlajših od 7 let, študij z duloksetinom niso opravili.

Narejeni sta bili dve randomizirani, dvojno slepi, vzporedni klinični študiji na 800 pediatričnih bolnikih z veliko depresivno motnjo, starih od 7 do 17 let (glejte poglavje 4.2). Ti dve študiji sta obsegali 10-tedensko akutno fazo s placebom in aktivno kontrolo (fluoksetinom), čemur je sledilo 6-mesečno podaljšano obdobje z aktivno kontrolo. Ne duloksetin (30-120 mg) ne aktivna kontrola (fluoksetin 20-40 mg) se pri razliki med osnovnim in končnim stanjem glede na točke pregledane lestvice za merjenje depresije pri otrocih (CDRS-R, Children's Depression Rating Scale-Revised) nista statistično razlikovali od placeba. Prekinitev zaradi neželenih učinkov je bila večja pri bolnikih, ki so jemali duloksetin, v primerjavi z bolniki, ki so se zdravili s fluoksetinom, najpogosteje zaradi navzeje. Med 10-tedenskim obdobjem akutnega zdravljenja so poročali o samomorilnem vedenju (duloksetin 0/333 [0%], fluoksetin 2/225 [0,9%], placebo 1/220 [0,5%]). V celotnem 36-tedenskem obdobju študije je samomorilno vedenje občutilo 6 od 333 bolnikov, ki so bili na začetku randomizirani za zdravljenje z duloksetinom in 3 od 225 bolnikov, ki so bili na začetku randomizirani za zdravljenje z fluoksetinom (pogostost, prilagojena na izpostavljenost, je bila 0,039 dogodkov na bolnika na leto za duloksetin in 0,026 za fluoksetin). En bolnik, ki je prešel iz placeba na duloksetin, je občutil samomorilno vedenje med jemanjem duloksetina.

Pri 272 bolnikih z generalizirano anksiozno motnjo, starih od 7 do 17 let, so opravili randomizirano, dvojno slepo, s placebom kontrolirano študijo. Študija je vključevala 10-tedensko akutno fazo, kontrolirano s placebom, ki ji je sledilo 18-tedensko obdobje podaljšane zdravljenja. V tej študiji so uporabili fleksibilen režim odmerjanja, ki je omogočal počasno dviganje odmerka s 30 mg enkrat na dan do višjih odmerkov (največ 120 mg enkrat na dan). Zdravljenje z duloksetinom je pokazalo statistično pomembnejše veliko izboljšanje simptomov generalizirane anksiozne motnje, merjeno z lestvico PARS izraženosti simptomov generalizirane anksiozne motnje (povprečna razlika med duloksetinom in placebom je znašala 2,7 točke [95% IZ 1,3-4,0]), po 10 tednih zdravljenja. Vzdrževanja tega učinka niso ocenjevali. Med skupino z duloksetinom in skupino s placebom v 10-tedenski fazi akutnega zdravljenja ni bilo statistično pomembne razlike v prekinitvi zdravljenja zaradi neželenih učinkov. Pri dveh bolnikih, ki sta po akutni fazi prešla s placeba na zdravljenje z duloksetinom, se je pojavilo samomorilno vedenje med jemanjem duloksetina v podaljšani fazi. Zaključek glede splošnih koristi/tveganj pri tej starostni skupini ni bil podan (glejte tudi poglavji 4.2 in 4.8).

Opravili so študijo pri pediatričnih bolnikih z juvenilnim primarnim sindromom fibromialgije (JPFS – *juvenile primary fibromyalgia syndrome*), pri kateri se skupina, zdravljena z duloksetinom, glede primarnega opazovanega dogodka učinkovitosti ni razlikovala od skupine, ki je prejela placebo. Zato v tej populaciji pediatričnih bolnikov ni dokazov za učinkovitost. Randomizirano, dvojno slepo, s placebom nadzorovano vzporedno študijo z duloksetinom so opravili pri 184 mladostnikih, starih od 13 do 18 let (povprečna starost 15,53 leta), z JPFS. V študiji s 13-tedenskim dvojno slepim obdobjem so bili bolniki randomizirani na vsakodnevno prejemanje duloksetina 30 mg/60 mg ali placeba. Duloksetin ni pokazal učinkovitosti pri zmanjševanju bolečine, izmerjene z merilom primarnega izida, tj. z opazovanim dogodkom povprečne ocene bolečine po vprašalniku BPI: povprečna sprememba po metodi najmanjših kvadratov (LS) od izhodišča povprečne ocene bolečine po vprašalniku BPI po 13 tednih je bila -0,97 v skupini, ki je prejela placebo, in -1,62 v skupini, ki je prejela duloksetin 30/60 mg ($p = 0,052$). Rezultati varnosti iz te študije so bili skladni z znanim varnostnim profilom duloksetina.

Evropska agencija za zdravila je začasno odložila obvezo za predložitev rezultatov študij z zdravilom Nodetrip za vse skupine pediatrične populacije pri zdravljenju velike depresivne motnje, bolečine diabetične nevropatije in generalizirane anksiozne motnje. Za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Duloksetin dajemo kot enojni enantiomer. Duloksetin obsežno presnavljajo oksidativni encimi (CYP1A2 in polimorfni CYP2D6), temu sledi konjugacija. Farmakokinetika duloksetina kaže veliko variabilnost med osebki (na splošno 50-60 %), deloma zaradi spola, starosti, kajenja in stanja presnavljanja s CYP2D6.

