

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Duloxetine Lilly 30 mg gastroresistentsed kõvakapslid
Duloxetine Lilly 60 mg gastroresistentsed kõvakapslid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Duloxetine Lilly 30 mg

Iga kapsel sisaldab 30 mg duloksetiini (vesinikkloriidina).

Teadaolevat toimet omavad abiained:

Iga kapsel võib sisaldada kuni 56 mg sahharoosi.

Duloxetine Lilly 60 mg

Iga kapsel sisaldab 60 mg duloksetiini (vesinikkloriidina).

Teadaolevat toimet omavad abiained:

Iga kapsel võib sisaldada kuni 111 mg sahharoosi.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Gastroresistentne kõvakapsel.

Duloxetine Lilly 30 mg

Läbipaistmatu valge kapslikeha kirjaga “30 mg” ja läbipaistmatu sinine kapslikaas kirjaga “9543”.

Duloxetine Lilly 60 mg

Läbipaistmatu valge kapslikeha kirjaga “60 mg” ja läbipaistmatu sinine kapslikaas kirjaga “9542”.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Depressiooni ravi.

Diabeetilise perifeerse neuropaatilise valu ravi.

Generaliseerunud ärevushäire ravi.

Duloxetine Lilly on näidustatud täiskasvanutele.

Lisainformatsiooni saamiseks vt lõik 5.1.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Depressioon

Algannus ja soovitatav säilitusannus on 60 mg üks kord ööpäevas, koos toiduga või ilma. Kliinilistes uuringutes on ohutuse seisukohalt hinnatud annuseid, mis on suuremad kui 60 mg üks kord ööpäevas ning maksimaalsed uuritud annused olid 120 mg ööpäevas. Siiski pole saadud mingeid kliinilisi tõendeid selle kohta, et esialgsele soovitatavale annusele mitteallunud patsientidele võiks toimida annuse suurendamine.

Tavaliselt tekib ravivastus 2...4 ravinädala järel.

Pärast antidepressiivse toime saavutamist soovitatakse retsidiivi profülaktikaks jätkata ravi mitme kuu jooksul. Duloksetiini allunud patsientidel, kellel on anamneesis korduvaid depressiooni episoodi, võib kaaluda edasist pikaajalist ravi annusega 60...120 mg ööpäevas.

Generaliseerunud ärevushäire

Soovitav algannus generaliseerunud ärevushäirega patsientidele on 30 mg üks kord ööpäevas olenemata söögiaegadest. Ebapiisava ravivastusega patsientidel tuleb annust suurendada kuni 60 mg-ni ööpäevas, mis on tavapärane säilitusannus enamikele patsientidele.

Kaasuva depressiooniga patsientidel tuleb kasutada algannusena ja säilitusannusena 60 mg üks kord ööpäevas (palun vt eespool toodud annustamise soovitusi).

Kliinilistes uuringutes on annused kuni 120 mg ööpäevas osutunud efektiivseteks ning neid on hinnatud ohutuse seisukohalt. Patsientidel, kellel esineb ebapiisav ravivastus annusele 60 mg, tuleb kaaluda annuse suurendamist kuni 90 mg või 120 mg-ni. Annuse suurendamine peab põhinema kliinilisel ravivastusel ja taluvusel.

Pärast ravivastuse saavutamist soovitatakse retsidiivi vältimiseks ravi mitme kuu jooksul jätkata.

Diabeetiline perifeerne neuropaatiline valu

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

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

Terapeutilist kasu peab regulaarselt hindama (vähemalt iga kolme kuu järel, vt lõik 5.1).

Eripopulatsioonid

Eakad

Ainult vanuse põhjal ei ole annuse kohandamine vajalik. Siiski – nagu kõigi ravimite kasutamisel – peab eakate ravimine toimuma ettevaatusega, eriti 120 mg Duloxetine Lilly puhul ööpäevas depressiooni või generaliseerunud ärevushäire ravis, mille kohta on kliinilised andmed piiratud (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

Maksakahjustus

Duloxetine Lilly't ei tohi kasutada patsiendid, kes põevad maksakahjustust põhjustavat maksahaigust (vt lõigud 4.3 ja 5.2).

Neerukahjustus

Kerge või mõõduka neerufunktsiooni häirega patsientidel (kreatiniini kliirens 30...80 ml/min) ei ole vaja annust kohandada. Raske neerukahjustusega patsientidel ei tohi (kreatiniini kliirens <30 ml/min) Duloxetine Lilly't kasutada, vt lõik 4.3.

Lapsed

Duloksetiini ei tohi kasutada depressiooni raviks lastel ja alla 18-aastastel noorukitel, kuna puuduvad piisavad andmed ohutuse ja efektiivsuse kohta. (vt lõigud 4.4, 4.8 ja 5.1).

Duloksetiini efektiivsust ja ohutust generaliseerunud ärevushäire ravis 7...17-aastaste lastel ei ole uuritud. Praegu saadaolevaid andmeid on kirjeldatud lõikudes 4.8, 5.1 ja 5.2.

Duloksetiini efektiivsust ja ohutust diabeetilise perifeerse neuropaatilise valu ega generaliseerunud ärevushäire ravis ei ole uuritud. Andmed puuduvad.

Ravi lõpetamine

Ravi järsku ärajätmist tuleb vältida. Ravi lõpetamisel Duloxetine Lilly'ga tuleb annust järk-järgult vähendada ühe- kuni kahe nädalase perioodi jooksul, et vähendada ärajätunähtude riski (vt lõigud 4.4 ja 4.8). Kui annuse vähendamise ajal või pärast ravi lõppu ilmnevad talumatuse sümptomid, võib kaaluda ravi taas alustamist eelnevalt määratud annuses. Hiljem võib arst jätkata annuse vähendamist, kuid see peab toimuma aeglasemas tempos.

Manustamisviis

Suukaudne.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetega suhtes.

Duloxetine Lilly samaaegne kasutamine mitteselektiivsete, pöördumatu toimega monoamiini oksüdaasi inhibiitoritega (MAOI-d) on vastunäidustatud (vt lõik 4.5).

Maksakahjustust põhjustav maksahaigus (vt lõik 5.2).

Duloxetine Lilly't ei tohi kasutada kombinatsioonis fluvoksamiini, tsiprofloksatsiini ega enoksatsiini (st tugevate CYP1A2 inhibiitoritega), sest see kombinatsioon põhjustab duloksetiini kõrgemat kontsentratsiooni plasmas (vt lõik 4.5).

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

Ravi alustamine Duloxetine Lilly'ga on vastunäidustatud ravile allumatu hüpertensiooniga patsientidele, sest sellega võib kaasneda potentsiaalse hüpertensiivse kriisi oht (vt lõigud 4.4 ja 4.8).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Mania ja krambihood

Duloxetine Lilly't tuleb kasutada ettevaatusega patsientidel, kellel on anamneesis mania või bipolaarse meeleoluhäire diagnoos ja/või krambihoo.

Müdüriaas

Seoses duloksetiini kasutamisega on täheldatud müdüriaasi, mistõttu tuleb olla ettevaatlik Duloxetine Lilly ordineerimisel kõrge vererõhu või ägeda suletudnurga glaukoomi ohuga patsientidele.

Vererõhk ja südame löögisagedus

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

Neerukahjustus

Raske neerukahjustusega hemodialüüsravi saavatel patsientidel (kreatiniini kliirens <30 ml/min) on duloksetiini plasmakontsentratsioon tõusnud. Raske neerukahjustusega patsientide kohta vt lõik 4.3. Kerge või mõõduka neerukahjustusega patsientide kohta vt informatsiooni lõigust 4.2.

Serotoniinisündroom / maliigne neuroleptiline sündroom

Sarnaselt teiste serotoninergiliste ainetega võib ka duloksetiin-ravi ajal tekkida potentsiaalselt eluohtlik seisund, serotoniinisündroom või maliigne neuroleptiline sündroom (MNS), eriti kaasuva ravi korral teiste serotoninergiliste ainetega (sh SSRId, SNRIId, tritsüklilised antidepressandid või triptaanid), serotoniini metabolismi mõjutavate ainetega, nt MAOIId, või antipsühhootikumide või teiste dopamiinantagonistidega, mis võivad mõjutada serotoninergilist neurotransmitterite süsteemi (vt lõigud 4.3 ja 4.5).

Serotoniinisündroomi sümptomiteks võivad olla vaimse seisundi muutused (nt agiteeritus, hallutsinatsioonid, kooma), autonoomne ebastabiilsus (nt tahhükardia, labiilne vererõhk, hüpertermia), neuromuskulaarsed kõrvalekalded (nt hüperrefleksia, koordinatsioonihäired) ja/või seedetraktinähud (nt iiveldus, oksendamine, diarröa). Serotoniinisündroom kõige raskemal kujul võib sarnaneda MNS-iga, hõlmates hüpertermiat, lihasjäikust, kreatiinkinaasi aktiivsuse suurenemist seerumis, autonoomset ebastabiilsust koos elutähtsate näitajate võimaliku kiire kõikumisega ja vaimse seisundi muutusi.

Kui samaaegne ravi duloksetiini ja teiste serotoninergiliste/neuroleptiliste ainetega, mis võivad mõjutada serotoninergilisi ja/või dopaminergilisi neurotransmitterite süsteeme, on kliiniliselt põhjendatud, on soovitatav patsienti eriti ravi algul ja annuse suurendamisel hoolikalt jälgida.

Naistepunaürt

Duloxetine Lilly ja naistepuna ürtil (*Hypericum perforatum*) sisaldavate taimsete preparaatide samaaegsel kasutamisel võib kõrvaltoimeid esineda sagedamini.

Suitsiid

Depressiooni episoodid ja generaliseerunud ärevushäire: Depressiooniga kaasub suitsidaalsete mõtete tekke, enesekahjustamise ja suitsiidi (suitsidaalse käitumise) suurenenud risk. See risk püsib kuni märkimisväärse remissioonini. Kuna ravi esimeste nädalate jooksul või hiljemgi ei pruugi paranemist ilmnedagi, tuleb patsienti hoolikalt jälgida, kuni tekivad paranemise ilmingud. Lähtudes üldlevinud kliinilistest kogemustest võib varases paranemise staadiumis suitsiidi risk suurenedagi.

Ka teiste psühhiaatriliste seisundite puhul, mille raviks Duloxetine Lilly't kasutatakse, võib kaasneda suitsidaalsete episoodide riski suurenemine. Lisaks võivad need seisundid esineda samaaegselt depressiooniga. Seega tuleb muude psühhiaatriliste seisunditega patsientide ravi puhul järgida samasuguseid ettevaatusabinõusid nagu depressiooniga patsiente ravides.

Patsiendid, kellel esineb anamneesis suitsidaalseid olukordi või kes avaldavad enne ravi algust märkimisväärselt suitsiidimõtteid, on teatavasti enim ohustatud suitsiidimõtteist või suitsidaalsest käitumisest, mistõttu neid tuleb ravi ajal hoolikalt jälgida. Psühhiaatriliste häirete ravis antidepressantide kasutamise platseebokontrolliga kliiniliste uuringute metaanalüüs näitas, et alla 25-aastastel patsientidel esines suurem suitsidaalse käitumise risk antidepressantide kasutamisel võrreldes platseeboga.

Üksikjuhtudel on duloksetiinravi ajal või vahetult pärast ravi lõppu täheldatud suitsiidimõtteid ja suitsidaalset käitumist (vt lõik 4.8).

Patsientide ja eriti riskipatsientide raviga peab kaasnema tähelepanelik jälgimine, eriti ravi alguses ning annuse muutmiste järel. Patsiendid (ning patsiendi lähedased) peavad olema teadlikud sellest, et on vajalik jälgida igasugust kliinilist halvenemist, suitsidaalse käitumise või mõtete tekkimist ja ebaharilikke muutusi käitumises ning selliste sümptomite tekkel otsima viivitamatult meditsiinilist abi.

