

Zāles vairs nav reģistrētas

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Nodetrip 30 mg zarnās šķīstošās cietās kapsulas
Nodetrip 60 mg zarnās šķīstošās cietās kapsulas

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Nodetrip 30 mg

Katrā kapsulā ir 30 mg duloksetīna (Duloxetine), kas ir hidrohlorīda veidā.

Palīgviela(-s) ar zināmu iedarbību

katra kapsula var saturēt līdz 56 mg saharozes.

Nodetrip 60 mg

Katrā kapsulā ir 60 mg duloksetīna (Duloxetine), kas ir hidrohlorīda veidā.

Palīgviela(-s) ar zināmu iedarbību

katra kapsula var saturēt līdz 111 mg saharozes.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Zarnās šķīstošā cietā kapsula.

Nodetrip 30 mg

Necaurspīdīgs balts korpuss, uz kura uzdrukāts '30 mg', un necaurspīdīgs zils vāciņš, uz kura uzdrukāts '9543'.

Nodetrip 60 mg

Necaurspīdīgs zaļš korpuss, uz kura uzdrukāts '60 mg', un necaurspīdīgs zils vāciņš, uz kura uzdrukāts '9542'.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Depresijas ārstēšana.

Diabētiskās perifēriskās neiropatijas izraisītu sāpju ārstēšana.

Ģeneralizētas trauksmes ārstēšana.

Nodetrip indicēts pieaugušajiem.

Sīkāku informāciju skatīt 5.1. apakšpunktā.

4.2. Devas un lietošanas veids

Devas

Depresija

Sākusmdeva un ieteicamā balstdeva ir 60 mg vienu reizi dienā kopā ar uzturu vai atsevišķi. Klīniskos pētījumos no drošuma viedokļa vērtētas par 60 mg lielākas dienas devas, maksimālā lietotā deva bijusi 120 mg dienā. Tomēr nav klīnisku pierādījumu par to, ka pacienti, kuriem ieteicamā sākusmdeva nav iedarbīga, varētu gūt labumu no devas palielināšanas.

Terapeitisko atbildes reakciju parasti novēro pēc 2 – 4 ārstēšanas nedēļām.

Pēc antidepresīvās atbildes reakcijas nostiprināšanās ārstēšanu ieteicams turpināt vairākus mēnešus, lai izvairītos no recidīva. Pacienti ar atbildes reakciju pret duloksetīnu un smagas depresijas recidīviem anamnēzē var apsvērt turpmāku ilgstošu ārstēšanu, lietojot 60 – 120 mg devu dienā.

Generalizēta trauksme

Pacienti ar ģeneralizētu trauksmi ieteicamā sākumdeva ir 30 mg vienu reizi dienā neatkarīgi no ēdienreizēm. Pacienti ar nepietiekamu atbildes reakciju deva jāpalielina līdz 60 mg, kas ir parastā balstdeva vairumam pacientu.

Pacienti, kuriem papildus ir arī patoloģiska depresija, sākumdeva un balstdeva ir 60 mg vienu reizi dienā (skatīt arī ieteikumu par devām augstāk).

Devu līdz 120 mg dienā efektivitāte ir pierādīta un izvērtēta no drošuma viedokļa klīniskajos pētījumos. Tāpēc pacientiem ar nepietiekamu atbildes reakciju, lietojot 60 mg, var apsvērt devas palielināšanu līdz 90 mg - 120 mg. Deva jāpalielina, ņemot vērā klīnisko atbildes reakciju un panesību.

Pēc atbildes reakcijas stabilizācijas ārstēšanu ieteicams turpināt vairākus mēnešus, lai izvairītos no recidīva.

Diabētiskās perifēriskās neiropātijas izraisītas sāpes

Sākumdeva un ieteicamā balstdeva ir 60 mg reizi dienā kopā ar uzturu vai atsevišķi. Klīniskos pētījumos no drošuma viedokļa ir vērtētas dienas devas, kuras pārsniedz 60 mg, un maksimālā lietotā deva ir bijusi 120 mg dienā, lietojot to vienādi dalītās devās. Dažādiem indivīdiem duloksetīna koncentrācija plazmā ir ļoti atšķirīga (skatīt 5.2. apakšpunktu), un tādēļ dažiem pacientiem, kuriem 60 mg deva nav iedarbīga, varētu būt jālieto lielāka deva.

Terapeitiskā atbildes reakcija ir jānovērtē pēc 2 ārstēšanas mēnešiem. Pacienti ar nepietiekamu sākotnējo atbildi papildu atbildes reakcija vēlāk par šo laiku ir maz ticama.

Regulāri ir jānovērtē ārstēšanas efektivitāte (vismaz ik pēc trīs mēnešiem) (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Īpašas populācijas

Gados vecāki pacienti

Ņemot vērā tikai vecumu, gados vecākiem pacientiem deva nav jāpielāgo. Tomēr, tāpat kā ar jebkurām zālēm, ārstējot gados vecākus pacientus, ir jāievēro piesardzība; īpaši tad, ja depresijas vai ģeneralizētas trauksmes gadījumā lieto Nodetrip 120 mg dienā, par ko ir maz informācijas (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

Nodetrip nedrīkst lietot pacientiem ar aknu slimību, kas izraisījusi aknu darbības traucējumus (skatīt 4.3. un 5.2. apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi

Pacienti ar viegliem vai vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss 30 – 80 ml/min) deva nav jāpielāgo. Nodetrip nedrīkst lietot pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss <30 ml/min; skatīt 4.3. apakšpunktu).

Pediatriskā populācija

Duloksetīnu nedrīkst lietot depresijas ārstēšanai bērniem un pusaudžiem vecumā līdz 18 gadiem sakarā ar šaubām par drošumu un efektivitāti (skatīt 4.4., 4.8. un 5.1. apakšpunktā).

Duloksetīna efektivitāte un drošums, 7 - 17 gadus veciem bērniem ārstējot ģeneralizētu trauksmi, nav noteikts. Jaunākie pieejamie dati ir aprakstīti 4.8., 5.1. un 5.2. apakšpunktā.

Duloksetīna drošums un efektivitāte, ārstējot diabētiskas perifēras neiropātijas izraisītas sāpes, nav pētīti. Dati nav pieejami.