Absorpcija: Duloksetin se po peroralnem jemanju dobro absorbira s pojavom C_{max} 6 ur po odmerjanju. Absolutna peroralna biološka uporabnost duloksetina dosega vrednosti od 32 do 80 % (povprečje 50 %). Hrana podaljša čas, potreben za doseganje najvišje koncentracije, s 6 na 10 ur in mejno zmanjša obseg absorpcije (približno 11 %). Te spremembe nimajo kakega kliničnega pomena.

Porazdelitev: Duloksetin se veže na človeške plazemske beljakovine v približno 96 %. Veže se tako na albumin kot tudi na alfa-1 kisli glikoprotein. Okvarjeno delovanje ledvic ali jeter na vezavo na beljakovine ne vpliva.

Presnova: Duloksetin se obsežno presnavlja, presnovki se izločajo predvsem v urinu. Oba citokroma, P450-2D6 in 1A2, katalizirata tvorbo dveh poglavitnih presnovkov glukuronidnega konjugata 4-hidroksi duloksetina in sulfatnega konjugata 5-hidroksi 6-metoksi duloksetina. Na podlagi preskušanj *in vitro* veljajo presnovki duloksetina v krvnem obtoku za farmakološko neaktivne. Farmakokinetike duloksetina pri bolnikih z omejeno presnovo s CYP2D6 niso posebej preiskovali. Nezdostni podatki kažejo, da so pri teh bolnikih plazemske koncentracije duloksetina višje.

Izločanje: Razpolovni čas izločanja duloksetina je od 8 do 17 ur (povprečno 12 ur). Po intravenskem odmerku plazemski očistek duloksetina dosega vrednosti od 22 l/h do 46 l/h (povprečno 36 l/h). Po peroralnem odmerku je očitni plazemski očistek duloksetina od 33 do 261 l/h (povprečno 101 l/h).

Posebne skupine bolnikov

Spol: med moškimi in ženskami so ugotovili farmakokinetične razlike (očitni plazemski očistek je pri ženskah približno 50 % nižji). Upošteva se prekrivanje razpona vrednosti očistka, farmakokinetične razlike zaradi spola ne upravičujejo priporočila za uporabo nižjega odmerka pri ženskah.

Starost: ugotavljali so farmakokinetične razlike med mlajšimi in starejšimi ženskami (≥ 65 let) (pri starejših se AUC poveča za približno 25 %, razpolovni čas pa je daljši za približno 25 %), vendar obseg teh sprememb ni tolikšen, da bi upravičil prilagajanje odmerka. V splošnem priporočamo previdnost pri zdravljenju starejših (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

Okvarjeno delovanje ledvic: bolniki s končno odpovedjo ledvic v programu dialize so imeli 2-krat višje vrednosti C_{max} in AUC duloksetina v primerjavi z zdravimi osebami. Farmakokinetičnih podatkov o duloksetinu je pri bolnikih z blago ali zmerno okvarjenim delovanjem ledvic malo.

Okvarjeno delovanje jeter: zmerno okvarjeno delovanje jeter (razred Child Pugh B) je vplivalo na farmakokinetiko duloksetina. V primerjavi z zdravimi osebami je bil pri bolnikih z zmerno okvarjenim delovanjem jeter očitni plazemski očistek duloksetina 79 % nižji, očitni končni razpolovni čas je bil 2,3-krat daljši in AUC 3,7-krat večja. Farmakokinetike duloksetina in njegovih presnovkov pri bolnikih z blago ali hudo okvarjenim delovanjem jeter niso preučevali.

Doječe matere: Odlaganje duloksetina so preučevali pri 6 doječih ženskah v obdobju najmanj 12 tednov po porodu. Duloksetin je prisoten v materinem mleku, v koncentraciji stanja dinamičnega ravnovesja mleka vrednosti približno ene četrte koncentracije v plazmi. Količina duloksetina v

materinem mleku je ob odmerku 40 mg dvakrat na dan približno 7 µg/dan. Dojenje ni vplivalo na farmakokinetiko duloksetina.

Pediatrična populacija: Farmakokinetika duloksetina po peroralnem jemanju 20 do 120 mg enkrat dnevno je bila pri pediatričnih bolnikih z veliko depresivno motnjo, starih od 7 do 17 let, določena z uporabo analize populacijskega modeliranja na osnovi podatkov iz treh študij. Z modelom predvidene plazmske koncentracije duloksetina v stanju ravnotežja so bile večinoma znotraj obsega koncentracij, izmerjenih pri odraslih.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Duloksetin v standardnih testih ni bil genotoksičen in pri podganah ni bil kancerogen. V študiji kancerogenosti pri podganah so opazili večjedrne celice v jetrih, brez drugih histopatoloških sprememb. Vzročni mehanizem in klinični pomen nista znana. Mišje samice, ki so duloksetin prejemale 2 leti, so imele povišano incidenco hepatocelularnih adenomov in karcinomov samo pri visokem odmerku (144 mg/kg/dan), vendar za te velja, da se pojavijo sekundarno zaradi indukcije jetrnih mikrosomskih encimov. Pomen teh podatkov pri miših za ljudi ni znan. Podganje samice, ki so prejemale duloksetin (45 mg/kg/dan) pred in med parjenjem ter zgodnjo brejostjo, so kazale zmanjšano porabo hrane in zmanjšanje telesne mase pri materah, motnje estrus ciklusa, zmanjšano število živorojenih in slabše preživetje potomcev ter zastoj rasti potomcev pri sistemskih izpostavljenostih, ocenjenih kot največ maksimalna klinična izpostavljenost (AUC). V študiji toksičnosti za zarodek pri kuncih so opazili večjo incidenco srčnožilnih in skeletnih malformacij pri ravneh sistemske izpostavljenosti, nižjih od največje klinične izpostavljenosti (AUC). V drugi študiji, kjer so preskušali višji odmerek druge soli duloksetina, niso opazili malformacij. V študijah pre- in postnatalne toksičnosti pri podganah je duloksetin povzročil neželene vedenjske učinke pri mladičih ob ravneh sistemskih izpostavljenosti, nižjih od največje klinične izpostavljenosti (AUC).