Diabeetiline perifeerne neuropaatiline valu: Nagu ka teiste samalaadse farmakoloogilise toimega ravimite (antidepressantide) puhul, on üksikjuhtudel duloksetiinravi ajal või vahetult pärast ravi lõppu teatatud suitsiidimõtete ja suitsidaalse käitumise üksikjuhtudest. Depressiooni korral esineva suitsidaalsuse riskifaktorite kohta vt eespoolt. Patsientidele tuleb öelda, et nad teavitaksid koheselt arsti oma mis tahes murettekitavatest mõtetest või tunnetest.

Kasutamine lastel ja alla 18-aastastel noorukitel

Duloxetine Lilly't ei tohi raviks kasutada lastel ja alla 18 aasta vanustel noorukitel. Kliinilistes uuringutes täheldati antidepressantidega ravitud laste ja noorukite seas rohkem suitsidaalset käitumist (enesetapukatsed ja suitsidaalsed mõtted) ja vaenulikkust (peamiselt agressiivsus, vastanduv käitumine ja viha) kui platseeborühmas. Kui kliinilise vajaduse järgi tehakse siiski otsus ravida, peab patsienti suitsidaalsete sümptomite suhtes hoolikalt jälgima (vt lõik 5.1). Lisaks ei ole veel esitatud pikaajalisi ohutusandmeid mõjust laste ja noorukite kasvule, sugulisele küpsemisele ning kognitiivsele ja käitumuslikule arengule (vt lõik 4.8).

Veritsus

Selektiivsete serotoniini tagasihaarde inhibiitoritega (SSRI-d) ja serotoniini/noradrenaliini tagasihaarde inhibiitoritega (SNRI-da), sh duloksetiin, on esinenud veritsushäireid, nt ekhümoose, purpuri ja gastrointestinaalset veritsust. Duloksetiin võib suurendada sünnitusjärgse verejooksu riski (vt lõik 4.6). Antikoagulante ja/või trombotsüütide funktsiooni mõjutavaid ravimeid (nt MSPVA-d või atsetüülsalitsüülhape (ASA)) kasutavate ja veritsustele kalduvate patsientide puhul soovitatakse olla eriti tähelepanelik.

Hüponatreemia

Duloxetine Lilly manustamisel on teatatud hüponatreemia tekkimisest, sh juhud, kus seerumi naatriumisisaldus on langenud alla 110 mmol/l. Hüponatreemia võib olla põhjustatud antidiureetilise hormooni liignõristuse sündroomist (SIADH). Enamik juhtumitest on esinenud eakatel patsientidel, eriti kui hiljutises anamneesis on olnud või kaasuvad predisponerivad faktorid vedelike tasakaaluhäireteks. Eriti ettevaatlik peab olema suurenenud hüponatreemia riskiga patsientide puhul, näiteks eakad, tsirroosiga või dehüdreeritud patsiendid või diureetikumidega ravitavad patsiendid.

Ravi lõpetamine

Sageli võib pärast ravi lõpetamist esineda ärajätunähtused, eriti ravi järsul lõpetamisel (vt lõik 4.8). Ravi järsul lõpetamisel täheldati kliinilistes uuringutes kõrvaltoimeid ligikaudu 45 % Duloxetine Lilly'ga ravitud ja 23 % platseebot saanud patsientidest. SSRI-dega ja SNRI-dega ilmnenud ärajätunähtude esinemise risk võib olla põhjustatud mitmetest faktoritest, sealhulgas ravi kestusest ja annuse suuruselt ning annuse vähendamise tempest. Kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimed on toodud lõigus 4.8. Üldiselt on need kõrvaltoimed kerged kuni mõõdukad, kuid siiski mõnedel patsientidel võivad need kujuneda raskeks. Need kõrvaltoimed ilmnevad tavaliselt pärast ravi lõpetamist paaril esimesel päeval, kuid väga harva on teatatud sellistest sümptomitest patsientidel, kes on tahtmatult annuse vahele jätnud. Üldiselt on need sümptomid ise mööduvad ning tavaliselt taanduvad kahe nädala jooksul, kuigi mõnedel inimestel võivad kesta kauem (2...3 kuud või rohkem). Seetõttu soovitatakse ravi lõpetamisel duloksetiini annust järk-järgult vähendada mitte vähem kui kahe nädala jooksul, vastavalt patsiendi vajadustele (vt lõik 4.2).

Eakad

Duloxetine Lilly 120 mg ööpäevas kasutamise kohta depressiooni ja generaliseerunud ärevushäirega eakatel patsientidel on kliinilised andmed piiratud. Seetõttu peab olema ettevaatlik eakate ravimisel maksimaalse annusega (vt lõigud 4.2 ja 5.2).

Akatiisia/psühhomotoorne rahutus

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

Ravimid, mis sisaldavad duloksetiini

Duloksetiini turustatakse erinevate nimetuste ja näidustustega (nii diabeetilise neuropaatilise valu, depressiooni, generaliseerunud ärevushäire raviks ja stress-kusepidamatuse puhul). Nende ravimite samaaegset kasutamist tuleb vältida.

Hepatiit/suurenenud maksaensüümide aktiivsus

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

Seksuaalfunktsiooni häired

Selektiivsed serotoniini tagasihaarde inhibiitorid (SSRI) / serotoniini-noradrenaliini tagasihaarde inhibiitorid (SNRI) võivad põhjustada seksuaalfunktsiooni häirete sümptomeid (vt lõik 4.8). Teatatud on pikaajalise seksuaalfunktsiooni häire juhtudest, mille korral sümptomid on vaatamata SSRI/SNRI-de kasutamise lõpetamisele püsivad.

Sahharoos

Duloxetine Lilly gastroresistentsed kõvakapslid sisaldavad sahharoosi. Patsiendid, kellel on harvaesinev pärilik fruktoositalumatus, glükoosi-galaktoosi imendumishäire või sahharoosi-isomaltasi puudulikkus, ei tohi seda ravimit kasutada.

Naatrium

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi kapslis, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Monoamiini oksüdaasi inhibiitorid (MAOI-d): Duloksetiini ei tohi kasutada kombinatsioonis mitteselektiivsete pöördumatu toimega monoamiini oksüdaasi inhibiitoritega (MAOI-dega) ning vähemalt 14 päeva pärast MAOI ravi lõppu, kuna esineb serotoniinisündroomi oht. Vastavalt duloksetiini poolväärtusajale ei tohi MAOI ravi alustada varem kui vähemalt 5 päeva pärast Duloxetine Lilly-ravi lõppu (vt lõik 4.3).

Duloxetine Lilly't ei soovitata kasutada koos selektiivsete pöörduva toimega MAOI-dega, nt moklobemiidiga (vt lõik 4.4). Antibiootikum linesoliid on pöörduva toimega mitte-selektiivne MAOI ning seda ei tohi kasutada patsientidel, keda ravitakse Duloxetine Lilly'ga (vt lõik 4.4).

CYP1A2 inhibiitorid: kuna CYP1A2 osaleb duloksetiini metabolismis, siis duloksetiini kasutamine kombinatsioonis tugevate CYP1A2 inhibiitoritega põhjustab tõenäoliselt duloksetiini plasmakontsentratsiooni tõusu. Tugev CYP1A2 inhibiitor fluvoksamiin (100 mg üks kord ööpäevas) vähendas duloksetiini plasma kliirensit ligikaudu 77 % võrra ja suurendas AUC_{0-t} 6-kordselt. Seetõttu ei tohi Duloxetine Lilly't manustada koos tugevate CYP1A2 inhibiitoritega nagu fluvoksamiin (vt lõik 4.3).

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

Serotoninergilised ained: Harvadel juhtudel on samaaegselt SSRI-sid/SNRI-sid ja serotoninergilisi aineid kasutavatel patsientidel täheldatud serotoniinisündroomi. Duloxetine Lilly manustamisel koos serotoninergiliste ainete, nt SSRI-dega, SNRI-dega, tritsükliliste antidepressantide, nt klomipramiini või amitriptüliiniga, MAOI-dega, nt moklobemiid või linesoliid, naistepuna ürdiga (*Hypericum perforatum*) või triptaanidega, tramadooli, petidiini ja trüptofaaniga soovitatakse olla eriti tähelepanelik (vt lõik 4.4).

Duloksetiini mõju teistele ravimitele

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

CYP2D6 abil metaboliseeruvad ravimid: Duloksetiin on mõõdukas CYP2D6 inhibiitor. Kui duloksetiini manustati 60 mg kaks korda ööpäevas koos CYP2D6 substraadi desipramiini ühekordse annusega, siis desipramiini kontsentratsioonikõvera alune pindala (AUC) suurenes kolmekordselt. Duloksetiini manustamine (40 mg kaks korda ööpäevas) samaaegselt tolterodiiniga (2 mg kaks korda ööpäevas) suurendab tolterodiini tasakaalukontsentratsiooni AUC-d 71 % võrra, kuid ei mõjuta tema aktiivse 5-hüdroksüül-metaboliidi farmakokineetikat, mistõttu annuse kohandamine ei ole vajalik. Kõrgendatud tähelepanu on eriti vajalik siis, kui Duloxetine Lilly't kasutatakse peamiselt CYP2D6 abil metaboliseeruvate ravimitega (risperidoon, tritsüklilised antidepressandid [TTA'd], nagu nortriptüliin, amitriptüliin ja imipramiin), eriti kui neil on kitsas terapeutiline indeks (nt flekainiid, propafenoon ja metoprolol).

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

Antikoagulandid ja antitrombootilised ained: Farmakodünaamilisele koostoimele põhineva võimaliku verejooksuohu tõttu tuleb olla ettevaatlik duloksetiini kombineerimisel suukaudsete antikoagulantide või antitrombootiliste ainetega. Peale selle on duloksetiini koosmanustamisel varfariiniga ravitud patsientidel teatatud INR tõusudest. Siiski ei tekitanud duloksetiini ja varfariini koosmanustamine tasakaalukontsentratsiooni tingimustes (ühe osana farmakoloogilisest uuringust, mis viidi läbi tervete vabatahtlikega), algväärtusega võrreldes INR kliiniliselt olulist muutust, ega ka muutusi R- või S-varfariini farmakokineetikas.

Teiste ravimite mõju duloksetiinile

Antatsiidid ja H₂ antagonistid: Pärast 40 mg duloksetiini suukaudu manustamist koos alumiiniumi ja magneesiumi sisaldavate antatsiidide või famotidiiniga ei avaldanud olulist mõju duloksetiini imendumise kiirusele või ulatusele.

CYP1A2 indutseerijad: Populatsiooni farmakokineetilised analüüsid on näidanud, et suitsetajatel on duloksetiini plasmakontsentratsioon peaaegu 50 % võrra madalam kui mittesuitsetajatel.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Loomkatsed on näidanud kahjulikku toimet reproduktiivsusele duloksetiini süsteemse ekspositsiooni (AUC) puhul, mis on väiksem kui maksimaalne kliiniline süsteemne saadavus (vt lõik 5.3).

Kaks suurt vaatlusuuringut ei näita suurte kaasasündinud väärarengute riski üldist suurenemist (üks uuring viidi läbi Ameerika Ühendriikides ja see hõlmas 2500 esimese trimestri jooksul duloksetiini saanud naist ning teine uuring viidi läbi Euroopa Liidus ja see hõlmas 1500 esimese trimestri jooksul duloksetiini saanud naist). Spetsiifiliste väärarengute (nt südame väärarengute) analüüsi tulemused on ebakindlad.