Ārstēšanas pārtraukšana

Jāizvairās no pēkšņas zāļu lietošanas pārtraukšanas. Pārtraucot ārstēšanu ar Nodetrip, deva jāsamazina pakāpeniski vismaz vienas līdz divu nedēļu laikā, lai samazinātu lietošanas pārtraukšanas reakciju risku (skatīt 4.4. un 4.8. apakšpunktu). Ja pēc devas samazināšanas vai terapijas pārtraukšanas rodas neizturami simptomi, var apsvērt iepriekš parakstītās devas lietošanas atsākšanu. Pēc tam ārsts var turpināt samazināt devu, bet pakāpeniskāk.

Lietošanas veids

Iekšķīgai lietošanai.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

Nodetrip lietošana vienlaikus ar neselektīviem neatgriezeniskiem monoamīnoksidāzes (MAO) inhibitoriem ir kontrindicēta (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Aknu slimība, kas izraisījusi aknu darbības traucējumus (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Nodetrip nedrīkst lietot kombinācijā ar fluvoksamīnu, ciprofloksacīnu vai enoksacīnu (t. i. spēcīgiem CYP1A2 inhibitoriem), jo šāda kombinācija izraisa duloksetīna plazmas koncentrācijas paaugstināšanos (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Smagi nieru darbības traucējumi (kreatinīna klīrenss < 30 ml/min) (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Ārstēšanas ar Nodetrip uzsākšana ir kontrindicēta pacientiem ar nekontrolētu hipertensiju, kas varētu pakļaut pacientus iespējamam hipertensīvās krīzes riskam (skatīt 4.4. un 4.8. apakšpunktu).

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Mānija un krampji

Nodetrip uzmanīgi lietojams pacientiem ar māniju anamnēzē vai bipolāru traucējumu un/vai krampju diagnozi.

Midriāze

Duloksetīna lietošanas gadījumā novērota midriāze, tāpēc, parakstot Nodetrip pacientiem ar paaugstinātu intraokulāro spiedienu vai tiem, kuriem ir akūtas šaura leņķa glaukomas risks, jāievēro piesardzība.

Asinsspiediens un sirds darbības ātrums

Dažiem pacientiem duloksetīns izraisa asinsspiediena paaugstināšanos un klīniski nozīmīgu hipertensiju. Tas var būt saistīts ar duloksetīna noradrenerģisko iedarbību. Duloksetīna lietošanas laikā ir ziņots par hipertensīvās krīzes gadījumiem (īpaši pacientiem ar hipertensiju anamnēzē). Tāpēc pacientiem ar diagnosticētu hipertensiju un/vai citu sirds slimību ieteicams veikt asinsspiediena kontroli, īpaši terapijas pirmajā mēnesī. Duloksetīns uzmanīgi jālieto pacientiem, kuru stāvokli var pasliktināt paātrināta sirds darbība vai asinsspiediena paaugstināšanās. Jāuzmanās arī tad, ja duloksetīns tiek lietots kombinācijā ar zālēm, kuras var ietekmēt tā metabolismu (skatīt 4.5. apakšpunktu). Pacientiem, kuriem duloksetīna lietošanas laikā tiek novērots pastāvīgi paaugstināts asinsspiediens, ir vai nu jāsamazina deva, vai arī pakāpeniski jāpārtrauc duloksetīna lietošana (skatīt 4.8. apakšpunktu). Pacientiem, kuriem ir nekontrolēta hipertensija, ārstēšanu ar duloksetīnu uzsākt nedrīkst (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi

Pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem, kam tiek veikta haemodialīze (kreatinīna klīrenss < 30 ml/min), paaugstinās duloksetīna koncentrācija plazmā. Par pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem lasiet 4.3. apakšpunktā. Informāciju par pacientiem ar vieglu vai vidēji smagu nieru disfunkciju lasiet 4.2. apakšpunktā.

Serotonīna sindroms

Tāpat kā ar citiem serotonīnērgiskiem līdzekļiem, lietojot duloksetīnu, var rasties serotonīna sindroms, potenciāli dzīvību apdraudošs stāvoklis, īpaši vienlaikus lietojot citus serotonīnērgiskus līdzekļus (to vidū SSAI, SNAI, tricikliskos antidepresantus vai triptānus), serotonīna metabolismu ietekmējošus līdzekļus, piemēram, MAO inhibitorus vai antipsihotiskus līdzekļus, vai citus dopamīna antagonistus, kas var ietekmēt serotonīnērgiskās neirālās pārvades sistēmas (skatīt 4.3. un 4.5. apakšpunktus).

Serotonīna sindroma simptomi var ietvert psihiskā stāvokļa pārmaiņas (piemēram, uzbudinājumu, halucinācijas, komu), veģetatīvās nervu sistēmas traucējumus (piemēram, tahikardiju, nestabilu asinsspiedienu, hipertermiju), neiromuskulāras novirzes (piemēram, hiperrefleksiju, koordinācijas traucējumus) un/vai kuņģa-zarnu trakta simptomus (piemēram, sliktu dūšu, vemšanu, caureju).

Ja vienlaicīga duloksetīna un citu serotonīnērgisko līdzekļu, kuri var ietekmēt serotonīnērgiskās un/vai dopamīnērgiskās neirotransmiteru sistēmas, lietošana ir klīniski pamatota, ieteicama rūpīga pacientu uzraudzība, sevišķi, uzsākot ārstēšanos un palielinot devu.

Divšķautņu asinszāle

Vienlaicīgas Nodetrip un divšķautņu asinszāli (*Hypericum perforatum*) saturošu ārstniecības augu preparātu lietošanas gadījumā biežāk iespējamas blakusparādības.

Pašnāvība

Depresija un ģeneralizēta trauksme: depresija ir saistīta ar pastiprinātām domām par pašnāvību, ļaunuma nodarīšanu sev vai pašnāvību (pašnāvnieciski gadījumi). Šis risks saglabājas līdz nozīmīgas remisijas sasniegšanai. Tā kā pastāv iespēja, ka ārstēšanas pirmajās nedēļās uzlabošanās nenotiek, pacienti ir pastiprināti jākontrolē līdz brīdim, kad ir novērojama uzlabošanās. Vispārīgā klīniskā pieredze liecina, ka atveseļošanās agrīnajās stadijās var palielināties pašnāvības risks.