Študije na mladih podganah kažejo na prehodne učinke na nevrološki vedenjski vzorec ter na znatno zmanjšanje telesne mase in uživanje hrane, indukcijo jetrnih encimov in hepatocelularno vakuolacijo pri 45 mg/kg/dan. Splošni toksikološki profil duloksetina je bil pri mladih podganah podoben kot pri odraslih podganah. Meja, pri kateri ni bilo neželenih učinkov, je bila 20 mg/kg/dan.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Vsebina kapsule

hipromeloza
hipromeloza acetat sukcinat
saharoza
sladkorne kroglice
smukec
titanov dioksid (E171)
triethylcitrat

Ovojnica kapsule

Nodetrip 30 mg

želatina
natrijev lavrilsulfat
titanov dioksid (E171)
indigotin (E132)
užitno zeleno črnilo

Užitno zeleno črnilo vsebuje:

črni železov oksid - sintetični (E172)
rumeni železov oksid - sintetični (E172)
propilenglikol
šelak

Nodetrip 60 mg

želatina
natrijev lavrilsulfat
titanov dioksid (E171)
indigotin (E132)
rumeni železov oksid (E172)
užitno belo črnilo

Užitno belo črnilo vsebuje:

titanov dioksid (E171)
propilenglikol
šelak
povidon

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago. Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Pretisni omot iz polivinilklorida (PVC), polietilena (PE) in poliklorotrifluoroetilena (PCTFE), zaprt z aluminijasto folijo.

Nodetrip 30 mg

Zdravilo Nodetrip 30 mg je na voljo v pakiranju po 7 in 28 trdnih gastrorezistentnih kapsul.

Nodetrip 60 mg

Zdravilo Nodetrip 60 mg je na voljo v pakiranju po 28, 56, 84 in 98 trdnih gastrorezistentnih kapsul in v večjem pakiranju po 100 (5 pakiranj po 20) in 500 (25 pakiranj po 20) trdnih gastrorezistentnih kapsul.

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

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. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

Datum pridobitve dovoljenja za promet: 17. december 2004
Datum podaljšanja dovoljenja za promet: 24. junij 2009

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila (European Medicines Agency; EMA): <http://www.ema.europa.eu>.

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJE**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJE

Ime in naslov proizvajalca (proizvajalcev), odgovornega (odgovornih) za sproščanje serije

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

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

• **Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve redno posodobljenega poročila o varnosti zdravila za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov Unije (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

• **Načrt za obvladovanje tveganja (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ŠKATLE ZA 30 MG TRDE GASTROREZISTENTNE KAPSULE

1. IME ZDRAVILA

Nodetrip 30 mg trde gastrorezistentne kapsule
duloksetin

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena kapsula vsebuje 30 mg duloksetina v obliki duloksetinijevega klorida.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje saharozo.
Za nadaljnje informacije glejte navodilo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

28 trdih gastrorezistentnih kapsul
7 trdih gastrorezistentnih kapsul

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Za peroralno uporabo.
Pred uporabo preberite priloženo navodilo.

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago. Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA(DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/04/297/001 (28 trdih gastrorezistentnih kapsul)
EU/1/04/297/006 (7 trdih gastrorezistentnih kapsul)

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Nodetrip 30 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC:
SN:
NN:

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI
DVOJNEM TRAKU**
30 mg trde gastrorezistentne kapsule

1. IME ZDRAVILA

Nodetrip 30 mg trde gastrorezistentne kapsule
duloksetin

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Esteve

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ŠKATLE ZA 60 MG TRDE GASTROREZISTENTNE KAPSULE

1. IME ZDRAVILA

Nodetrip 60 mg trde gastrorezistentne kapsule
duloksetin

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena kapsula vsebuje 60 mg duloksetina v obliki duloksetinijevega klorida.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje saharozo.
Za nadaljnje informacije glejte navodilo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

28 trdih gastrorezistentnih kapsul
84 trdih gastrorezistentnih kapsul
98 trdih gastrorezistentnih kapsul
56 trdih gastrorezistentnih kapsul

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Za peroralno uporabo.
Pred uporabo preberite priloženo navodilo.

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago. Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA(DOVLJENJ) ZA PROMET

EU/1/04/297/002 (28 trdih gastrorezistentnih kapsul)
EU/1/04/297/003 (84 trdih gastrorezistentnih kapsul)
EU/1/04/297/004 (98 trdih gastrorezistentnih kapsul)
EU/1/04/297/005 (56 trdih gastrorezistentnih kapsul)

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Nodetrip 60 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC:
SN:
NN:

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**NOTRANJA ŠKATLA VEČJEGA PAKIRANJA ZA 60 MG TRDE GASTROREZISTENTNE KAPSULE (brez modrega okenca)****1. IME ZDRAVILA**

Nodetrip 60 mg trde gastrorezistentne kapsule
duloksetin

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena kapsula vsebuje 60 mg duloksetina v obliki duloksetinijevega klorida.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje saharozo.
Za nadaljnje informacije glejte navodilo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

20 trdih gastrorezistentnih kapsul. Sestavni del večjega pakiranja, ni za ločeno prodajo.