Euroopa Liidus läbi viidud uuringus oli duloksetiini kasutamine raseduse hilisemas järgus (mis tahes ajal alates 20. rasedusnädalast kuni sünnituseni) seotud enneaegse sünnituse riski suurenemisega (vähem kui 2 korda, vastavalt ligikaudu 6 enneaegse sünnituse lisandumine 100 naiste kohta, kes said raseduse hilisemas järgus ravi duloksetiiniga). Enamik juhtudest ilmnes 35. ja 36. rasedusnädalal. Seda seost ei täheldatud Ameerika Ühendriikides läbi viidud uuringus.

Ameerika Ühendriikides saadud vaatlusandmed on näidanud sünnitusjärgse verejooksu riski suurenemist (vähem kui 2 korda) pärast duloksetiini kasutamist sünnitusele eelnenud kuu jooksul.

Epidemioloogilised andmed on näidanud, et SSRI-de kasutamine raseduse ajal, eriti raseduse

hilisstaadiumis, võib suurendada vastsündinu püsiva pulmonaarse hüpertensiooni (PPHN) tekkeriski. Kuigi ühtki kliinilist uuringut SNRI ravi seosest PPHNile ei ole läbi viidud, ei saa duloksetiini puhul seda riski välistada, võttes arvesse sarnast toimemehhanismi (serotoniini tagasihaarde inhibeerimine).

Nii nagu teiste serotonergiliste ravimite puhul, võib ka duloksetiin põhjustada vastsündinul ärajätunähte, kui ema on ravimit kasutanud vähe aega enne sünnitust. Duloksetiiniga täheldatud ärajätunähtude hulka võivad kuuluda hüpotoonia, treemor, närvilisus, toitumisraskused, respiratoorne distress ja krampid. Enamik juhtudest on ilmnunud sündimisel või mõne päeva jooksul pärast sündi.

Duloxetine Lilly't tohib raseduse ajal kasutada ainult sel juhul, kui loodetav kasu emale ületab võimaliku ohu lootele. Naistele tuleb öelda, et nad teavitaksid arsti, kui nad on rasestunud või kavatsevad rasestuda ravi ajal.

Imetamine

Uuringu põhjal, kus osales 6 lakteerivat patsienti, kes oma lapsi ei imetanud, leiti, et duloksetiin eritub väga väheses koguses rinnapiima. Arvatav ööpäevane imiku annus mg/kg kohta on 0,14 % ema annusest (vt lõik 5.2). Kuna duloksetiini ohutus imikutele ei ole teada, siis ei soovitata Duloxetine Lilly't imetamise ajal kasutada.

Fertiilsus

Duloksetiin ei mõjutanud loomkatsetes isaste loomade fertiilsust ning toimeid emastel loomadel täheldati ainult annuste puhul, mis olid emasloomale toksilised.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Duloxetine Lilly võib kergelt kuni mõõdukalt mõjutada autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet. Duloxetine Lilly kasutamisega võivad kaasneda sedatsioon ja pearinglus. Patsiente tuleb hoiatada, et kui nad tunnevad sedatsiooni või pearinglust, peavad nad vältima potentsiaalselt ohtlikke tegevusi nagu autojuhtimine ja masinate käsitlemine.

4.8 Kõrvaltoimed

a. Ohutusprofili kokkuvõte

Duloxetine Lilly'ga ravitud patsientidel olid kõige sagedamini registreeritud kõrvaltoimeteks iiveldus, peavalu, suukuivus, unisus ja pearinglus. Siiski enamus sagedastest kõrvaltoimetest olid kerged kuni mõõdukad, algasid tavaliselt ravi algfaasis ning ravi jätkumisel enamasti vaibusid.

b. Kõrvaltoimete tabelloetelu

Tabelis 1 on esitatud kõrvaltoimed, mida vaadeldi spontaansetest raporteerimistest ja platseebo-kontrolliga kliinilistest uuringutest.

Tabel 1: Kõrvaltoimed

Esinemise sagedus: Väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1\,000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\,000$ kuni $< 1/1\,000$), väga harv ($< 1/10\,000$), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Väga sage	Sage	Aeg-ajalt	Harv	Väga harv	Teadmata
<i>Infektsioonid ja infestatsioonid</i>					
		Larüngiit			
<i>Immuunsüsteemi häired</i>					
			Anafülaktiline reaktsioon Ülitundlikkushäire		
<i>Endokriinsüsteemi häired</i>					
			Hüpotüreoidism		

Väga sage	Sage	Aeg-ajalt	Harv	Väga harv	Teadmata
<i>Ainevahetus- ja toitumishäired</i>					
	Vähenenud söögiisu	Hüperglükeemia (peamiselt täheldatud diabeetikutel)	Veetustumine Hüponatreemia SIADH ⁶		
<i>Psühhiaatrilised häired</i>					
	Unetus Agiteeritus Libiido langus Ärevus Orgasmi häired Ebatavalised unenäod	Suitsidaalsed mõtted ^{5,7} Unehäired Bruksism Orienteerumishäired Apaatia	Suitsidaalne käitumine ^{5,7} Mania Hallutsinatsioonid Agressiivsus ja viha ⁴		
<i>Närvisüsteemi häired</i>					
Peavalu Unisus	Pearinglus Letargia Treemor Paresteesia	Müokloonus Akatiisia ⁷ Närvilisus Tähelepanuhäired Düsgeusia Düskineesia Rahutute jalgade sündroom Une halb kvaliteet	Serotoniini-sündroom ⁶ Krambid ¹ Psühhomotoorne rahutus ⁶ Ekstrapüramidaalsed sümptomid ⁶		
<i>Silma kahjustused</i>					
	Hägune nägemine	Müdiaas Nägemishäired	Glaukoom		
<i>Kõrva ja labürindi kahjustused</i>					
	Tinnitus ¹	Peapööritus Kõrvavalu			
<i>Südame häired</i>					
	Südame pekslemine	Tahhükardia Supraventrikulaarne arütmia, peamiselt kodade fibrillatsioon			Stress-kardio-müopaatia (Takotsubo kardio-müopaatia)
<i>Vaskulaarsed häired</i>					
	Vererõhu tõus ³ Õhetamine	Minestus ² Hüpertensioon ^{3,7} Ortostaatiline hüpotensioon ² Perifeerne külmatunne	Hüpertensiivne kriis ^{3,6}		
<i>Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired</i>					
	Haigutamine	Pitsitus kurgus Epistaksis	Interstitsiaalne kopsuhaigus ¹⁰ Eosinofiilne pneumoonia ⁶		

Väga sage	Sage	Aeg-ajalt	Harv	Väga harv	Teadmata
<i>Seedetrakti häired</i>					
Iiveldus Suukuivus	Kõhukinnisus Kõhulahtisus Kõhuvalu Oksendamine Düspepsia Kõhupuhitus	Gastrointestinaalne verejooks ⁷ Gastroenteriit Eruktatsioon Gastriit Düsfaagia	Stomatiit Hematokeesia Halb hingeõhk Mikroskoopiline koliit ⁹		
<i>Maksa ja sapiteede häired</i>					
		Hepatiit ³ Maksaensüümide aktiivsuse tõus (ALAT, ASAT, alkaalne fosfataas) Äge maksa-kahjustus	Maksapuudulikkus ⁶ Kollatõbi ⁶		
<i>Naha ja nahaaluskoe kahjustused</i>					
	Suurenenud higistamine Lööve	Öine higistamine Urtikaaria Kontaktdermatiit Külm higi Valgustundlikkus reaktsioonid Suurenenud kalduvus verevalumite tekkele	Stevensi-Johnsoni sündroom ⁶ Angioneurootiline ödeem ⁶	Kutaanne vaskuliit	
<i>Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused</i>					
	Lihaskoe valu Lihaste kramp	Lihaspõletik Lihastõmbused	Müümishaste spasm		
<i>Neeru- ja kuseteede häired</i>					
	Düsuuria Sage urineerimine	Kusepeetus Pakitsustunne urineerimisel Nüktuuria Polüuuria Uriinijoa nõrkus	Ebanormaalne uriini lõhn		
<i>Reproduktiivse süsteemi ja rindade häired</i>					
	Erektsiooni häire Ejakulatsiooni häired Hilinenud ejakulatsioon	Günekoloogiline verejooks Menstruatsiooni häired Seksuaalsed häired Munandite valu	Menopausaalsed sümptomid Galaktorröa Hüperprolaktineemia Sünnitusjärgne verejooks ⁶		
<i>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid</i>					
	Kuumused ⁸ Väsimus	Valu rinnus ⁷ Ebanormaalne enesetunne Külmatunne Janu Külmavärinad Halb enesetunne Kuumatunne Kõnnaku häired			

Väga sage	Sage	Aeg-ajalt	Harv	Väga harv	Teadmata
<i>Uuringud</i>					
	Kehakaalu langus	Kehakaalu tõus Vere kreatiinfosfo- kinaasi tõus Vere kaaliumisisalduse tõus	Vere kolesteroolitaseme tõus		

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

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

³Vt lõik 4.4

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

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

⁶ Hinnanguline esinemissagedus turuletulekujärgse järelevalve ajal teatatud juhtude järgi; platseebokontrolliga kliinilistes uuringutes seda kõrvaltoimet ei täheldatud.

⁷ Platseebost statistiliselt oluliselt mitte erinev.

⁸ Kukkumised on sagedasemad eakatel (üle 65-aastastel).

⁹ Eeldatav esinemissagedus on saadud kõigist kliinilistest uuringutest.

¹⁰ Hinnanguline esinemissagedus platseebokontrolliga kliiniliste uuringute põhjal.

c. Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Duloksetiinravi lõpetamisel (eriti järsul) esineb tavaliselt ärajätunähtusid. Pearinglus, tundehäired (sealhulgas paresteesia või elektrilöögi-taoline tunne, eriti peas), unehäired (sealhulgas unetus ja ärevad unenäod), väsimus, unisus, erutus või ärevus, iiveldus ja/või oksendamine, treemor, peavalu, lihasvalu, ärrituvus, kõhulahtisus, liighigistamine ja peapööritus on kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimed.

Üldiselt SSRI-de ja SNRI-de puhul on need kõrvaltoimed kerged kuni mõõdukad ja ise mööduvad, kuid siiski mõnedel patsientidel võivad need olla rasked ja/või kesta kauem. Kui duloksetiinravi ei ole enam vajalik, soovatakse ravi lõpetada järk-järgult duloksetiini annust vähendades (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

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

Südame löögisageduse järgi korrigeeritud QT-intervallil ei olnud erinevust duloksetiini ja platseebot saanud patsientide võrdluses. QT, PR, QRS või QTcB intervallide osas ei täheldatud mingit kliiniliselt olulist erinevust platseebot ja duloksetiini saanud patsientide vahel.

d. Lapsed

Kliinilistes uuringtes raviti duloksetiiniga kokku 509 depressiooni diagnoosiga ja 241 generaliseerunud ärevushäire diagnoosiga last vanuses 7...17 aastat. Üldiselt oli duloksetiini kõrvaltoimete profiil lastel ja noorukitel sarnane täiskasvanutel nähtuga.

Kokku 467 lapsel, kes kliinilistes uuringutes algselt randomiseeriti saama duloksetiini, langes kehakaal 10-ndaks nädalaks 0,1 kg võrreldes keskmise tõusuga 0,9 kg platseebot saanud 353 lapse grupis. Hiljem, neli kuni kuus kuud kestnud ravi jooksul, saavutasid patsiendid üldiselt oma

ravieelsele kehakaalu protsentiilile vastava kehakaalu, mis põhines vanuse ja sooga sobitatud eakaaslaste populatsiooni andmetel.

Kuni 9 kuud kestnud uuringus täheldati duloksetiiniga ravitud lastel üldise pikkuse protsentiili vähenemist 1% (2 % vähenemine lastel (7...11-aastased) ja 0,3 % suurenemine noorukitel (12...17-aastased)) (vt lõik 4.4).

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest riikliku teavitamissüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu.