Citi psihiskie stāvokļi, kuru ārstēšanai tiek izrakstīts Nodetrip, arī var būt saistīti ar palielinātu pašnāvniecisku gadījumu risku. Turklāt, šie stāvokļi ir iespējami apvienojumā ar patoloģisku depresiju. Šī iemesla dēļ piesardzība, kura ir jāievēro, ārstējot pacientus ar depresiju, ir jāievēro arī, ārstējot pacientus ar citiem psihiskiem traucējumiem.

Pacientiem, kuriem ir bijuši pašnāvnieciski gadījumi, kā arī pacientiem, kuriem pirms terapijas uzsākšanas ir ievērojami pašnāvnieciska izturēšanās, ir lielāks pašnāvniecisku domu un pašnāvības mēģinājumu risks, un šie pacienti terapijas laikā ir rūpīgi jānovēro. Ar placebo kontrolētu klīnisko pētījumu par antidepresantu lietošanu psihisko traucējumu ārstēšanai rezultātu metaanalīze liecina, ka salīdzinājumā ar placebo, ārstējot ar antidepresantiem, pacientiem līdz 25 gadu vecumam ir lielāks pašnāvnieciskas uzvedības risks.

Duloksetīna terapijas laikā un uzreiz pēc ārstēšanas pārtraukšanas ir ziņots par pašnāvniecisku domu un pašnāvnieciskas izturēšanās gadījumiem (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Preparāta lietošanas laikā (īpaši terapijas sākumā vai pēc devas maiņas) jāveic rūpīga pacientu (jo īpaši augsta riska pacientu) uzraudzība. Pacienti un viņu aprūpētāji ir jābrīdina, ka ir pastāvīgi jāseko tam, vai nav novērojamas jebkādas negatīvas klīniskās izmaiņas, pašnāvnieciska uzvedība, domas par pašnāvību vai neparastas izmaiņas uzvedībā, kā arī nekavējoties jāvērsas pie speciālista gadījumos, kad šādi simptomi ir novērojami.

Diabētiskās perifēriskās neiropātijas izraisītas sāpes: tāpat kā citu līdzīgas iedarbības medikamentu (antidepresantu) lietošanas gadījumā, duloksetīna terapijas laikā un uzreiz pēc ārstēšanas pārtraukšanas ir ziņots par pašnāvniecisku domu un pašnāvnieciskas izturēšanās gadījumiem.

Informāciju par riska faktoriem attiecībā uz pašnāvību skatīt augstāk. Ārstiem jāaicina pacienti ziņot par jebkādam depresīvām domām vai izjūtām.

Lietošana bērniem un pusaudžiem līdz 18 gadu vecumam

Nodetrip nedrīkst lietot bērnu un pusaudžu līdz 18 gadu vecumam ārstēšanai. Klīniskajos pētījumos ar antidepresantiem ārstētiem bērniem un pusaudžiem salīdzinājumā ar placebo grupu biežāk tika konstatēta pašnāvnieciska izturēšanās (pašnāvības mēģinājumi un domas par pašnāvību) un naidīgums (galvenokārt agresija, opozicionāra izturēšanās un dusmas). Ja klīniskas nepieciešamības dēļ tomēr tiek pieņemts lēmums par šādu terapiju, pacients rūpīgi jānovēro attiecībā uz suicīda simptomiem (skatīt 5.1. apakšpunktu). Turklāt ilgtermiņā apkopotas drošuma informācijas saistībā ar bērnu un pusaudžu augšanu, nobriešanu, kā arī kognitīvo un ar uzvedību saistīto attīstību nav (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Asiņošana

Selektīvo serotonīna atpakaļsaistes inhibitoru (SSAI) un serotonīna/noradrenālīna atpakaļsaistes inhibitoru (SNAI), tostarp duloksetīna, lietošanas gadījumā saņemti ziņojumi par patoloģisku asiņošanu, piemēram, par ekhimozēm, purpuru un kuņģa-zarnu trakta asiņošanu. Duloksetīns var paaugstināt pēcdzemdību asiņošanas risku (skatīt 4.6. apakšpunktu). Pacientiem, kas lieto antikoagulantus un/vai zāles, kas, kā zināms, ietekmē trombocītu funkciju, (piemēram, NPL vai acetilsalicilskābe (ASS)), kā arī pacientiem ar zināmu noslieci uz asiņošanu ieteicams ievērot piesardzību.

Hiponatriēmija

Nodetrip lietošanas laikā ir aprakstīta hiponatriēmija, tostarp arī gadījumi, kad nātrija jonu koncentrācija serumā bijusi zemāka par 110 mmol/l. Hiponatriēmiju var izraisīt nepietiekamas antidiurētiskā hormona sekrēcijas sindroms jeb SIADH. Lielākā daļa hiponatriēmijas gadījumu aprakstīta gados vecākiem pacientiem, īpaši apvienojumā ar nesen bijušu vai esošu stāvokli, kas rada šķidruma līdzsvara traucējumu tendenci. Piesardzība jāievēro pacientiem ar palielinātu hiponatriēmijas risku, piemēram, gados vecākiem cilvēkiem, cirozes slimniekiem, dehidratētiem pacientiem vai ar diurētiskiem līdzekļiem ārstētiem pacientiem.