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Za peroralno uporabo.
Pred uporabo preberite priloženo navodilo.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago. Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA(DOVLJENJ) ZA PROMET

EU/1/04/297/007 (500 trdih gastrorezistentnih kapsul) (25 pakiranj po 20)
EU/1/04/297/008 (100 trdih gastrorezistentnih kapsul) (5 pakiranj po 20)

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Nodetrip 60 mg

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ZUNANJA ŠKATLA VEČJEGA PAKIRANJA ZA 60 MG TRDE GASTROREZISTENTNE KAPSULE (z modrim okencem)****1. IME ZDRAVILA**

Nodetrip 60 mg trde gastrorezistentne kapsule
duloksetin

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena kapsula vsebuje 60 mg duloksetina v obliki duloksetinijevega klorida.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje saharozo.
Za nadaljnje informacije glejte navodilo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

Večje pakiranje: 500 (25 pakiranj po 20) trdih gastrorezistentnih kapsul
Večje pakiranje: 100 (5 pakiranj po 20) trdih gastrorezistentnih kapsul

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Za peroralno uporabo.
Pred uporabo preberite priloženo navodilo.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago. Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH

ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA(DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/04/297/007 (500 trdih gastrorezistentnih kapsul) (25 pakiranj po 20)
EU/1/04/297/008 (100 trdih gastrorezistentnih kapsul) (5 pakiranj po 20)

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Nodetrip 60 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC:
SN:
NN:

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI

DVOJNEM TRAKU
60 mg trde gastrorezistentne kapsule

1. IME ZDRAVILA

Nodetrip 60 mg trde gastrorezistentne kapsule
duloksetin

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Esteve

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Nodetrip 30 mg trde gastrorezistentne kapsule **Nodetrip 60 mg trde gastrorezistentne kapsule** duloksetin (v obliki duloksetinijevega klorida)

Pred začetkom jemanja natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite katerikoli neželeni učinek, se posvetujte s svojim zdravnikom ali s farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katerekoli neželene učinke, ki ni omenjen v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo:

1. Kaj je zdravilo Nodetrip in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Nodetrip
3. Kako jemati zdravilo Nodetrip
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Nodetrip
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Nodetrip in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Nodetrip vsebuje učinkovino duloksetin. Zdravilo Nodetrip zviša nivo serotonina in noradrenalina v živčnem sistemu.

Zdravilo Nodetrip pri odraslih se uporablja za zdravljenje:

- depresije
- generalizirane anksiozne motnje (kroničen občutek tesnobe ali nervoznosti)
- bolečine pri diabetični nevropatiji (Pogosto opisujejo kot pekočo, zbadajočo, pikajočo, prebadajočo ali podobno stresanju elektrike. V prizadetem področju lahko pride do izgube zaznavanja, ali občutki, denimo dotik, toplota, mraz ali pritisk povzročijo bolečino.)

Pri večini bolnikov z depresijo ali anksioznostjo začne zdravilo Nodetrip delovati v dveh tednih po začetku zdravljenja, lahko pa traja 2 do 4 tedne, preden se boste počutili boljše. Posvetujte se s svojim zdravnikom, če se vaše počutje v tem času ne bo izboljšalo. Vaš zdravnik vam bo morda še naprej predpisoval zdravilo Nodetrip, tudi ko se boste že bolje počutili, da bi preprečil ponoven pojav depresije ali anksioznosti.

Pri bolnikih z bolečino diabetične nevropatije lahko pa traja več tednov, preden se vaše počutje izboljša. Posvetujte se s svojim zdravnikom, če se vaše počutje ne izboljša po dveh mesecih.

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Nodetrip

NE jemljite zdravila Nodetrip, če:

- ste alergični (preobčutljivi) na duloksetin ali katerikoli drugo sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6)
- imate obolenje jeter
- imate hudo obolenje ledvic
- jemljete ali ste v zadnjih 14 dneh jemali drugo antidepressivno zdravilo, imenovano zaviralec monoamino oksidaze (MAOI) (glejte »Druga zdravila in zdravilo Nodetrip«)

- jemljete fluvoksamin, ki se običajno uporablja za zdravljenje depresije, ciprofloksacin ali enoksacin, ki se uporablja za zdravljenje nekaterih okužb
 - jemljete druga zdravila, ki vsebujejo duloksetin (glejte »Druga zdravila in zdravilo Nodetrip«)
- Pogovorite se s svojim zdravnikom, če imate visok krvni tlak ali srčno bolezen. Vaš zdravnik vam bo povedal, če smete jemati zdravilo Nodetrip.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Spodaj so naštetih razlogi, zaradi katerih morda zdravilo Nodetrip za vas ni ustrezno. Pred jemanjem zdravila Nodetrip se posvetujte s svojim zdravnikom, če:

- jemljete druga zdravila za zdravljenje depresije (glejte »Druga zdravila in zdravilo Nodetrip«)
- jemljete šentjanževko, pripravek rastlinskega izvora (*Hypericum perforatum*)
- imate ledvično bolezen
- imeli ste epileptične napade (krče)
- ste imeli manijo
- imate bipolarno motnjo
- imate težave z očmi, denimo določene vrste glavkoma (zvišan tlak v očesu)
- ste v preteklosti imeli motnje strjevanja krvi (nagnjenost k razvoju podplutb), sploh če ste noseči (glejte »Nosečnost in dojenje«)
- imate tveganje za nizek nivo natrija (če na primer jemljete diuretike, sploh če ste starejši)
- se trenutno zdravite z drugimi zdravili, ki lahko povzročijo poškodbo jeter
- jemljete druga zdravila, ki vsebujejo duloksetin (glejte »Druga zdravila in zdravilo Nodetrip«)

Zdravilo Nodetrip lahko povzroči občutek nemira ali nezmožnosti sedenja ali stanja pri miru. Če se pri vas pojavijo taki občutki, o tem obvestite svojega zdravnika.