4.9 Üleannustamine

Üleannustamise juhtudest on teatatud 5400 mg duloksetiini kasutamisel kas üksinda või kombinatsioonis teiste ravimitega. Mõned teated on letaalistest juhtudest, peamiselt on tegemist olnud teiste ravimitega kombineeritud üleannustamistega, kuid ka ainult duloksetiiniga ligikaudu 1000 mg annuse puhul. Üleannustamise tunnused ja sümptomid (kas ainult duloksetiini või kombinatsioonis teiste ravimitega) on unisus, kooma, serotoniinisündroom, krampid, oksendamine ja tahhükardia.

Spetsiifilist antidooti duloksetiinile ei ole teada, kuid kui järgneb serotoniinisündroom, tuleb alustada vastavat ravi (nagu nt tsüproheptadiini abil ja/või temperatuuri kontrolliga). Tuleb tagada vabad hingamisteed. Soovitatakse jälgida südame seisundit ja teisi elulisi funktsioone ning rakendada sobivaid sümptomaatilisi ja toetavaid meetmeid. Vahetult pärast ravimi sissevõtmist või sümptomitega patsientidel võib näidustatud olla maoloputus. Imendumise vähendamiseks võib kasu olla aktiivsöe manustamisest. Kuna duloksetiinil on suur jaotusruumala, siis diureesi forsseerimisest, hemoperfusioonist ja verevahetusest tõenäoliselt abi ei ole.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline grupp: psühhoanaleptikumid, antidepressandid, teised antidepressandid.
ATC-kood: NO6AX21.

Toimemehhanism

Duloksetiin on kombineeritud serotoniini (5-HT) ja noradrenaliini (NA) tagasihaarde inhibiitor. Ta inhibeerib vähesel määral dopamiini tagasihaaret ning omab mitteolulist afiinsust histaminergiliste, dopaminergiliste, kolinergiliste ja adrenergiliste retseptorite suhtes. Duloksetiin suurendab loomadel annusest sõltuvalt serotoniini ja noradrenaliini ekstratsellulaarset taset erinevates aju piirkondades.

Farmakodünaamilised toimed

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

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Depressioon: Duloxetine Lilly't uuriti kliinilises programmis, mis hõlmas 3158 patsienti (1285 patsiendiaastat), kes vastasid depressiooni DSM-IV kriteeriumidele. Duloxetine Lilly soovitusliku annuse (60 mg üks kord ööpäevas) efektiivsus leidis tõestust kõigis kolmes depressiooni põdevate ambulatoorsete täiskasvanud patsientidega läbi viidud randomiseeritud, topeltpimedas, platseebokontrolliga, fikseeritud annuse akuutses uuringus. Üldiselt on Duloxetine Lilly ööpäevaste annuste 60...120 mg efektiivsus tõestatud depressiooni põdevate ambulatoorsete täiskasvanud patsientidega läbi viidud seitsmest randomiseeritud, topeltpimedast, platseebokontrolliga, fikseeritud annuse akuutsest uuringust kokku viies uuringus.

Võttes aluseks 17 hinnangupunktiga Hamiltoni depressiooniskaala (HAM-D, *Hamilton Depression Rating Scale*) punktisumma paranemise, tõestati Duloxetine Lilly statistilist paremust platseeboga võrreldes (sh nii depressiooni emotsionaalsete kui somaatiliste sümptomite osas). Duloxetine Lilly'l olid platseeboga võrreldes ka statistiliselt oluliselt suuremad ravivastuse ja remissiooni määrad. Ainult väikesel osal kesketesse kliinilistesse uuringutesse lülitatud patsientidest esines raske depressioon (uuringu alguses HAM-D>25).

Retsidiivi preventsiiooni uuringus patsiendid, kes olid saavutanud ravivastuse avatud uuringus 12-nädalasele akuutsele ravile Duloxetine Lilly'ga 60 mg üks kord ööpäevas, randomiseeriti rühmadesse, milles manustati järgneva 6 kuu jooksul kas Duloxetine Lilly't 60 mg üks kord ööpäevas või platseebot. Retsidiivini kulunud aja põhjal ilmnes, et Duloxetine Lilly 60 mg üks kord ööpäevas omas statistiliselt oluliselt paremat tulemust esmase tulemusnäitaja – depressiooni retsidiivi profülaktika – osas kui platseebo ($p=0,004$). Retsidiivide esinemissagedus 6-kuulise topeltperimeedi jälgimisperioodi jooksul oli duloksetiini ja platseebo rühmas vastavalt 17 % ja 29 %.

52 nädalat kestnud platseebokontrolliga topeltperimeravi jooksul oli duloksetiiniga ravitud korduva depressiooniga patsientidel oluliselt pikem sümptomitevaba periood ($p<0,001$) võrreldes platseebot saanud patsientidega. Kõik patsiendid olid eelnevalt saavutanud avatud faasis ravivastuse duloksetiinile (28...34 nädala jooksul) annuses 60...120 mg ööpäevas. 52-nädalase platseebokontrollitud topeltperimeravi faasi jooksul taastekkisid depressiooni sümptomid 14,4 % duloksetiiniga ravitud ja 33,1 % platseebot saanud patsientidest ($p<0,001$).

Manustades 60 mg üks kord päevas eakatele depressiivsetele patsientidele (≥ 65 aastat) Duloxetine Lilly't, vaadeldi selle efektiivsust uuringus, mis näitas duloksetiiniga ravitud patsientide puhul võrreldes platseeboga statistiliselt olulist erinevust HAMD 17 skoori vähenemisel. 60 mg üks kord päevas Duloxetine Lilly taluvus eakate patsientide puhul oli võrreldav nooremate täiskasvanutel täheldatuga. Siiski, kliinilised andmed vanemate patsientide ravivastuse kohta maksimaalsele annusele (120 mg päevas) on piiratud ning seetõttu on soovitatav selle populatsiooni ravimisel olla ettevaatlik.

Generaliseerunud ärevushäire: Kõigis viies generaliseerunud ärevushäirega täiskasvanud patsientidel läbiviidud uuringus, mille hulka kuulusid neli randomiseeritud, topeltperimeedit, platseeboga kontrollitud akuutset uuringut ja retsidiivide profülaktika uuring, leidis tõestust Duloxetine Lilly statistiliselt oluline paremus platseeboga võrreldes.

Duloxetine Lilly'l ilmnes statistiliselt oluline paremus platseeboga võrreldes, mõõdetuna Hamiltoni ärevuskaala (HAM-A) üldskoori paranemise ja Sheehani võimetuskaala (SDS) üldise funktsionaalse kahjustuse skoori alusel. Platseeboga võrreldes olid Duloxetine Lilly'l ka suuremad ravivastuse ja remissiooni määrad. Duloxetine Lilly'l esinesid HAM-A üldskoori paranemise osas venlafaksiiniga võrreldavad efektiivsusnäitajad.

Retsidiivide profülaktika avatud uuringus randomiseeriti patsiendid, kellel esines ravivastus 6-kuulisele akuutsele Duloxetine Lilly-ravile, saama järgmise 6 kuu jooksul kas Duloxetine Lilly't või platseebot. Retsidiivide profülaktikas, mõõdetuna retsidiivini kulunud aja järgi, ilmnes Duloxetine Lilly annusel 60...120 mg üks kord ööpäevas statistiliselt oluline paremus ($p < 0,001$) platseeboga võrreldes. Retsidiivi esinemissagedus 6-kuulise topeltperimeedi jälgimisperioodi jooksul oli Duloxetine Lilly puhul 14 % ja platseebo puhul 42 %.

Üks kord päevas manustatavate Duloxetine Lilly 30...120 mg annuste (kohandatud annus) efektiivsust hinnati eakatel (>65 -aastased) generaliseerunud ärevushäirega patsientidel uuringus, kus näidati duloksetiiniga ravitud patsientide HAM-A koguskoori statistiliselt olulist paranemist võrreldes platseeboga. Üks kord päevas manustatavate Duloxetine Lilly 30...120 mg annuste efektiivsus eakatel generaliseerunud ärevushäirega patsientidel oli sarnane nooremate patsientidega läbi viidud uuringutes nähtuga. Kuid eakatel patsientidel on andmed maksimaalse annuse (120 mg päevas) kasutamise kohta piiratud, seetõttu on selle annuse kasutamisel selles populatsioonis vajalik ettevaatus.

Diabeetiline perifeerne neuropaatiline valu: Duloxetine Lilly efektiivsust diabeetilise neuropaatilise valu ravis uuriti kahes randomiseeritud, 12-nädalases, topeltperimeedit, platseeboga kontrollitud,

fikseeritud annusega kliinilises uuringus, milles osalesid täiskasvanud (vanuses 22...88 aastat), kes olid kannatanud diabeetilise neuropaatilise valu all vähemalt 6 kuud. Patsiendid, kes vastasid depressiooni diagnostilistele kriteeriumidele, arvati nendest uuringutest välja. Esmane tulemusnäitaja oli 24-tunnise tavalise valu keskmine näitaja nädalas, mille jaoks andmeid koguti patsientide igapäevaselt täidetavatest päevikutest lähtudes 11-punktilisest Likert'i skaalast.

Mõlemas uuringus vähendas Duloxetine Lilly 60 mg üks kord ööpäevas ja 60 mg kaks korda ööpäevas oluliselt valu võrreldes platseeboga. Mõnede patsientide puhul oli toime märgatav esimesel ravinädalal. Kahe aktiivse ravigrupi vahel ei täheldatud olulist erinevust keskmises paranemises. Valu vähenemist vähemalt 30 % teatas ligikaudu 65 %-l duloksetiini ravi saanud patsientidest ja 40 % platseebot saanud patsientidest. Valu vähenemisel vähemalt 50 % olid vastavad arvud 50 % ja 26 %. Kliinilise ravivastuse määra (50 %-line või suurem valu leevendamine) analüüsiti selle järgi, kas patsient koges ravi jooksul unisust. Patsientidel, kellel ei ilmnenu unisust, täheldati kliinilist ravivastust 47 %-l duloksetiini saanud patsientidest ja 27 %-l platseebot saanud patsientidest. Kliinilise ravivastuse määrad duloksetiini saanud patsientidel, kellel ilmnis unisus, oli 60 % ja platseebot saanud patsientidel oli see 30 %. Patsiendid, kes 60 ravipäeva järel ei täheldanud 30 % suurust valu vähenemist, ei oleks tõenäoliselt seda ka edasise ravi jätkumise järel saavutanud.

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

Lapsed

Duloksetiini ei ole uuritud alla 7-aastastel patsientidel.

800 depressiooni põdeva patsiendiga vanuses 7...17 aastat (vt lõik 4.2) viidi läbi kaks randomiseeritud topeltpimedat paralleelset kliinilist uuringut. Need kaks uuringut hõlmasid platseeborühma ja võrdlusravimi (fluoksetiini) kontrollrühmaga 10-nädalast akuutravi, millele järgnes 6 kuud kestnud võrdlusravimiga jätkuravi. Võrreldes muutust algväärtusest kuni lõpptulemuseni laste depressiooniskaala (CDRS-R, *Children's Depression Rating Scale-Revised*) koguskoorides, ei leitud platseeboga võrreldes statistilist erinevust duloksetiini (30...120 mg) ega võrdlusravimi fluoksetiini (20...40 mg) rühmas. Võrreldes fluoksetiini saavate patsientidega, oli ravi lõpetamine kõrvaltoimete tõttu suurem duloksetiini võtvatel patsientidel ning seda peamiselt iivelduse tõttu. 10-nädalase akuutravi perioodil teatati suitsidaalsest käitumisest (duloksetiiniga 0/333 [0 %], fluoksetiiniga 2/225 [0,9 %], platseeboga 1/220 [0,5 %]). Kogu 36 uuringunädala jooksul, 333-st algselt duloksetiinile randomiseeritud patsiendist 6-l ja 225-st algselt fluoksetiinile randomiseeritud patsiendist 3-l esines suitsidaalset käitumist (süsteemse saadavuse osas kohandatud juhud olid duloksetiini puhul 0,039 juhtu ja fluoksetiini puhul 0,026 juhtu patsiendiaasta kohta). Lisaks ühel patsiendil, kes oli platseebolt duloksetiinile üle viidud, esines duloksetiini võtmise ajal suitsidaalset käitumist.