Ārstēšanas pārtraukšana

Pārtraucot ārstēšanu, pārtraukšanas simptomi rodas bieži, īpaši tad, ja terapija tiek pārtraukta pēkšņi (skatīt 4.8. apakšpunktu). Klīniskos pētījumos, pēkšņi pārtraucot ārstēšanu, blakusparādības radās aptuveni 45% ar Nodetrip ārstēto pacientu un 23% pacientu, kas lietoja placebo. Pārtraukšanas simptomu risks pēc SSAI un SNAI lietošanas pārtraukšanas var būt atkarīgs no vairākiem faktoriem, tostarp no terapijas ilguma, lietotās devas un devas samazināšanas ātruma. Visbiežāk novērotās blakusparādības ir minētas 4.8 apakšpunktā. Kopumā šie simptomi ir viegli vai vidēji smagi, tomēr dažiem pacientiem tie var būt smagi. Simptomi parasti rodas dažu pirmo dienu laikā pēc terapijas pārtraukšanas, bet ļoti retos gadījumos par šādiem simptomiem ziņots pacientiem, kas nejauši izlaiduši devu. Kopumā šie simptomi ir pašierobežojoši un parasti izzūd 2 nedēļu laikā, lai gan dažiem cilvēkiem tie var saglabāties ilgāk (2 – 3 mēnešus vai ilgāk). Tādēļ, pārtraucot terapiju, duloksetīna devu ieteicams samazināt pakāpeniski, vismaz 2 nedēļu laikā, ņemot vērā pacienta vajadzības (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Gados vecāki pacienti

Ir maz informācijas par Nodetrip 120 mg lietošanu gados vecākiem pacientiem ar depresiju un ģeneralizētu trauksmi. Tāpēc, lietojot maksimālo devu gados vecāku pacientu ārstēšanai, jāievēro piesardzība (skatīt 4.2. un 5.2. apakšpunktu).

Akatīzija/psihomotors nemiers

Duloksetīna lietošana ir saistīta ar akatīzijas, kam raksturīgs subjektīvi nepatīkams vai traucējošs nemiers un nepieciešamība kustēties, ko pavada nespēja mierīgi nosēdēt vai nostāvēt, rašanos. Šie simptomi visbiežāk rodas dažu pirmo terapijas nedēļu laikā. Pacientiem, kam rodas šie simptomi, devas palielināšana var radīt nelabvēlīgu ietekmi.

Duloksetīnu saturoši medikamenti

Dažādām indikācijām (diabētiskās neiropātijas izraisītu sāpju, depresijas, ģeneralizētas trauksmes un stresa urīna nesaturēšanas ārstēšanai) duloksetīns tiek lietots ar atšķirīgiem nosaukumiem. Vienlaicīgi nav ieteicams lietot vairāk nekā vienu duloksetīnu saturošu medikamentu.

Hepatīts/palielināts aknu enzīmu līmenis

Lietojot duloksetīnu, ziņots par aknu bojājuma gadījumiem, tostarp izteiktu aknu enzīmu līmeņa paaugstināšanos (> 10 reizes virs augšējās normas robežas), hepatītu un dzelti (skatīt 4.8. apakšpunktu). Vairumā gadījumu šie traucējumi radās pirmajos ārstēšanas mēnešos. Aknu bojājuma raksturs bija galvenokārt hepatocelulārs. Duloksetīns uzmanīgi jālieto pacientiem, kas tiek ārstēti ar citām aknu bojājumu izraisošām zālēm.

Seksuāla disfunkcija

Selektīvie serotonīna atpakaļsaistes inhibitori (SSRI)/ serotonīna norepinefrīna atpakaļsaistes inhibitori (SNRI) var izraisīt seksuālās disfunkcijas simptomus (skatīt 4.8. apakšpunktu). Ir ziņots par ilgstošu seksuālo disfunkciju, kuras simptomi ir saglabājušies pat pēc SSRI/SNRI lietošanas pārtraukšanas.

Saharoze

Nodetrip zarnās šķīstošās cietās kapsulas satur saharozi. Pacienti ar reti sastopamiem pārmantotiem fruktozes panesamības traucējumiem, glikozes-galaktozes malabsorbciju vai sukrāzes-izomaltāzes nepietiekamību nedrīkst lietot šīs zāles.

Nātrijs

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā kapsulā, - būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Monoamīnoksidāzes (MAO) inhibitori: serotonīna sindroma riska dēļ duloksetīnu nedrīkst lietot kombinācijā ar neselektīviem neatgriezeniskiem monoamīnoksidāzes (MAO) inhibitoriem, kā arī vismaz 14 dienas pēc ārstēšanas pārtraukšanas ar MAO inhibitoriem. Ņemot vērā duloksetīna pusperiodu, jānogaida vismaz 5 dienas pēc Nodetrip lietošanas pārtraukšanas, līdz var sākt lietot MAO inhibitoru (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Vienlaicīga Nodetrip lietošana ar selektīviem atgriezeniskiem MAO inhibitoriem, piemēram, moklobemīdu, nav ieteicama (skatīt 4.4. apakšpunktu). Antibiotika linezolid ir atgriezenisks, neselektīvs MAO inhibitors un to nedrīkst lietot pacienti, kas tiek ārstēti ar Nodetrip (skatīt 4.4. apakšpunktu).

CYP 1A2 inhibitori: CYP1A2 ir iesaistīts duloksetīna metabolismā, tāpēc vienlaicīga duloksetīna lietošana ar spēcīgiem CYP1A2 inhibitoriem izraisīs duloksetīna koncentrācijas paaugstināšanos. Fluvoksamīns (100 mg reizi dienā), spēcīgs CYP1A2 inhibitors, samazināja šķietamo duloksetīna plazmas klīrensu par aptuveni 77% un palielināja AUC₀₋₁ 6 reizes. Tāpēc Nodetrip nedrīkst lietot kombinācijā ar spēcīgiem CYP1A2 inhibitoriem, tādiem kā fluvoksamīns (skatīt 4.3. apakšpunktu).

CNS ietekmējošas zāles: duloksetīna lietošanas risks kombinācijā ar citām CNS ietekmējošām zālēm nav sistemātiski pētīts, izņemot šajā apakšpunktā aprakstītos gadījumus. Tātad ieteicams ievērot piesardzību, lietojot Nodetrip kombinācijā ar citiem centrālas darbības zāļu līdzekļiem vai vielām, tostarp alkoholu un sedatīviem zāļu līdzekļiem (piemēram, benzodiazepīniem, morfinmimētiskiem līdzekļiem, antipsihotiskiem līdzekļiem, fenobarbitālu, sedatīviem prehistamīna līdzekļiem).