Zdravila, kot je zdravilo Nodetrip (t. i. SSRI/SNRI), lahko povzročijo simptome spolne disfunkcije (glejte poglavje 4). V nekaterih primerih so se simptomi nadaljevali tudi po prekinitvi zdravljenja.

Misli na samomor in poslabšanje depresije ali anksiozne motnje

Pri bolnikih z depresijo in/ali anksiozno motnjo se občasno lahko pojavijo misli na samopoškodovanje ali samomor. Po prvi uvedbi zdravljenja z antidepresivi lahko te misli postanejo še hujše, saj ta zdravila začnejo delovati šele čez nekaj časa, običajno čez dva tedna.

Pojav takšnih misli je verjetnejši, če:

- ste že kdaj razmišljali o samomoru ali samopoškodovanju
- ste mlajša odrasla oseba. Podatki iz kliničnih preskušanj kažejo, da pri mlajših odraslih osebah (mlajših od 25 let) z motnjami razpoloženja med zdravljenjem z antidepresivi obstaja večje tveganje za pojav samomorilnega vedenja

Če kadarkoli začnete razmišljati o samopoškodovanju ali samomoru, se nemudoma posvetujte s svojim zdravnikom ali poiščite pomoč v najbližji bolnišnici.

Morda bi bilo koristno, če za težave z depresijo ali anksioznostjo poveste sorodniku ali dobremu prijatelju in ga prosite, da prebere navodilo. Prosite ga lahko tudi, da naj vas opozori, če meni, da se je depresija ali anksioznost poslabšala ali ga skrbijo spremembe v vašem vedenju.

Otroci in mladostniki, mlajši od 18 let

Zdravila Nodetrip pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let, običajno ne uporabljamo. Prav tako se moramo zavedati, da imajo bolniki, mlajši od 18 let, večje tveganje za neželene učinke, denimo poskus samomora, samomorilne misli in sovražnost (zlasti nasilnost, nasprotovalno vedenje in jezo), kadar jemljejo zdravila iz te skupine. Temu navkljub lahko vaš zdravnik predpiše zdravilo Nodetrip tudi bolniku, mlajšim od 18 let, če se odloči, da je to v njihovo najboljšo korist. Če je vaš zdravnik predpisal zdravilo Nodetrip bolniku, mlajšemu od 18 let, in se želite o tem pogovoriti, se, prosimo, obrnite na svojega zdravnika. Svojega zdravnika obvestite, če se kateri od zgoraj naštetih simptomov pri bolniku, mlajšemu od 18 let, ki jemlje zdravilo Nodetrip, pojavi ali poslabša. Dolgoročni učinki zdravila Nodetrip na varnost glede rasti, dozorevanja in kognitivnega ter vedenjskega razvoja v tej starostni skupini tudi še niso bili ugotovljeni.

Druga zdravila in zdravilo Nodetrip

Obvestite svojega zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali, ali pa boste morda začeli jemati katerokoli zdravilo, tudi če ste ga dobili brez recepta.

Poglavitno sestavino zdravila Nodetrip, duloksetin, uporabljamo tudi v drugih zdravilih za zdravljenje drugih bolezni:

- bolečina diabetične nevropatije, depresije, anksioznosti in urinske inkontinence

Sočasni uporabi več kot enega od teh zdravil se moramo izogibati. Če že jemljete druga zdravila, ki vsebujejo duloksetin, se o tem pogovorite s svojim zdravnikom.

Vaš zdravnik se mora odločiti, ali lahko jemljete zdravilo Nodetrip z drugimi zdravili. **Ne začnite jemati niti ne prenehajte jemati katerihkoli zdravil, vključno s tistimi, ki ste jih kupili brez recepta, in pripravkov rastlinskega izvora, ne da bi se pred tem posvetovali s svojim zdravnikom.**

Svojemu zdravniku povejte tudi, če jemljete karkoli od naslednjega:

Zaviralci monoaminoooksidaze (MAOI): zdravila Nodetrip ne smete jemati, če jemljete ali ste v zadnjih 14 dneh vzeli drugo antidepresivno zdravilo, imenovano zaviralec monoaminoooksidaze (MAOI). Primeri MAOI vključujejo moklobemid (antidepresiv) in linezolid (antibiotik). Jemanje MAOI skupaj z mnogimi zdravili na recept, vključno z zdravilom Nodetrip, lahko povzroči resne ali celo smrtno nevarne neželene učinke. Po prenehanju jemanja MAOI morate počakati vsaj 14 dni, preden lahko vzamete zdravilo Nodetrip. Tudi po prenehanju jemanja zdravila Nodetrip morate počakati vsaj 5 dni, preden lahko vzamete MAOI.