272 generaliseerunud ärevushäirega patsiendil vanuses 7...17 aastat viidi läbi randomiseeritud topeltpime platsebo-kontrolliga uuring. Uuring hõlmas 10-nädalast platsebo-kontrolliga akuutravifaasi, millele järgnes 18-kuud kestnud jätkuravi periood. Selles uuringus kasutati paindlikku annustamisskeemi, mis võimaldas annuse aeglasemat suurendamist 30 mg-lt üks kord ööpäevas kuni suuremate annusteni (maksimaalselt 120 mg üks kord ööpäevas). 10-nädalase ravi järel näitas duloksetiini ravi statistiliselt oluliselt suuremat generaliseerunud ärevushäirete sümptomite paranemist, mõõdetuna generaliseerunud ärevushäirete PARS tõsiduse skaalal (keskmine erinevus duloksetiin ja platsebo vahel oli 2,7 punkti [95 % usaldusvahemik 1,3...4,0]). Toime püsimist ei ole hinnatud. 10-nädalase akuutravifaasi ajal kõrvaltoimete tõttu ravi katkestamises kahe grupi – duloksetiini ja platsebo - vahel statistiliselt olulisi erinevusi ei olnud. Pärast akuutravifaasi platseebogrupist duloksetiini gruppi üle viidud kahel patsiendil esines jätkuravi faasi ajal duloksetiini võtmisega seoses suitsidaalset käitumist. Üldise kasu/riski suhte kokkuvõtte on selles vanusegrupis veel tegemata (vt ka lõigud 4.2 ja 4.8).

Juveniilse primaarse fibromüalgia sündroomiga (JPFS) lastel on läbi viidud üks uuring, kus duloksetiiniga ravitud rühm ei erinenud platseeborühmast esmase efektiivsuse tulemusnäitaja osas.

Seetõttu ei ole selles laste populatsioonis ravimi efektiivsus tõestatud. Viidi läbi duloksetiini randomiseeritud topeltpime platseebokontrolliga paralleelsete rühmadega uuring, kus osales 184 JPFS-iga noorukit vanuses 13...18 aastat (keskmine vanus 15,53 aastat). Uuring sisaldas 13-nädalast topeltpimedat perioodi, kus patsiendid randomiseeriti saama duloksetiini 30 mg/60 mg ööpäevas või platseebot. Duloksetiin ei olnud efektiivne valu leevendamisel, mida mõõdeti esmase tulemusnäitaja (valu mõõteskaala lühiküsimustiku [*Brief Pain Inventory*, BPI] keskmise valuskoori) põhjal: BPI keskmise valuskoori vähimruutude (LS) keskmine muutus võrreldes algväärtusega oli 13. nädalal platseeborühmas -0,97 ja duloksetiini 30/60 mg rühmas -1,62 ($p = 0,052$). Sellest uuringust saadud ohutustulemused olid kooskõlas duloksetiini teadaoleva ohutusprofiiliga.

Euroopa Ravimiamet ei kohusta esitama Duloxetine Lilly'ga läbi viidud uuringute tulemusi laste kõikide alarühmade kohta depressiooni, diabeetilise neuropaatilise valu ja generaliseerunud ärevushäire näidustuse korral. Teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Duloksetiini manustatakse üksiku enantiomeerina. Duloksetiin metaboliseeritakse suurel määral oksüdatiivsete ensüümide (CYP1A2 ja polümorfse CYP2D6) poolt, millele järgneb konjugatsioon. Duloksetiini farmakokineetikale on omane suur individuaalne varieeruvus (tavaliselt 50...60 %), mis oleneb osaliselt soost, vanusest, suitsetamisest/mittesuitsetamisest ja CYP2D6 metaboliseerimisvõimest.

Imendumine

Duloksetiin imendub pärast suukaudset manustamist hästi ning C_{max} saabub 6 tundi pärast manustamist. Absoluutne suukaudne biosaadavus on 32...80 % (keskmiselt 50 %). Toit pikendab maksimaalse kontsentratsiooni saavutamise aega 6 tunnilt 10 tunnini ning vähendab vähesel määral imendumise ulatust (ligikaudu 11 %). Need muutused ei oma kliinilist tähendust.

Jaotumine

Duloksetiin seondub ligikaudu 96 % ulatuses inimese plasmavalkudega. Duloksetiin seondub nii albumiini kui alfa-1 happelise glükoproteiiniga. Neeru- või maksakahjustus ei mõjuta valkudega seonduvust.

Biotransformatsioon

Duloksetiin metaboliseerub suurel määral ning metaboliidid erituvad peamiselt uriiniga. Nii tsütokroom P450-2D6 kui 1A2 katalüüsivad kahe peamise metaboliidi 4-hüdroksüduloksetiini glükuroniidkonjugaadi ja 5-hüdroksü-, 6-metoksüduloksetiini sulfaatkonjugaadi moodustumist. Vastavalt *in vitro* uuringutele peetakse duloksetiini tsirkuleerivaid metaboliite farmakoloogiliselt inaktiivseteks. Duloksetiini farmakokineetikat halvasti CYP2D6 abil metaboliseerivatel patsientidel ei ole spetsiifiliselt uuritud. Piiratud andmed viitavad sellele, et duloksetiini tase plasmas on neil patsientidel kõrgem.

Eritumine

Duloksetiini eliminatsiooni poolväärtusaeg jääb vahemikku 8...17 tundi (keskmiselt 12 tundi). Pärast veenisisest manustamist on duloksetiini plasmakliirens vahemikus 22...46 l/h (keskmiselt 36 l/h). Pärast suukaudset annust on duloksetiini plasmakliirens 33...261 l/h (keskmiselt 101 l/h).

Eripopulatsioonid

Sugu

Meeste ja naiste farmakokineetika on erinev (naistel on plasmakliirens ligikaudu 50 % väiksem). Kuna kliirensi määr meestel ja naistel osaliselt kattub, siis soopõhised farmakokineetilised erinevused ei õigusta annuse vähendamist naistel.

Vanus

Nooremate ja eakate (≥ 65 -aastaste) naiste võrdlemisel on täheldatud farmakokineetilisi erinevusi (eakatel AUC umbes 25 % võrra suurem ja poolväärtusaeg umbes 25 % võrra pikem), kuid need

erinevused ei ole sedavõrd suured, et õigustada annuse kohandamist. Üldine soovitus on ettevaatusega ravida eakaid (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

Neerukahjustus

Neeruhaiguse lõppjärgus (ESRD), dialüüsravi saavatel patsientidel olid duloksetiini C_{max} ja AUC väärtused kaks korda suuremad kui tervetel. Kerge või mõõduka neerukahjustusega patsientidelt on saadud vähe andmeid duloksetiini farmakokineetika kohta.

Maksakahjustus

Keskmise raskusega maksahaigus (Child Pugh B klass) mõjutas duloksetiini farmakokineetikat. Keskmise raskusega maksahaigust põdevatel patsientidel oli duloksetiini plasmakliirens 79 % väiksem, lõppfaasi poolväärtusaeg 2,3 korda pikem ja AUC 3,7 korda suurem kui tervetel. Kerge või raske maksapuudulikkusega patsientidel ei ole duloksetiini ja tema metaboliitide farmakokineetikat uuritud.

Rinnaga toitvad emad

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

Lapsed

7...17-aastastel depressiooniga lapspatsientidel tugineti duloksetiini farmakokineetika iseloomustamisel raviskeemile 20...120 mg üks kord ööpäevas suu kaudu, mida hinnati 3 uuringu andmetel põhineva populatsiooni mudelanalüüsi abil. Lastel oli mudeli järgi ennustatud duloksetiini tasakaalukontsentratsioon plasmas enamasti samas kontsentratsiooni vahemikus kui täiskasvanutel.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Rottidel läbi viidud standardsete testide seerias puudus duloksetiinil genotoksiline toime, samuti ei olnud ta kartsinogeenne. Siiski tuvastati kartsinogeensuse uuringus roti maksas mitme tuumaga rakke, kusjuures muid histopatoloogilisi muutusi ei avastatud. Selle tekkemehhanism ja kliiniline tähendus ei ole teada. Emashiirtel, kes said duloksetiini 2 aasta jooksul, tõusis hepatotsellulaarsete adenoomide ja kartsinoomide esinemissagedus, mida täheldati ainult suurte annuste (144 mg/kg/ööpäevas) korral, kuid see tulenes arvatavasti maksa mikrosomaalse ensüümi induktsioonist. Hiirtelt saadud andmete tähendus inimesele ei ole teada. Emasrottidel, kellele manustati duloksetiini (45 mg/kg/ööpäevas) enne paaritumisperioodi ja selle ajal ning tiinuse varajasel perioodil, täheldati toidutarbimise ja kehakaalu vähenemist, östraaltsükli katkemist, elussündide indeksi ja järglaste elulemuse langust ning järglaste kasvupeetust, kusjuures süsteemselt ringleva aine tase ei olnud hinnanguliselt suurem kui maksimaalne kliiniline plasmakontsentratsioon (AUC). Küülikutega läbi viidud embrüotoksilisuse uuringus täheldati maksimaalsest kliinilisest tasemest madalama süsteemselt ringleva aine taseme korral kardiovaskulaarsete ja skeleti väärarendite suurenenud esinemissagedust. Ühes teises uuringus, milles testiti duloksetiini (teise soolana) suuremat annust, ei tuvastatud mingeid väärarendeid. Rottidega teostatud prenataalse/postnataalse toksilisuse uuringutes kutsus duloksetiin järglastel esile ebasoodsaid toimeid käitumisele, kusjuures tsirkuleeriva aine tase jäi allapoole maksimaalset kliinilist ekspositsiooni (AUC-d).

Uuringud noorte rottidega näitasid mõõduvat toimet neurokäitumisele, samuti vähenes oluliselt kehakaal ja toidu tarbimine; esines maksa ensüümide induktsiooni ja hepatotsellulaarset vakuolatsiooni annuse juures 45 mg/kg/ööpäevas. Noortel rottidel täheldatud duloksetiini üldine toksilisuse profiil oli sarnane täiskasvanud rottide omaga. Kõrvaltoimeteta annuseks määrati 20 mg/kg ööpäevas.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Kapsli sisu

Hüpromelloos

Hüpromelloosatsetaatsuktsinaat

Sahharoos

Suhkrugraanulid

Talk

Titaandioksiid (E171)

Trietüülsitraat

Kapsli kate

Duloxetine Lilly 30 mg

Želatiin

Naatriumlaaurüülsulfaat

Titaandioksiid (E171)

Indigokarmiin (E132)

Farmatseutiline roheline tint

Farmatseutiline roheline tint sisaldab:

süntetilist musta raudoksiidi (E172)

süntetilist kollast raudoksiidi (E172)

propüleenglükooli

šellakit

Duloxetine Lilly 60 mg

Želatiin

Naatriumlaaurüülsulfaat

Titaandioksiid (E171)

Indigokarmiin (E132)

Kollane raudoksiid

Farmatseutiline valge tint

Farmatseutiline valge tint sisaldab:

titaandioksiidi (E171)

propüleenglükooli

šellakit

povidooni

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult. Hoida temperatuuril kuni 30 °C.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Polüvinüülkloriidist (PVC), polüetüleenist (PE) ja polüklorotrifluoroetüleenist (PCTFE) blisterpakend, mis on suletud alumiiniumfooliumiga.

Duloxetine Lilly 30 mg

Duloxetine Lilly 30 mg on saadaval 7, 28 ja 98 gastroresistentse kõvakapsli kaupa pakendis.