Serotonīnērgiski līdzekļi: retos gadījumos pacientiem, kas lieto SSAI/SNAI vienlaikus ar serotonīnērgiskām zālēm, novērots serotonīna sindroms. Ieteicams ievērot piesardzību, lietojot Nodetrip vienlaikus ar serotonīnērgiskām zālēm, tādām kā SSAI, SNAI, tricikliskajiem antidepresantiem, piemēram, klomipramīnu vai amitriptilīnu, MAO inhibitoriem, piemēram, moklobemīdu vai linezolidu, divšķautņu asinszāli (*Hypericum perforatum*) vai triptāniem, tramadolu, petidīnu un triptofānu (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Duloksetīna ietekme uz citām zālēm

CYP1A2 metabolizētas zāles: teofilīna, CYP1A2 substrāta, farmakokinētiku vienlaicīga lietošana ar duloksetīnu (60 mg divreiz dienā) nozīmīgi neietekmēja.

CYP2D6 metabolizētas zāles: duloksetīns ir vidēji stiprs CYP2D6 inhibitors. Lietojot duloksetīna devu 60 mg divas reizes dienā kopā ar vienu dezipramīna (CYP2D6 substrāts) devu, dezipramīna AUC palielinājās trīs reizes. Vienlaicīga duloksetīna (40 mg divreiz dienā) lietošana palielina tolterodīna (2 mg divreiz dienā) līdzsvara stāvokļa AUC par 71%, bet neietekmē tā 5-hidroksilmetabolīta farmakokinētiku, un deva nav jāpielāgo. Jāievēro piesardzība, kad Nodetrip tiek lietots vienlaikus ar zāļu līdzekļiem, ko metabolizē galvenokārt CYP2D6 (risperidons, tricikliskie antidepresanti, kā piemēram nortriptilīns, amitriptilīns un imipramīns, īpaši tad, ja tiem ir šaurs terapeitiskais indekss (piemēram, flekainīds, propafenons un metoprolols)).

Perorālie pretapaugļošanās līdzekļi un citi steroīdie līdzekļi: *in vitro* pētījumu rezultāti liecina, ka duloksetīns neierosina CYP3A katalītisko aktivitāti. Specifiski *in vivo* zāļu mijiedarbības pētījumi nav veikti.

Antikoagulanti un antiagreganti: jāuzmanās, lietojot duloksetīnu kombinācijā ar perorāli lietojamiem antikoagulantiem vai antiagregantiem, jo ir palielināta asiņošanas iespējamība farmakodinamiskas mijiedarbības dēļ. Turklāt, lietojot duloksetīnu ar varfarīnu ārstētiem pacientiem, ir ziņots par palielinātu starptautisko standartizēto koeficientu (INR). Tomēr vienlaikus duloksetīna un varfarīna lietošana stabilas zāļu koncentrācijas gadījumā veseliem brīvprātīgajiem klīniskās farmakoloģijas pētījuma ietvaros neizraisīja klīniski nozīmīgas INR pārmaiņas, salīdzinot ar pētījuma sākumu, vai R- vai S-varfarīna farmakokinētikas pārmaiņas.

Citu zāļu ietekme uz duloksetīnu

Antacīdie līdzekļi un H2 antagonisti: duloksetīna lietošana vienlaikus ar alumīniju un magniju saturošiem antacīdiem līdzekļiem vai ar famotidīnu nozīmīgi neietekmēja ne duloksetīna uzsūkšanās ātrumu, ne apjomu pēc 40 mg perorālas devas lietošanas.

CYP1A2 induktori: populācijas farmakokinētikas analīzes liecina, ka smēķētājiem ir par gandrīz 50% zemāka duloksetīna koncentrācija plazmā nekā nesmēķētājiem.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Pētījumi dzīvniekiem liecina par reproduktīvu toksicitāti, ja duloksetīna sistēmiskais līmenis (AUC) ir mazāks nekā maksimālā klīniskā iedarbība (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Divi lieli novērošanas pētījumi neliecina par kopumā palielinātu būtisku iedzimtu patoloģiju risku (viens pētījums veikts ASV, un tajā iekļauti dati par 2500 gadījumiem, kad duloksetīns lietots pirmā grūtniecības trimestra laikā; otrs pētījums veikts ES, un tajā iekļauti dati par 1500 gadījumiem, kad duloksetīns lietots pirmā grūtniecības trimestra laikā). Analīze par noteiktām patoloģijām, piemēram, sirds patoloģijām, uzrāda neviennozīmīgus rezultātus.

ES veiktajā pētījumā duloksetīna iedarbība uz māti vēlīnā grūtniecības laikā (jebkurā brīdī no grūtniecības 20. nedēļas līdz dzemdībām) bija saistīta ar palielinātu priekšlaicīgu dzemdību risku (mazāk nekā 2 reizes, kas atbilst aptuveni sešiem papildu priekšlaicīgu dzemdību gadījumiem uz 100 sievietēm, kuras vēlīnā grūtniecības laikā lietojušas duloksetīnu). Lielākā daļa šādu gadījumu bija laikā starp grūtniecības 35. un 36. nedēļu. ASV veiktajā pētījumā šādu saistību nenovēroja.

ASV veikto novērojumu dati ļāva iegūt pierādījumus par palielinātu (mazāk kā 2 reizes) pēcdzemdību asiņošanas risku, ja duloksetīns ir lietots viena mēneša laikā pirms dzemdībām.

Epidemioloģiski dati liecina, ka SSAI lietošana grūtniecības laikā, īpaši vēlīnā periodā, var palielināt persistējošas pulmonālas hipertensijas (*persistent pulmonary hypertension in the newborn*; PPHN) risku jaundzimušajiem. Lai gan pētījumos nav pētīta PPHN saistība ar ārstēšanu ar SNAI, šo iespējamo duloksetīna radīto risku nevar izslēgt, ņemot vērā radniecīgo darbības mehānismu (serotonīna atpakaļsaistes inhibīcija).

Tāpat kā citu serotonīnerģisko zāļu lietošanas gadījumā, ja māte neilgi pirms dzemdībām lietojusi duloksetīnu, jaundzimušajam iespējami zāļu lietošanas pārtraukšanas izraisīti simptomi. Ar duloksetīnu novērotie lietošanas pārtraukšanas simptomi var būt hipotonija, trīce, nervozitāte, ēdināšanas grūtības, respiratorais distress un krampji. Vairums gadījumu radušies vai nu tūlīt pēc dzimšanas, vai dažas dienas pēc dzimšanas.

Nodetrip grūtniecības laikā drīkst lietot tikai tad, ja iespējamais guvums attaisno iespējamo risku auglim. Sieviete jāiesaka informēt ārstu, ja terapijas laikā viņai iestājas grūtniecība vai viņa plāno grūtniecību.