Zdravila ki povzročajo zaspanost: taka zdravila vam je predpisal vaš zdravnik, med njimi so, denimo, benzodiazepini, močna zdravila proti bolečinam, antipsihotiki, fenobarbital in antihistaminiki.

Zdravila ki zvišajo nivo serotonina: triptani, tramadol, triptofan, SSRI (kot sta paroksetin in fluoksetin), SNRI (kot je venlafaksin), triciklični antidepresivi (kot sta klomipramin, amitriptilin), petidin, šentjanževka in MAOI (kot sta moklobemid in linezolid).. Ta zdravila povečajo tveganje za neželene učinke; če se pojavi kakršenkoli neobičajen simptom ob jemanju katerega od teh zdravil skupaj z zdravilom Nodetrip, obiščite svojega zdravnika.

Peroralni antikoagulanti ali antitrombotiki: zdravila za redčenje krvi ali preprečevanje strjevanja krvi. Ta zdravila lahko povečajo tveganje za krvavitev.

Zdravilo Nodetrip skupaj s hrano, pijačo in z alkoholom

Zdravilo Nodetrip lahko vzamete s hrano ali brez nje. Bodite posebej previdni, če med zdravljenjem z zdravilom Nodetrip pijete alkohol.

Nosečnost in dojenje

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte se z zdravnikom ali s farmacevtom, preden vzamete to zdravilo.

- Obvestite svojega zdravnika, če zanosite ali poskušate zanositi, medtem ko jemljete zdravilo Nodetrip. Zdravilo Nodetrip lahko uporabljate le po tem, ko ste se o možnih koristih in morebitnih možnih tveganjih za vašega nerojenega otroka pogovorili s svojim zdravnikom.
- Svoji medicinski sestri, babici in/ali zdravniku povejte, da jemljete zdravilo Nodetrip. Ob jemanju med nosečnostjo lahko podobna zdravila (SSRI) zvečajo tveganje za resno bolezen pri dojenčku, ki se imenuje primarna pljučna hipertenzija novorojenčka (PPHN), pri kateri dojenček hitreje diha in pomodri. Ti simptomi se običajno pojavijo v prvih 24 urah po rojstvu. Če pri svojem dojenčku opazite te simptome, takoj obvestite babico in/ali zdravnika.

- Če zdravilo Nodetrip jemljete proti koncu nosečnosti, se lahko po rojstvu pri vašem otroku pojavijo nekateri simptomi. Ti se večinoma pojavijo ob rojstvu ali v nekaj dneh po rojstvu. Simptomi lahko vključujejo ohlapnost mišic, tresenje, živčnost, probleme s hranjenjem, probleme z dihanjem in krče. Če ima vaš dojenček ob rojstvu kateregakoli od teh simptomov ali vas skrbi dojenčkovo zdravje, se obrnite na zdravnika ali babico, ki vam bosta znala svetovati.
- Če zdravilo Nodetrip jemljete proti koncu nosečnosti, obstaja povečano tveganje za čezmerno krvavitev iz nožnice kmalu po porodu, sploh če ste v preteklosti že imeli motnje strjevanja krvi. Zdravnik ali babica morata vedeti, da jemljete duloksetin, tako da vam bosta lahko svetovala.
- Razpoložljivi podatki o uporabi zdravila Nodetrip v prvih treh mesecih nosečnosti na splošno ne kažejo na povečano tveganje za prirojene okvare pri otroku. Ob jemanju zdravila Nodetrip v drugi polovici nosečnosti se lahko pojavi povečano tveganje, da bo dojenček rojen prezgodaj (6 dodatnih nedonošenčkov na vsakih 100 žensk, ki jemljejo zdravilo Nodetrip v drugi polovici nosečnosti), večinoma med 35. in 36. tednom nosečnosti.
- Obvestite svojega zdravnika, če dojite. Uporabo zdravila Nodetrip v času dojenja odsvetujemo. Posvetujte se z zdravnikom ali s farmacevtom.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Ne vozite in ne upravljajte z orodji ali stroji, dokler ne veste, kako zdravilo Nodetrip vpliva na vas.

Zdravilo Nodetrip vsebuje saharozo

Zdravilo Nodetrip vsebuje **saharozo**. Če vam je vaš zdravnik povedal, da ne prenašate nekaterih sladkorjev, se pred jemanjem tega zdravila pogovorite z njim.

Zdravilo Nodetrip vsebuje natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na kapsulo, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

3. Kako jemati zdravilo Nodetrip

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika ali farmacevta. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom.

Zdravilo Nodetrip jemljemo peroralno. Kapsulo pogoltnite celo z nekaj vode.

Za depresijo in bolečino diabetične nevropatije:

Običajen odmerek zdravila Nodetrip je 60 mg enkrat na dan, za vas ustrezen odmerek pa vam bo predpisal vaš zdravnik.

Za generalizirano anksiozno motnjo:

Običajen začetni odmerek zdravila Nodetrip je 30 mg enkrat na dan, kasneje bo večina bolnikov prejela 60 mg enkrat na dan, vendar vam bo vaš zdravnik predpisal odmerek, ki je pravi za vas. Odmerek bo morda prilagojen do 120 mg na dan, glede na vaš odziv na zdravilo Nodetrip.

Morda se boste lažje spomnili vzeti zdravilo Nodetrip, če jo boste jemali vsak dan ob isti uri.