Duloxetine Lilly 60 mg

Duloxetine Lilly 60 mg on saadaval 28, 56, 94 ja 98 gastroresistentse kõvakapsli kaupa pakendis ning mitmikpakendis, mis sisaldavad 100 (5 pakendit 20 kapsliga) ja 500 (25 pakendit 20 kapsliga) gastroresistentset kõvakapslit pakendis.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimi hävitamiseks

Erinõuded puuduvad.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Eli Lilly Nederland B.V., Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht, Holland.

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/14/972/001
EU/1/14/972/002
EU/1/14/972/003
EU/1/14/972/004
EU/1/14/972/005
EU/1/14/972/006
EU/1/14/972/007
EU/1/14/972/008
EU/1/14/972/009

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloe esmase väljastamise kuupäev: 8. detsember 2014

Müügiloe viimase uuendamise kuupäev: 31. juuli 2019

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel

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

II LISA

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)

Ravimipartii vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

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

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Retseptiravim.

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

- **Perioodilised ohutusaruanded**

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

- **Riskijuhtimiskava**

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Ravimiameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

KARP 30 MG GASTRORESISTENTSETELE KÕVAKAPSLITELE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Duloxetine Lilly 30 mg gastroresistentsed kõvakapslid
duloksetiin

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga kapsel sisaldab 30 mg duloksetiini (vesinikkloriidina).

3. ABIAINED

Sisaldab sahharoosi
Lisainformatsiooni saamiseks vt pakendi infolehte

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

7 gastroresistentset kõvakapslit
28 gastroresistentset kõvakapslit
98 gastroresistentset kõvakapslit

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Suukaudne.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult. Hoida temperatuuril kuni 30 °C.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMIPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Eli Lilly Nederland B.V., Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht, Holland.

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/14/972/001 (7 gastroresistentset kõvakapslit)
EU/1/14/972/002 (28 gastroresistentset kõvakapslit)
EU/1/14/972/003 (98 gastroresistentset kõvakapslit)

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Duloxetine Lilly 30 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDME

PC
SN
NN

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL 30 mg gastroresistentsed kõvakapslid
--

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Duloxetine Lilly 30 mg gastroresistentsed kõvakapslid
duloksetiin

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Lilly

3. KÕLBLIKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot:

5. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**KARP 60 MG GASTRORESISTENTSETELE KÕVAKAPSLITELE****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Duloxetine Lilly 60 mg gastroresistentsed kõvakapslid
duloksetiin

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga kapsel sisaldab 60 mg duloksetiini (vesinikkloriidina)

3. ABIAINED

Sisaldab sahharoosi
Lisainformatsiooni saamiseks vt pakendi infolehte

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

28 gastroresistentset kõvakapslit
56 gastroresistentset kõvakapslit
84 gastroresistentset kõvakapslit
98 gastroresistentset kõvakapslit

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Suukaudne.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult. Hoida temperatuuril kuni 30 °C.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMIPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Eli Lilly Nederland B.V., Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht, Holland.

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/14/972/004 (28 gastroresistentset kõvakapslit)
EU/1/14/972/005 (56 gastroresistentset kõvakapslit)
EU/1/14/972/006 (84 gastroresistentset kõvakapslit)
EU/1/14/972/007 (98 gastroresistentset kõvakapslit)

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Duloxetine Lilly 60 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDME

PC
SN
NN

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**MITMIKPAKEND -SISEKARP 60 MG GASTRORESISTENTSETELE KÕVAKAPSLITELE
(ilma blue-box'ita)****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Duloxetine Lilly 60 mg gastroresistentsed kõvakapslid
duloksetiin

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga kapsel sisaldab 60 mg duloksetiini (vesinikkloriidina)

3. ABIAINED

Sisaldab sahharoosi
Lisainformatsiooni saamiseks vt pakendi infolehte

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

20 gastroresistentset kõvakapslit. Mitmikpakendi osa, ei müüda eraldi.

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Suukaudne.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKUSAEG**

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

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

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMIPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS
--

Eli Lilly Nederland B.V., Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht, Holland.

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/14/972/008 (100 gastroresistentset kõvakapslit) (20 kapsliga 5 karpi)
EU/1/14/972/009 (500 gastroresistentset kõvakapslit) (20 kapsliga 25 karpi)

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)
--

Duloxetine Lilly 60 mg

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**MITMIKPAKEND - VÄLISKARP 60 MG GASTRORESISTENTSETELE
KÕVAKAPSLITELE (blue-box'iga)****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Duloxetine Lilly 60 mg gastroresistentsed kõvakapslid
duloksetiin

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga kapsel sisaldab 60 mg duloksetiini (vesinikkloriidina).

3. ABIAINED

Sisaldab sahharoosi
Lisainformatsiooni saamiseks vt pakendi infolehte

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Mitmikpakend: 100 (20 kapsliga 5 karpi) gastroresistentset kõvakapslit
Mitmikpakend: 500 (20 kapsliga 25 karpi) gastroresistentset kõvakapslit

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Suukaudne.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKUSAEG**

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult. Hoida temperatuuril kuni 30 C.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Eli Lilly Nederland B.V., Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht, Holland.

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/14/972/008 (100 gastroresistentset kõvakapslit) (20 kapsliga 5 karpi)
EU/1/14/972/009 (500 gastroresistentset kõvakapslit) (20 kapsliga 25 karpi)

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Duloxetine Lilly 60 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDME

PC
SN
NN

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

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Duloxetine Lilly 60 mg gastroresistentsed kõvakapslid
Duloksetiin

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Lilly

3. KÕLBLIKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Duloxetine Lilly 30 mg gastroresistentsed kõvakapslid

Duloxetine Lilly 60 mg gastroresistentsed kõvakapslid

duloksetiin (vesinikkloriidina)

Enne ravimi võtmist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Duloxetine Lilly ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Duloxetine Lilly võtmist
3. Kuidas Duloxetine Lilly't võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Duloxetine Lilly't säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Duloxetine Lilly ja milleks seda kasutatakse

Duloxetine Lilly sisaldab toimeainena duloksetiini. Duloxetine Lilly tõstab serotoniini ja noradrenaliini tasemeid närvisüsteemis.

Duloxetine Lilly'iga ravitakse täiskasvanutel:

- depressiooni
- generaliseerunud ärevushäiret (krooniline ärevus või närvilisus)
- diabeetilist neuropaatilist valu (kirjeldatakse tihti põletavana, torkavana, nõelavana, valulikuna või elektrilöögi sarnasena). Kahjustatud piirkonnas võib esineda tundlikkuse häireid. Puudutus, kuum, külm või surve võivad põhjustada valu.

Duloxetine Lilly toime hakkab enamusel depressiooni ja ärevusega inimestel avalduma 2 nädala jooksul pärast ravi alustamist, kuid enne kui te hakkate end paremini tundma, võib minna 2...4 nädalat. Teavitage arsti, kui pärast seda aega te end paremini ei tunne. Teie arst võib depressiooni või ärevuse kordumise vältimiseks jätkata teile Duloxetine Lilly andmist, kui Te ennast juba paremini tunnete.

Diabeetilise neuropaatilise valuga patsientidel võib kuluda mitu nädalat, enne kui nad hakkavad end paremini tundma. Kui te pärast 2 kuud ei tunne end paremini, pidage nõu oma arstiga.

2. Mida on vaja teada enne Duloxetine Lilly võtmist

ÄRGE võtke Duloxetine Lilly't

- kui olete duloksetiini või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline
- kui te põete maksahaigust
- kui te põete rasket neeruhaigust
- kui te kasutate või olete viimase 14 päeva jooksul kasutanud teist depressioonivastast ravimit, mida teatakse kui monoamiini oksüdaasi inhibiitorit (MAOI) (vt „Muud ravimid ja Duloxetine Lilly“)
- kui te kasutate fluvoksamiini, mida tavaliselt kasutatakse depressiooni raviks, tsiprofloksatsiini või enoksatsiini, mida kasutatakse mõnede põletike raviks

- kui te kasutate mõnda teist duloksetiini sisaldavat ravimit (vt „Muud ravimid ja Duloxetine Lilly“)

Kui teil on kõrge vererõhk või südamehaigus, rääkige sellest oma arstiga. Teie arst ütleb Teile, kas tohite Duloxetine Lilly` t võtta või mitte.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Järgnevalt on toodud põhjused, miks Duloxetine Lilly teile ei sobi. Rääkige enne Duloxetine Lilly võtmist oma arstiga, kui:

- te võtate teisi ravimeid depressiooni raviks (vt lõik „Muud ravimid ja Duloxetine Lilly“)
- te võtate taimset ravimit naistepuna ürti (*Hypericum perforatum*)
- teil on neeruhaigus
- teil on varem esinenud krambihooge
- teil on varem esinenud maniast
- teil esineb bipolaarne häire
- teil esineb silmahaigusi nagu näiteks teatud tüüpi glaukoom (silmasisese rõhu tõus)
- teil on varem esinenud veritsushäireid (soodumus verevalumite tekkeks), eriti kui olete rase (vt „Rasedus ja imetamine“)
- on oht, et teie naatriumi tase on madal (nt kui te võtate diureetikume, eriti, kui te olete eakas)
- teid ravitakse hetkel mingi muu ravimiga, mis võib tekitada maksakahjustusi.
- te kasutate teisi duloksetiini sisaldavaid ravimeid (vt „Muud ravimid ja Duloxetine Lilly“)

Duloxetine Lilly võib põhjustada rahutust või võimatust rahulikult istuda või paigal seista. Kui teiega nii juhtub, peate sellest arstile rääkima.

Samuti peate ühendust võtma oma arstiga:

Kui teil tekivad sellised nähud ja sümptomid, nagu rahutus, hallutsinatsioonid, koordinatsioonihäired, kiire südame löögisagedus, kehatemperatuuri tõus, kiired vererõhu muutused, üliaktiivsed refleksid, kõhulahtisus, kooma, iiveldus, oksendamine, sest teil võib olla tekkinud serotoniinisündroom.

Kõige raskemal kujul avaldunud serotoniinisündroom võib sarnaneda maliigse neuroleptilise sündroomiga (MNS). MNS-i nähud ja sümptomid võivad olla kombinatsioon palavikust, kiirest südame löögisagedusest, higistamisest, raskekujulisest lihasjäikusest, segasusest, lihasensüümide aktiivsuse suurenemisest (määratav vereanalüüsis).

Ravimid nagu Duloxetine Lilly (SSRI/SNRI) võivad põhjustada seksuaalfunktsiooni häirete sümptomeid (vt lõik 4). Mõnikord on need sümptomid püsivad pärast ravi lõpetamist.

Enesetapumõtted ja depressiooni või ärevushäire süvenemine

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

Selliseid mõtteid esineb tõenäoliselt sagedamini, kui:

- teil on varem olnud enesekahjustamise- või enesetapumõtteid
- te olete noor täiskasvanu. Kliinilistest uuringutest on teada, et antidepressantidega ravitavatel alla 25-aastastel psühhiaatrilise seisundiga täiskasvanutel esineb suurenenud enesekahjustusliku käitumise oht.

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

Te võite saada abi ka sellest, kui räägite oma depressioonist või ärevushäirest lähedasele sugulasele või sõbrale ning palute tal lugeda käesolevat infolehte. Paluge neil endale teada anda, kui nende arvates on teie depressioon või ärevushäire halvenenud, või kui nad tunnevad muret teie käitumises toimunud muutuste pärast.