Barošana ar krūti

Duloksetīns ļoti vāji izdalās mātes pienā cilvēkam (balstoties uz pētījumu ar 6 pacientēm laktācijas periodā, kuras nebaroja bērnu ar krūti). Aprēķinātā dienas deva zīdaiņiem mg/kg veidā ir aptuveni 0,14% no mātes devas (skatīt 5.2. apakšpunktu). Duloksetīna drošums zīdaiņiem nav zināms, tādēļ Nodetrip lietošana zīdīšanas periodā nav ieteicama.

Fertilitāte

Pētījumos ar dzīvniekiem duloksetīns nav ietekmējis vīriešu fertilitāti, un ietekme uz sieviešu fertilitāti ir novērota tikai devās kas toksiskas mātei.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Nav veikti pētījumi, lai novērtētu ietekmi uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Nodetrip var izraisīt sedāciju un reiboni. Pacienti jābrīdina, ka gadījumā, ja viņiem rodas sedācija vai reibonis, viņiem jāizvairās no potenciāli bīstamu uzdevumu veikšanas (piem., automašīnas vadīšanas vai iekārtu apkalpošanas).

4.8. Nevēlamās blakusparādības

a. Drošuma profila apkopojums

Visbiežāk ar Nodetrip ārstētajiem pacientiem ar depresiju novērotās blakusparādības bija slikta dūša, galvassāpes, sausa mute, miegainība un reibonis. Tomēr vairums bieži novēroto blakusparādību bija viegli vai vidēji smagi izteiktas, tās parasti sākās ārstēšanas sākumā un vairumā gadījumu ārstēšanas gaitā mazinājās.

b. Nevēlamo blakusparādību apkopojuma tabula

1. tabulā norādītas nevēlamās blakusparādības, kas novērotas atbilstoši spontāniem ziņojumiem un ar placebo kontrolētos klīniskos pētījumos.

1. tabula: Blakusparādības

Biežuma kategorijas: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$), reti ($\geq 1/10\ 000$ līdz $< 1/1000$), ļoti reti ($< 1/10\ 000$).

Katrā biežuma kategorijā blakusparādības uzskaitītas to nopietnības pakāpes samazinājuma secībā.

Ļoti bieži	Bieži	Retāk	Reti	Ļoti reti
<i>Infekcijas un infestācijas</i>				
		Laringīts		
<i>Imūnās sistēmas traucējumi</i>				

			Anafilaktiska reakcija Paaugstinātas jutības reakcijas	
<i>Endokrīnās sistēmas traucējumi</i>				
			Hipotireoze	
<i>Vielmaiņas un uztures traucējumi</i>				
	Samazināta ēstgriba	Hiperglikēmija (īpaši ziņots diabēta pacientiem)	Dehidratācija Hiponatriēmija SIADH ⁶	
<i>Psihiskie traucējumi</i>				
	Bezmiegs Uzbudinājums Samazināta dzimumtieksme Trauksme Patoloģisks orgasms Patoloģiski sapņi	Domas par pašnāvību ^{5, 7} Miega traucējumi Bruksisms Dezorientācija Apātija	Pašnāvnieciska uzvedība ^{5, 7} Mānija Halucinācijas Agresija un dusmas ⁴	
<i>Nervu sistēmas traucējumi</i>				
Galvassāpes Miegainība	Reibonis Letarģija Trīce Parestēzijas	Miokloniski krampji Akatīzija ⁷ Nervozitāte Uzmanības traucējumi Garšas sajūtas traucējumi Diskinēzija Nemierīgo kāju sindroms Slikta miega kvalitāte	Serotonīna sindroms ⁶ Krampji ¹ Psihomotors nemiers ⁶ Ekstrapiramidāli simptomi	
<i>Acu bojājumi</i>				
	Redzes miglošanās	Midriāze Redzes traucējumi	Glaukoma	
<i>Ausu un labirinta bojājumi</i>				
	Troksnis ausīs ¹	Vertigo Sāpes ausīs		
<i>Sirds funkcijas traucējumi</i>				
	Sirdsklauves	Tahikardija Supraventikulāra aritmija, galvenokārt priekškambaru mirdzēšana		
<i>Asinsvadu sistēmas traucējumi</i>				
	Asinsspiediena paaugstināšanās ³ Pietvīkums	Samaņas zudums ² Hipertensija ^{3,7} Ortostatiska hipotensija ² Perifēra salšanas sajūta	Hipertensīvā krīze ^{3,6}	
<i>Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības</i>				

	Žāvāšanās	Rīkles aizžņaugšanas sajūta Deguna asiņošana	Intersticiāla plaušu slimība ¹⁰ Eozinofilā pneimonija ⁶	
<i>Kuņģa-zarnu trakta traucējumi</i>				
Slikta dūša Sausa mute	Aizcietējums Caureja Sāpes vēderā Vemšana Dispepsija Meteorisms	Kuņģa-zarnu trakta asiņošana ⁷ Gastroenterīts Atraugas Gastrīts Disfāģija	Stomatīts Svaigu asiņu piejaukums izkārnījumiem Slikta elpa Mikroskopiskais kolīts ⁹	
<i>Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi</i>				
		Hepatīts ³ Paaugstināts aknu enzīmu līmenis (ALAT, ASAT, sārmainā fosfatāze) Akūts aknu bojājums	Aknu mazspēja ⁶ Dzelte ⁶	
<i>Ādas un zemādas audu bojājumi</i>				
	Pastiprināta svīšana Izsitumi	Svīšana naktī Nātrene Kontaktdermatīts Auksti sviedri Fotosensitivitātes reakcijas Pastiprināta tendence uz zilumu veidošanos	Stīvensa- Džonsona sindroms ⁶ Angioneirotiska tūska ⁶	Ādas vaskulīts
<i>Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi</i>				
	Skeleta-muskuļu sāpes Muskuļu spazmas	Muskuļu saspringums Muskuļu raustīšanās	Trizms	
<i>Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi</i>				
	Dizūrija Pollakiūrija	Urīna aizture Apgrūtināta urinēšana Niktūrija Poliūrija Pavājināta urīna plūsma	Izmainīts urīna aromāts	
<i>Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības</i>				
	Erektīla disfunkcija Ejakulācijas traucējumi Aizkavēta ejakulācija	Ginekoloģiska asiņošana Menstruālā cikla traucējumi Seksuāla disfunkcija Sāpes sēkliniekos	Menopauzes simptomi Galaktoreja Hiperprolaktinē mija Pēcdzemdību asiņošana ⁶	