S svojim zdravnikom se pogovorite o tem, kako dolgo boste jemali zdravilo Nodetrip. Ne prenehajte jemati zdravila Nodetrip in ne spreminjajte odmerka, ne da bi se posvetovali s svojim zdravnikom. Ustrezno zdravljenje vaše bolezni je pomembno za izboljšanje vašega počutja. Če vašega stanja ne zdravite, se morda ne bo izboljšalo in bo postalo resnejše in težje ozdravljivo.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Nodetrip, kot bi smeli

Če vzamete večjo količino zdravila Nodetrip, kot vam je predpisal vaš zdravnik, nemudoma pokličite svojega zdravnika ali farmacevta. Simptomi prevelikega odmerka vključujejo zaspanost,

komo, serotonininski sindrom (redka reakcija, ki lahko povzroči občutke velike sreče, zaspanost, okornost, nemir, občutek pijanosti, vročino, znojenje ali toge mišice), krče, bruhanje in pospešeno bitje srca.

Če ste pozabili vzeti zdravilo Nodetrip

Če pozabite vzeti odmerek, ga zaužijte, kakor hitro se spomnite. Če pa je že čas za vaš naslednji odmerek, pozabljeni odmerek izpuscite in vzemite samo enkratni odmerek kot običajno. Ne vzemite dvojnega odmerka, da bi nadomestili pozabljeni odmerek. Ne zaužijte več zdravila Nodetrip v enem dnevu, kot vam je bilo predpisano.

Če ste prenehali jemati zdravilo Nodetrip

NE prenehajte jemati svojih kapsul, če vam ni tako svetoval vaš zdravnik, tudi če se bolj počutite. Če bo vaš zdravnik menil, da zdravila Nodetrip ne potrebujete več, vam bo naročil/naročila, da pred prenehanjem zdravljenja 2 tedna postopoma znižujete svoj odmerek.

Nekateri bolniki, ki so nenadoma prenehali jemati zdravilo Nodetrip, so imeli simptome, kot so:

- omotica, utrujenost, ščemenje (občutek zbadanja z iglami) ali občutki, podobni električnemu šoku (predvsem v glavi), motnje spanja (žive sanje, nočne more, nezmožnost spanja), utrujenost, zaspanost, občutek nemira ali razburjenosti, občutek strahu, slabost ali bruhanje, tresenje, glavoboli, bolečina v mišicah, občutek razdraženosti, driska, prekomerno znojenje ali vrtoglavica

Ti simptomi običajno niso resni in v nekaj dneh izzvenijo, vendar se posvetujte s svojim zdravnikom, če imate simptome, ki vam povzročajo težave.

Če imate kakršna koli dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih. Ti učinki so običajno blagi do zmerni in pogosto v nekaj tednih izzvenijo.

Zelo pogosti neželeni učinki (se lahko pojavijo pri več kot 1 od 10 bolnikov)

- glavobol, občutek zaspanosti
- občutek slabosti (navzea), suha usta

Pogosti neželeni učinki (se lahko pojavijo pri največ 1 od 10 bolnikov)

- zmanjšanje apetita
- težave s spanjem, občutek razdraženosti, manjša želja po spolnosti, nemirnost, težave ali nezmožnost doseči orgazem, nenavadne sanje
- omotica, občutek nezbranosti, tresenje, otrplost, vključno z otrplostjo, zbadanjem ali mravljinčasto kožo
- zamgljen vid
- tinitus (zvonjenje v ušesih, kljub temu da ni zunanjega zvoka)
- občutek bitja srca v prsih
- povišan krvni tlak, zardevanje
- več zehanja
- zaprtje, driska, bolečina v trebuhu, slabost (bruhanje), zgaga ali slaba prebava, vetrovi
- povečano znojenje, (srbeč) izpuščaj
- mišična bolečina, mišični krč
- boleče uriniranje, pogosto uriniranje
- težave z erekcijo, spremembe v ejakulaciji
- padci (predvsem pri starejših), utrujenost
- izguba telesne mase

Pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let, ki so se za depresijo zdravili s tem zdravilom, so ugotovili nekaj izgube telesne mase pri začetku jemanja tega zdravila. Telesna masa se je po šestih mesecih zdravljenja izenačila z otroki in mladostniki njihove starosti in spola.

Občasni neželeni učinki (se lahko pojavijo pri največ 1 od 100 bolnikov)

- vnetje grla, ki povzroči hripav glas
- samomorilne misli, težave s spanjem, škrtanje ali drgetanje z zobmi, občutek zmedenosti, pomanjkanje motivacije
- nenadni nehoteni gibi mišic ali mišično trzanje, občutek nemira ali nezmožnosti sedenja ali stanja pri miru, živčnost, težave s koncentracijo, spremenjeno okušanje stvari, težave z nadziranjem gibov, npr. slaba koordinacija ali nehoteni gibi mišic, sindrom nemirnih nog, slaba kvaliteta spanja
- večje zenice (temni osrednji del očesa), motnja vida
- omotica ali vrtoglavica (vertiga), ušesna bolečina
- hitro in/ali nepravilno bitje srca
- omedlevica, omotica, občutek omotičnosti ali omedlevice ob prehitrem vstajanju, občutek mraza v prstih in/ali prstih na nogah
- napeto grlo, krvavitve iz nosu
- bruhanje krvi ali črno blato, gastroenteritis, riganje, težave pri požiranju
- vnetje jeter, ki lahko povzroči bolečine v trebuhu in rumeno obarvanje kože ali beločnice
- nočno potenje, koprivnica, hladen znoj, občutljivost na sončno svetlobo, povečano nagnjenje k modricam
- mišična napetost, mišično trzanje
- težave ali nezmožnost odvajanja urina, težave z začetkom uriniranja, potreba po nočnem odvajanju urina, bolj pogosto odvajanje urina, slabši curek urina
- neobičajna vaginalna krvavitev, neobičajna menstruacija, vključno z močno, bolečo, neredno ali podaljšano menstruacijo, neobičajna blaga ali spuščena menstruacija, bolečina v modih in mošnji
- bolečina v prsnem košu, občutek mraza, žeja, drgetanje, občutek vročine, nenormalen način hoje
- zvečanje telesne mase
- Nodetrip lahko povzroči tudi neželene učinke, ki se jih morda ne zavedate, kot povišanje jetrnih encimov ali krvnega nivoja kalija, kreatinske fosfokinaze, sladkorja ali holesterola.