Lapsed ja alla 18-aastased noorukid

Üldjuhul ei tohi Duloxetine Lilly` t kasutada laste ja alla 18-aasta vanuste noorukite raviks. Samuti peaksite olema teadlik, et kui alla 18-aasta vanune patsient kasutab selle klassi ravimeid, siis on suurem risk kõrvaltoimete tekkeks, nagu enesetapukatse, enesetapumõtted ja vaenulikkus (peamiselt agressiivsus, vastanduv käitumine ja viha). Sellest hoolimata võib arst välja kirjutada Duloxetine Lilly` t alla 18-aasta vanustele patsientidele, kui ta arvab seda olevat patsiendi huvides. Juhul, kui teie arst on välja kirjutanud Duloxetine Lilly` t alla 18-aastasele patsiendile ning te sooviksite selle üle arutleda, siis minge uuesti oma arsti vastuvõtule. Te peate informeerima arsti kohe, kui Duloxetine Lilly` t kasutaval alla 18-aastaselt patsiendil ilmnevad või halvenevad ükskõik millised eelnimetatud kõrvaltoimed. Lisaks puuduvad Duloxetine Lilly pikaajalised ohutusandmed selles vanuserühmas kasvu, küpsemise ning kognitiivse ja käitumusliku arengu kohta.

Muud ravimid ja Duloxetine Lilly

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid.

Duloxetine Lilly toimeainet, duloksetiini, kasutatakse ka teistes ravimpreparaatides mitmete seisundite raviks:

- diabeetiline neuropaatiline valu, depressioon, ärevus ja kusepidamatus.

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

Teie arst otsustab, kas te tohite Duloxetine Lilly` t võtta koos teiste ravimitega. **Enne arstiga konsulteerimist ärge alustage ega lõpetage ühegi ravimi, ka ilma retseptita müüdavate ravimite ning loodustoodete kasutamist.**

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

Monoamiini oksüdaasi inhibiitorid (MAOI-d): Te ei tohi Duloxetine Lilly` t kasutada koos MAOI-ga ega enne 14 päeva möödumist pärast MAOI ärajätmist. MAOI-d on näiteks moklobemiid (antidepressant) ja linesoliid (antibiootikum). MAOI kooskasutamine paljude teiste retseptiravimitega, kaasaarvatud Duloxetine Lilly, võib põhjustada tõsiseid või isegi eluohtlikke kõrvaltoimeid. Pärast MAOI ärajätmist ja enne Duloxetine Lilly kasutamist peate te ootama vähemalt 14 päeva. Samuti peate pärast Duloxetine Lilly ärajätmist ootama vähemalt 5 päeva, enne kui võite võtta MAOI.

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

Ravimid, mis tõstavad serotoniini taset: triptaanid, tramadool, trüptofaan, selektiivsed serotoniini tagasihaarde inhibiitorid (SSRI-d) (näiteks paroksetiin ja fluoksetiin), serotoniini-noradrenaliini tagasihaarde inhibiitorid (SNRI-d) (nt venlafaksiin), tritsüklilised antidepressandid (näiteks klomipramiin, amitriptüliin), petidiin, naistepuna ürt ja MAOI-d (nt moklobemiid ja linesoliid). Need ravimid suurendavad kõrvaltoimete ohtu; kui teil tekib nende ravimite kooskasutamisel Duloxetine Lilly` ga ebatavalisi sümptomeid, pöörduge oma arsti poole.

Suukaudsed antikoagulandid või trombotsüütide kokkukleepumist takistavad ravimid: ravimid, mis vedeldavad verd või hoiavad ära verehüüvete tekkimise. Need ravimid võivad suurendada veritsemise ohtu.

Duloxetine Lilly koos toidu ja joogi ja alkoholiga

Duloxetine Lilly` t võib võtta koos toiduga või ilma. Teil tuleb Duloxetine Lilly ravi ajal olla ettevaatlik alkoholi tarbimisega.

Rasedus ja imetamine

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arsti või apteekriga.

- Öelge oma arstile, kui te olete Duloxetine Lilly ravi ajal rasestunud või soovite rasestuda. Te tohite kasutada Duloxetine Lilly't ainult pärast seda, kui olete oma arstiga arutanud võimalikku kasu ja võimalikke riske lootele.
- Veenduge, et teie ämmaemand ja/või arst teavad, et kasutate Duloxetine Lilly't. Raseduse ajal võttes võivad sellised ravimid (SSRI-d) suurendada tõsise seisundi tekke võimalust beebil, mida nimetatakse vastsündinu püsivaks pulmonaarseks hüpertensiooniks (PPHN), mistõttu teie beebi hingab kiiresti ja muutub sinakaks. Need sümptomid tekivad tavaliselt esimese 24 tunni jooksul pärast lapse sündi. Kui see peaks juhtuma teie lapsega, peate te otsekohe võtma oma ämmaemanda ja/või arsti ühendust.
- Kui te võtate Duloxetine Lilly't üsna raseduse lõpus, võivad teie lapsel sündides olla mõned sümptomid. Need algavad tavaliselt sündides või mõne päeva jooksul pärast lapse sündi. Nende sümptomite hulka võivad kuuluda lödvad lihased, värisemine, närvilisus, võimetus korralikult toitu imeda, hingamisraskused ja tõmblused. Kui teie lapsel on pärast sündimist mõni nendest sümptomitest või kui te olete lapse tervisliku seisundi pärast mures, pöörduge oma ämmaemanda ja/või arsti poole, kes oskavad teile nõu anda.
- Kui te võtate Duloxetine Lilly't raseduse lõpupoole, esineb vahetult pärast sünnitust suurem risk ülemäärase tupeverejooksu tekkeks, eriti kui teil on varem esinenud veritsushäireid. Teie arst või ämmaemand peab teadma, et võtate duloksetiini, et ta saaks teile vajalikku nõu anda.
- Olemasolevad andmed Duloxetine Lilly kasutamise kohta esimesel kolmel raseduskuul ei näita väärarengute riski üldist suurenemist lapsel. Kui Duloxetine Lilly't võetakse raseduse teises pooles, võib suureneda enneaegse sünnituse oht (6 enneaegselt sündinud lapse lisandumine iga 100 naise kohta, kes võtavad Duloxetine Lilly't raseduse teises pooles), enamasti 35. kuni 36. rasedusnädalal.
- Öelge oma arstile, kui te toidate last rinnapiimaga. Imetamise ajal ei ole Duloxetine Lilly kasutamine soovitatav. Te peaksite konsulteerima arsti või apteekriga.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Duloxetine Lilly võib kergelt kuni mõõdukalt mõjutada autojuhtimise ja masinatega töötamise võimet. See võib tekitada unisust või uimasust. Ärge juhtige autot ega käsitsege masinaid või mehhanisme enne, kui te ei tea, kuidas Duloxetine Lilly teile mõjub.

Duloxetine Lilly sisaldab sahharoosi

Duloxetine Lilly sisaldab **sahharoosi**. Kui arst on teile öelnud, et te ei talu teatud suhkruid, peate enne ravimi kasutamist konsulteerima arstiga.

Duloxetine Lilly sisaldab naatriumi

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi kapslis, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

3. Kuidas Duloxetine Lilly't võtta

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst või apteeker on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu arsti või apteekriga.

Duloxetine Lilly on mõeldud suukaudseks kasutamiseks. Kapsel tuleb tervelt alla neelata ja juua peale vett.

Depressioon ja diabeetiline neuropaatiline valu:

Duloxetine Lilly tavaline soovitatav annus on 60 mg üks kord ööpäevas, kuid arst määrab teile teie jaoks sobiva annuse.

Generaliseerunud ärevushäire:

Tavaline Duloxetine Lilly soovitatav algannus on 30 mg ööpäevas, pärast mida enamikul patsientidel tõstetakse annus 60 mg-ni ööpäevas. Teie arst määrab teile siiski teie jaoks sobiva annuse. Olenevalt teie ravivastusest Duloxetine Lilly'le, võidakse annust kohandada kuni 120 mg-ni ööpäevas.

Duloxetine Lilly manustamist on kergem meeles pidada siis, kui võtate seda iga päev samal ajal.

Arutage oma arstiga, kui kaua te peate Duloxetine Lilly't kasutama. Ärge lõpetage Duloxetine Lilly kasutamist ega muutke oma ravimi annust ilma arstiga nõu pidamata. Teie haiguse sihipärane ravi on oluline, et aidata teil paraneda. Kui seda mitte ravida, võite haigusest mitte paraneda ja teie seisund võib muutuda palju tõsisemaks ning raskemini ravitavaks.

Kui te võtate Duloxetine Lilly't rohkem kui ette nähtud

Teatage kohe oma arsti või apteekrit, kui olete Duloxetine Lilly't võtnud rohkem kui arsti poolt määratud. Üleannustamise sümptomid on unisus, kooma, serotoniinisündroom (harvaesinev seisund, mis võib põhjustada suurt õnnetunnet, uimasust, kohmakust, rahutust, joobnud oleku tunnet, palavikku, higistamist või lihasjäikust), tõmbused, oksendamine ja kiire pulss.

Kui te unustate Duloxetine Lilly't võtta

Kui te unustate annuse võtmata, võtke see niipea, kui meenub. Siiski, kui on aeg võtta juba järgmine annus, siis jätke unustatud annus vahele ning võtke ainult üks annus nagu tavaliselt. Ärge võtke kahekordset annust, et unustatud annust tasa teha. Ärge võtke Duloxetine Lilly't korruga rohkem, kui on ettekirjutatud.

Nähud, mis tekivad pärast Duloxetine Lilly kasutamise lõpetamist

ÄRGE LÕPETAGE kapslite võtmist ilma arsti soovituseta isegi siis, kui tunnete ennast paremini. Kui teie arst arvab, et te ei vaja enam Duloxetine Lilly't, siis palub ta teil annust vähendada 2 nädala vältel.

Mõnedel patsientidel, kes on järsku lõpetanud Duloxetine Lilly võtmise, on esinenud järgmisi sümptomeid:

- pearinglus, nõelatorgete taoline kihelus või elektrilöögi-taoline tunne (eriti peas), magamishäired (ärevad unenäod, õudusunenäod, võimetus magada), väsimus, unisus, rahutu või erutatud olek, ärevustunne, halb enesetunne (iiveldus) või oksendamine, värinad (treemor), peavalud, lihasvalu, ärritunud olek, kõhulahtisus, liigne higistamine ja peapööritus.

Need sümptomid ei ole tavaliselt tõsised ning kaovad mõne päevaga, kuid kui teil esinevad häirivad sümptomid, küsige nõu oma arstilt.

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

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki. Need kõrvaltoimed on tavaliselt kerged kuni mõõdukad ning kaovad paari nädala pärast.

Kõige sagedamad kõrvaltoimed (võivad esineda rohkem kui 1-l inimesel 10-st)

- peavalu, unine olek
- halb enesetunne (iiveldus), suukuivus

Sagedad kõrvaltoimed (võivad esineda kuni 1-l inimesel 10-st)

- isutus
- uinumisraskused, ärritatud olek, vähene seksuaal soov, ärevus, raskendatud või ebaõnnestunud orgasmi saavutamine, ebataavalised unenäod

- pearinglus, pikatoimeline tegutsemine, värinad, tuimus, sh naha tuimus või kipitus või torkimistunne
- ähmane nägemine
- tinnitus (helinad kõrvades, kui tegelikult mingit heli ei ole ümbruses)
- südamepekslemise tunne
- vererõhu tõus, õhetus
- suurenenud haigutamine
- kõhukinnisus, kõhulahtisus, kõhuvalu, halb enesetunne (oksendamise), kõrvetised või seedehäired, kõhugaasid
- suurenenud higistamine, (sügelev) nahalööve
- lihasvalu, lihaskrambid
- valulik urineerimine, sage urineerimine
- raskused ereksiooni saamisega, ejakulatsiooni muutused
- kukkumised (peamiselt eakatel inimestel), väsimus
- kehakaalu langus

Selle ravimiga ravitavatel depressiooniga lastel ja alla 18-aastastel noorukitel on ravi esmasel alustamisel esinenud mõningast kehakaalu langust. Kehakaalu tõus jõuab vastavusse laste ja noorukite soo ja vanuse järgi teiste eakaaslastega pärast 6-kuud kestnud ravi.

Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed (võivad esineda kuni 1-l inimesel 100-st)

- kõrripõletik, mis põhjustab hääle kähedust
- enesetapumõtted, magamisraskused, hammaste kokkusurumine või krigistamine, peata oleku tunne, tegutsemistahte puudus
- lihaste äkilised või tahtmatud tõmbused, rahutuse tunne või võimetus rahulikult paigal seista või istuda, närviline olek, keskendumisraskused, maitsetundlikkuse muutused, võimetus kontrollida oma liigutusi, nt lihaste koordineerimatud või tahtmatud liigutused, rahutute jalgade sündroom, halb une kvaliteet
- suured pupillid (tume silmatera on laienenud), nägemishäired
- pearinglus või "keerlemistunne" (vertiigo), kõrvavalu
- kiired ja/või ebaregulaarsed südamelöögid
- minestamine, pearinglus, tasakaalutuse tunne või minestamine püstitõusmisel, külmad sõrmed ja/või varbad
- pingetunne kõris, nina verejooks
- veriokse või must tõrvataoline väljaheide, gastroenteriit, röhitsemine, neelamisraskused
- maksapõletik, mis põhjustab kõhuvalu ja naha või silmavalgete kollasust
- öine higistamine, kublaline lööve, külm higi, ülitundlikkus päikesevalgusele, suurenenud kalduvus verevalumite tekkeks
- lihasjäikus, lihastõmbused
- raskused urineerimisel või võimetus urineerida, raskused urineerimise alustamisel, vajadus öösel urineerida, vajadus urineerida sagedamini kui muidu, uriinijoa nõrkus
- ebataavalised tupekaudsed verejooksud, ebakorrapäraseid menstruatsioone, sh vererohked, valulikud, ebaregulaarsed või pikad menstruatsioonid, ebataavaliselt vähese vereeritusega või puuduvad menstruatsioonid, valu munandites või munandikotis
- valu rinnus, külmatunne, janu, värisemine, kuumatunne, ebataavaline kõnnak
- kehakaalu tõus
- Duloxetine Lilly võib tekitada ka selliseid toimeid, millest te ise teadlik ei ole, nt maksaensüümide aktiivsuse tõus või kaaliumi, kreatiinfosfokinaasi, suhkru või kolesteroolitaseme tõus veres.

Harva esinevad kõrvaltoimed (võivad esineda kuni 1-l inimesel 1000-st)

- tõsised allergilised reaktsioonid, mis võivad põhjustada hingamisraskusi või pearinglust koos turses keele või huultega, allergilised reaktsioonid
- kilpnäärme funktsiooni langus, mis põhjustab väsimust või kehakaalu tõusu

- organismi vedeliku kaotus, madal naatriumitase veres (enamasti eakatel inimestel; selle sümptomid võivad olla pearinglus, nõrkus, segasus, unine või väga väsinud olek, või iiveldus või oksendamine, tõsisemad sümptomid on minestamine, tõmbused või kukkumine), antidiureetilise hormooni liignõristuse sündroom (SIADH)
- enesetapulik käitumine, mania (üliaktiivsus, mõtete kiire vaheldumine ja vähenenud unevajadus), hallutsinatsioonid, agressiivsus ja viha
- “Serotoniinisündroom” (harvaesinev reaktsioon, mis võib põhjustada ülimat õnnetunnet, uimasust, kohmakust, rahutust, joobnud olekut, palavikku, higistamist või lihasjäikust), tõmbused
- silmasisese rõhu tõus (glaukoom)
- köha, vilistav hingamine ja õhupuudus, millega võib kaasneda kõrge kehatemperatuur
- suupõletik, helepunane veri väljaheites, halb hingeõhk, põletik jämesooles (mis põhjustab kõhulahtisust)
- maksapuudulikkus, naha ja silmavalgete kollasus (kollatõbi)
- Stevensi-Johnsoni sündroom (raske haigus, mis kulgeb villidega nahal, suus, silmadel ja suguelunditel), tõsised allergilised reaktsioonid, mis põhjustavad näo ja kõriturset (angioödeem)
- lõualuude kokkutõmbed
- uriini ebaharilik lõhn
- menopausi sümptomid, ebaharilik piima tootmine rindadest nii meestel kui naistel
- ülemäärane tupeverejooks vahetult peale sünnitust (sünnitusjärgne verejooks)

Väga harva esinevad kõrvaltoimed (võivad esineda kuni 1-l inimesel 10000-st)

- naha veresoonte põletik (kutaanne vaskuliit)

Esinemissagedus teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)

- „stress-kardiomiopaatiks“ nimetatava seisundi nähud ja sümptomid, milleks võivad olla valu rinnus, hingeldus, pearinglus, minestamine, südame rütmihäired.

Kõrvaltoimetest teavitamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teavitada **riikliku teavitamissüsteemi**, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu. Teavitades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Duloxetine Lilly't säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil.

Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult. Hoida temperatuuril kuni 30 °C.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas visata ära ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Duloxetine Lilly sisaldab:

Toimeaine on duloksetiin.

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

Abiained on:

Kapsli sisu: hüpromelloos, hüpromelloosi atsetaatsuktsinaat, sahharoos, suhkrugraanulid, talk, titaandioksiid (E171), trietüülsitraat (*Sahharoosi kohta vt lõik 2 lõpust*).

Kapsli kate: želatiin, naatriumlaaurüülsulfaat, titaandioksiid (E171), indigokarmiin (E132), kollane raudoksiid (E172) (ainult 60 mg) ja farmatseutiline roheline tint (30 mg) või farmatseutiline valge tint (60 mg).

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

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

Kuidas Duloxetine Lilly välja näeb ja pakendi sisu

Duloxetine Lilly on gastroresistentne kõvakapsel. Iga Duloxetine Lilly kapsel sisaldab duloksetiinvesinikkloriidi kuulikesi, mis on kaetud maohappe eest kaitsva kattega.

Duloxetine Lilly on saadaval kahe tugevusena: 30 mg ja 60 mg.

30 mg kapsel on sinine ja valge ning sellele on trükitud “30 mg” ja kood “9543”.

60 mg kapsel on sinine ja roheline ning sellele on trükitud “60 mg” ja kood “9542”.

Duloxetine Lilly 30 mg on müügil 7, 28 ja 98 gastroresistentse kõvakapsliga pakenditena.

Duloxetine Lilly 60 mg on müügil 28, 56, 84 ja 98 gastroresistentse kõvakapsliga pakenditena ja mitmikpakenditena, mis sisaldavad 100 (5 pakendit 20 kapsliga) ja 500 (25 pakendit 20 kapsliga) gastroresistentset kõvakapslit pakendis.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloa hoidja ja tootja

Müügiloa hoidja: Eli Lilly Nederland B.V., Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht, Holland.

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

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

België/Belgique/Belgien

Eli Lilly Benelux S.A./N.V.
Tél/Tel: + 32-(0)2 548 84 84

България

ТП "Ели Лили Недерланд" Б.В. - България
тел. + 359 2 491 41 40

Česká republika

ELI LILLY ČR, s.r.o.
Tel: + 420 234 664 111

Danmark

Eli Lilly Danmark A/S
Tlf: +45 45 26 60 00

Deutschland

Lilly Deutschland GmbH
Tel. + 49-(0) 6172 273 2222

Eesti

Eli Lilly Nederland B.V.
Tel: +3726 817 280

Ελλάδα

ΦΑΡΜΑΣΕΡΒ-ΛΙΛΛΥ Α.Ε.Β.Ε.
Τηλ: +30 210 629 4600

España

Dista S.A.
Tel: + 34-91-663 50 00

France

Lilly France
Tél: +33-(0) 1 55 49 34 34

Hrvatska

Eli Lilly Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 1 2350 999

Ireland

Eli Lilly and Company (Ireland) Limited
Tel: + 353-(0) 1 661 4377

Ísland

Icepharma hf.
Sími + 354 540 8000

Italia

Eli Lilly Italia S.p.A.
Tel: + 39- 055 42571

Κύπρος

Phadisco Ltd
Τηλ: +357 22 715000

Lietuva

Eli Lilly Lietuva
Tel. +370 (5) 2649600

Luxembourg/Luxemburg

Eli Lilly Benelux S.A./N.V.
Tél/Tel: + 32-(0)2 548 84 84

Magyarország

Lilly Hungária Kft.
Tel: + 36 1 328 5100

Malta

Charles de Giorgio Ltd.
Tel: + 356 25600 500

Nederland

Eli Lilly Nederland B.V.
Tel: + 31-(0) 30 60 25 800

Norge

Eli Lilly Norge A.S.
Tlf: + 47 22 88 18 00

Österreich

Eli Lilly Ges.m.b.H.
Tel: + 43-(0) 1 711 780

Polska

Eli Lilly Polska Sp. z o.o.
Tel: +48 22 440 33 00

Portugal

Lilly Portugal Produtos Farmacêuticos, Lda
Tel: + 351-21-4126600

România

Eli Lilly România S.R.L.
Tel: + 40 21 4023000

Slovenija

Eli Lilly farmacevtska družba, d.o.o.
Tel: +386 (0)1 580 00 10

Slovenská republika

Eli Lilly Slovakia, s.r.o.
Tel: + 421 220 663 111

Suomi/Finland

Oy Eli Lilly Finland Ab
Puh/Tel: +358-(0) 9 85 45 250

Sverige

Eli Lilly Sweden AB
Tel: + 46-(0) 8 7378800

Latvija

Eli Lilly (Suisse) S.A Pārstāvniecība Latvijā
Tel: +371 67364000

United Kingdom (Northern Ireland)

Eli Lilly and Company (Ireland) Limited
Tel: + 353-(0) 1 661 4377

Infoleht on viimati uuendatud

Tāpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel <http://www.ema.europa.eu>.

IV LISA

TEADUSLIKUD JÄRELDUSED JA MÜÜGILOA (MÜÜGILUBADE) TINGIMUSTE MUUTMISE ALUSED

Teaduslikud järeldused

Võttes arvesse ravimiohutuse riskihindamise komitee hindamisaruannet duloksetiini perioodiliste ohutusaruannete kohta, on ravimiohutuse riskihindamise komitee teaduslikud järeldused järgmised.

Silmas pidades kirjandusest ja spontaansete teatiste põhjal saadud andmeid **maliigse neuroleptilise sündroomi (MNS)** ja **stress-kardiomüopaatia (Takotsubo kardiomüopaatia)** kohta, sealhulgas mõningatel juhtudel esinenud lähedast ajalist seost, kõrvaltoime taandumist ravi lõpetamisel ja/või selle taasteket ravi uuesti alustamisel, ning võttes arvesse usutavat toimemehhanismi, leiab ravimiohutuse riskihindamise komitee raportöör, et põhjuslik seos duloksetiini ning MNS-i ja stress-kardiomüopaatia (Takotsubo kardiomüopaatia) vahel on vähemalt põhjendatud võimalus. Ravimiohutuse riskihindamise komitee raportöör jõudis järeldusele, et duloksetiini sisaldavate ravimpreparaatide ravimiteavet tuleb vastavalt muuta.

Olles läbi vaadanud ravimiohutuse riskihindamise komitee soovitusi, nõustub inimravimite komitee ravimiohutuse riskihindamise komitee üldiste järelduste ja soovitusi alustega.

Müügiloa (müügilubade) tingimuste muutmise alused

Duloksetiini kohta tehtud teaduslike järelduste põhjal on inimravimite komitee arvamusel, et duloksetiini sisaldava(te) ravimi(te) kasulikkuse ja riski tasakaal ei muutu, kui ravimiteabes tehakse väljapakutud muudatused.

Inimravimite komitee soovib muuta müügiloa (müügilubade) tingimusi.