Ļoti bieži	Bieži	Retāk	Reti	Ļoti reti
<i>Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā</i>				
	Kritieni ⁸ Nespēks	Sāpes krūtīs ⁷ Slikta pašsajūta Aukstuma sajūta Slāpes Drebuļi Savārgums Karstuma sajūta Grūtības staigāt		
<i>Izmeklējumi</i>				
	Samazināta ķermeņa masa	Palielināta ķermeņa masa Paaugstināts kreatinīna fosfokināzes līmenis asinīs Paaugstināts kālija līmenis asinīs	Paaugstināts holesterīna līmenis asinīs	

¹ Par krampjiem un trokšņiem ausīs ziņots arī pēc ārstēšanas pārtraukšanas.

² Ziņots par ortostatiskas hipotensijas un sinkopes gadījumiem, īpaši ārstēšanas sākumā.

³ Skatīt 4.4. apakšpunktu.

⁴ Par agresijas un dusmu gadījumiem īpaši ziņots ārstēšanas sākumā vai pēc ārstēšanas pārtraukšanas.

⁵ Par pašnāvniecisku domu un pašnāvnieciskas uzvedības gadījumiem ziņots duloksetīna terapijas laikā vai neilgi pēc ārstēšanas pārtraukšanas (skatīt 4.4. apakšpunktu).

⁶ Aprēķinātais biežums pēcreģistrācijas uzraudzības periodā ziņotajām blakusparādībām. Nav novērota ar placebo kontrolētos klīniskajos pētījumos.

⁷ No placebo statistiski nozīmīgi neatšķiras.

⁸ Kritieni biežāk novēroti gados vecākiem pacientiem (vecums ≥ 65 gadi).

⁹ Biežums ir pamatots ar visiem klīniskā pētījuma datiem.

¹⁰ Aprēķinātais biežums pamatojoties uz placebo kontrolētiem klīniskiem pētījumiem.

c. Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Duloksetīna lietošanas pārtraukšana (īpaši pēkšņa) bieži izraisa pārtraukšanas simptomus. Visbiežāk novērotās reakcijas ir reibonis, jušanas traucējumi (tostarp parestēzijas vai elektriskās strāvas triecieniem līdzīgas sajūtas, īpaši galvā), miega traucējumi (tostarp bezmiegs un intensīvi sapņi), nogurums, miegainība, uzbudinājums vai trauksme, slikta dūša un/vai vemšana, trīce, galvassāpes, muskuļu sāpes, aizkaitināmība, caureja, hiperhidroze un reibonis.

Kopumā, pārtraucot lietot SSAI un SNAI, šīs reakcijas ir vieglas vai vidēji smagas un pašierobežojošas, tomēr dažiem pacientiem tās var būt smagas un/vai ilgstošas. Tādēļ, ja ārstēšana ar duloksetīnu nav vairāk nepieciešama, ieteicams terapiju pārtraukt, pakāpeniski samazinot devu (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).

Trīs klīnisko pētījumu par duloksetīna lietošanu pacientiem ar diabētiskās neiropātijas izraisītām sāpēm 12 nedēļu akūtā fāzē duloksetīna grupas pacientiem, salīdzinot ar placebo grupu, tika novērota neliela, taču statistiski nozīmīga glikozes daudzuma palielināšanās asinīs. HbA1c bija stabils gan ar duloksetīnu, gan ar placebo ārstētiem pacientiem. Šo pētījumu pagarinājuma fāzē, kas ilga līdz 52 nedēļām, konstatēja HbA1c pieaugumu gan duloksetīna, gan standarta terapijas grupās, bet duloksetīna lietotāju grupā vidējais pieaugums bija par 0,3% lielāks. Konstatēja arī nelielu glikozes līmeņa pieaugumu tukšā dūšā un kopējā holesterīna pieaugumu ar duloksetīnu ārstētiem pacientiem, bet standarta terapijas grupā laboratoriskās analīzes liecināja par nelielu šo raksturlielumu samazinājumu.

Pēc sirdsdarbības ātruma korigētais QT intervāls ar duloksetīnu ārstētiem pacientiem neatšķīrās no tā,

kas novērots ar placebo ārstētiem pacientiem. Ar duloksetīnu un placebo ārstētiem pacientiem netika novērotas klīniski nozīmīgas atšķirības QT, PR, QRS un QTcB rādītājos.

d. Pediatriskā populācija

Klīniskajos pētījumos ar duloksetīnu tika ārstēti 509 bērni 7 - 17 gadu vecumā, kuriem bija klīniska depresija, un 241 bērns, kam 7 - 17 gadu vecumā bija ģeneralizēta trauksme. Parasti bērniem un pusaudžiem duloksetīna izraisītās nevēlamās blakusparādības bija līdzīgas tām, kādas novērotas pieaugušajiem.

467 bērniem, kuri klīniskajos pētījumos sākotnēji tika randomizēti duloksetīna lietošanai, pēc 10 nedēļām ķermeņa masa bija samazinājusies vidēji par 0,1 kg salīdzinājumā ar palielināšanos par vidēji 0,9 kg pacientiem (n = 353), kuri bija saņēmuši placebo. Pēc tam četrus līdz sešus mēnešus ilgajā pētījuma pagarinājumā pacientu vidējā tendence bija atgūt sākotnējās ķermeņa masas paredzamās procentīles, pamatojoties uz datiem par populācijas vecumu un dzimuma piederību.

Līdz deviņus mēnešus ilgos pētījumos ar duloksetīnu ārstētajiem bērniem ir novērota auguma garuma procentīles samazināšanās vidēji par 1% (samazināšanās par 2% 7 - 11 gadus veciem bērniem un palielināšanās par 0,3% 12 - 17 gadus veciem pusaudžiem (skatīt 4.4. apakšpunktu)).