Redki neželeni učinki (se lahko pojavijo pri največ 1 od 1.000 bolnikov)

- resne alergične reakcije, ki povzročajo težave pri dihanju ali omotico z oteklim jezikom ali ustnicami, alergične reakcije
- zmanjšana aktivnost žleze ščitnice, kar lahko povzroči utrujenost ali zvečanje telesne mase
- dehidracija, nizka raven natrija v krvi (predvsem pri starejših; simptomi so lahko občutek vrtoglavice, oslabelosti, zmedenosti, zaspanosti ali močne utrujenosti, slabost; resnejši simptomi so lahko omedlevica, epileptični napad ali padci), sindrom nezadostnega izločanja anti-diuretičnega hormona (SIADH - syndrome of inadequate secretion of anti-diuretic hormone)
- samomorilno vedenje, manija (prevelika aktivnost, bežeče misli in zmanjšana potreba po spanju), halucinacije, agresivnost in jeza
- "serotoninski sindrom" (redka reakcija, ki lahko povzroči občutke velike sreče, zaspanost, okornost, nemir, občutek pijanosti, vročino, znojenje ali toge mišice), epileptični napadi
- zvišan tlak v očesu (glavkom)
- kašelj, piskanje v pljučih in zadihanost, ki jih lahko spremlja visoka telesna temperatura
- vnetje ust, svetlo rdeča kri v blatu, slab zadah, vnetje debelega črevesa (ki povzroča drisko)
- odpoved jeter, rumeno obarvanje kože ali beločnice (zlatenica)
- Stevens-Johnsonov sindrom (resna bolezen z mehurji na koži, ustih, očeh in genitalijah), resne alergične reakcije, ki povzročijo otekanje obraza ali grla (angioedem)
- krčenje čeljustne mišice
- nenormalen vonj urina
- menopavzalni simptomi, nenormalno nastajanje mleka v dojkah pri moških in ženskah
- prekomerna krvavitev iz nožnice kmalu po porodu (poprodna krvavitev)

Zelo redki neželeni učinki (se lahko pojavijo pri največ 1 od 10.000 bolnikov)
vnetje krvnih žil v koži (kožni vaskulitis)

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerikoli neželeni učinek, se posvetujte s svojim zdravnikom ali s farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katerekoli neželene učinke, ki niso omenjeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V.

S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Nodetrip

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago. Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne potrebujete več, se posvetujte s farmacevtom. Takšni ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Nodetrip

Učinkovina je duloksetin.

Ena kapsula vsebuje 30 ali 60 mg duloksetina (v obliki klorida).

Ostale sestavine zdravila so:

Vsebina kapsule: hipromeloza, hipromeloza acetat sukcinat, saharoza, sladkorne kroglice, smukec, titanov dioksid (E171), trietilcitrát.

(Za nadaljnje informacije o saharozi glejte konec poglavja 2.)

Ovojnica kapsule: želatina, natrijev lavrilsulfat, titanov dioksid (E171), indigotin (E132), rumeni železov oksid (E172) (samo 60 mg) in užitno zeleno črnilo (30 mg) ali užitno belo črnilo (60 mg).

Užitno zeleno črnilo: sintetični črni železov oksid (E172), sintetični rumeni železov oksid (E172), propilenglikol, šelak.

Užitno belo črnilo: titanov dioksid (E171), propilenglikol, šelak, povidon.

Izgled zdravila Nodetrip in vsebina pakiranja

Zdravilo Nodetrip je trda gastrorezistentna kapsula. Vsaka kapsula zdravila Nodetrip vsebuje pelete duloksetinijevega klorida z oblogo za zaščito pred želodčno kislino.

Zdravilo Nodetrip je na voljo v dveh jakostih: 30 mg in 60 mg.

30 mg kapsule so modre in bele z napisom '30 mg' in oznako '9543'.

60 mg kapsule so modre in zelene z napisom '60 mg' in oznako '9542'.

Zdravilo Nodetrip 30 mg je na voljo v pakiranju po 7 in 28 kapsul.

Zdravilo Nodetrip 60 mg je na voljo v pakiranjih po 28, 56, 84, 98, 100 in 500 kapsul.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom in proizvajalec:

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom: Esteve Pharmaceuticals, S.A. Passeig de la Zona Franca, 109, 08038 Barcelona, Španija.

Proizvajalec: Lilly S.A., Avda. de la Industria, 30, 28108 Alcobendas, Madrid, Španija.

Navodilo je bilo pregledano

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila

<http://www.ema.europa.eu>.

Zdravilo nima več dovoljenja za promet