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvumu/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontakthinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Ziņots par pārdozēšanas gadījumiem, lietojot duloksetīnu vienu pašu vai kombinācijā ar citām zālēm, duloksetīna devai sasniedzot 5400 mg. Ir ziņots par dažiem letāliem gadījumiem, galvenokārt jauktas pārdozēšanas gadījumā, bet arī tikai ar duloksetīna devu aptuveni 1000 mg. Pārdozēšanas pazīmes un simptomi (duloksetīns viens pats vai kombinācijā ar citām zālēm) ir miegainība, koma, serotonīna sindroms, krampji, vemšana un tahikardija.

Duloksetīnam nav zināma specifiska antidota, bet, ja rodas serotonīna sindroms, var apsvērt specifisku terapiju (piemēram, ar ciproheptadīnu un/vai temperatūras kontroli). Jānodrošina elpceļu caurlaidība. Ieteicams kontrolēt sirdsdarbību un dzīvībai svarīgās pazīmes un veikt atbilstošu simptomātisku un uzturošu ārstēšanu. Var būt indicēta kuņģa skalošana, ja tā tiek veikta neilgi pēc iekšķīgās lietošanas vai simptomātiskiem pacientiem. Aktivētā ogle var noderīgi mazināt uzsūkšanos. Duloksetīnam ir liels izkliedes tilpums, tāpēc forsētā diurēze, hemoperfūzija un apmaiņas perfūzija nebūs noderīgas.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: citi antidepresanti. ATK kods: N06AX21.

Darbības mehānisms

Duloksetīns ir kombinēts serotonīna (5-HT) un noradrenalīna (NA) atpakaļsaistes inhibitors. Tas vāji kavē dopamīna atpakaļsaisti bez nozīmīgas afinitātes pret histamīnerģiskiem, dopamīnerģiskiem, holīnerģiskiem un adrenerģiskiem receptoriem. Duloksetīns atkarībā no devas paaugstina serotonīna un noradrenalīna līmeni ārpus šūnas dažādos dzīvnieku galvas smadzeņu apvidos.

Farmakodinamiskā iedarbība

Preklīniskajos pētījumos duloksetīns normalizēja sāpju sliekšņa līmeņus vairākos neiropatijas un iekaisuma izraisītu sāpju modeļos, kā arī mazināja sāpes pastāvīgu sāpju modelī. Uzskata, ka

duloksetīna pretsāpju darbība ir saistīta ar descendējošo sāpes inhibējošo ceļu potencēšanu centrālajā nervu sistēmā.

Klīniskā efektivitāte un drošums

Depresija: Nodetrip tika pētīts klīniskā programmā, kurā piedalījās 3158 pacients (1285 iedarbības pacientgadi), kuri atbilda DSM-IV smagas depresijas kritērijiem. Nodetrip efektivitāte ieteicamajā devā – 60 mg reizi dienā – tika pierādīta trijos no trīs randomizētajiem, dubultmaskētajiem, placebo kontrolētajiem, fiksētas devas akūtajiem pētījumiem ambulatoriskiem pacientiem ar depresiju. Kopumā Nodetrip efektivitāte pierādīta, lietojot no 60 līdz 120 mg dienas devu piecos no septiņiem randomizētajiem, dubultmaskētajiem, placebo kontrolētajiem, fiksētas devas akūtajiem pētījumiem pieaugušiem ambulatoriskiem pacientiem ar depresiju.

Nodetrip konstatēts statistisks pārkums pār placebo, nosakot uzlabošanos pēc 17 punktu Hamiltona Depresijas Vērtēšanas skalas (Hamilton Depression Rating Scale, HAM-D) kopējā punktu skaita (tostarp gan pēc emocionālajiem, gan somatiskajiem depresijas simptomiem). Nodetrip lietošanas gadījumā, salīdzinot ar placebo, bija arī statistiski nozīmīgi labāki atbildes reakcijas un remisijas raksturlielumi. Tikai nelielai pivotālos klīniskos pētījumos iekļauto pacientu daļai bija smaga depresija (sākotnēji HAM-D > 25).

Recidīvu profilakses pētījumā pacientus, kam bija atbildes reakcija pret 12 nedēļu akūtu ārstēšanu ar nekodētu Nodetrip 60 mg reizi dienā, tika nejaušināti iedalīti turpmākās 6 mēnešus saņemt vai nu Nodetrip 60 mg reizi dienā, vai placebo. Lietojot Nodetrip pa 60 mg reizi dienā, novēroja statistiski nozīmīgu pārkumu, salīdzinot ar placebo ($p=0,004$) primāro iznākumu, depresijas recidīvu novēršanas ziņā, kas tika izteikta ar laiku līdz recidīvam. Recidīvu biežums 6 mēnešu dubultmaskētajā novērošanas periodā bija attiecīgi 17% un 29% duloksetīna un placebo lietotāju grupās.

52 nedēļu ilgas placebo kontrolētas dubultmaskētas terapijas laikā ar duloksetīnu ārstētiem pacientiem ar recidivējošu depresiju bija ievērojami ilgāks bezsimptomu periods ($p<0,001$), salīdzinot ar pacientiem, kas tika nejaušināti iedalīti placebo grupā. Visiem pacientiem iepriekš bija atbildes reakcija pret duloksetīnu nemaskētas duloksetīna terapijas laikā (28 - 34 nedēļas), lietojot devu 60 – 120 mg dienā. 52 nedēļu ilgas placebo kontrolētas dubultmaskētas terapijas fāzes laikā 14,4% ar duloksetīnu ārstēto pacientu un 33,1% ar placebo ārstēto pacientu radās depresijas simptomu recidīvs ($p<0,001$).

Nodetrip iedarbība uz gados vecākiem pacientiem (≥ 65 gadi) ar depresiju, lietojot 60 mg vienu reizi dienā, tika īpaši pētīta pētījumā, kurā ar duloksetīnu ārstētiem pacientiem (salīdzinājumā ar pacientiem, kuri tika ārstēti ar placebo) tika konstatēta statistiski nozīmīga atšķirība HAM-D17 rādītāja samazinājumā. Nodetrip 60 mg vienu reizi dienā panesamība gados vecākiem pacientiem bija pielīdzināma panesamībai, kura tika novērota gados jaunākiem pieaugušajiem. Tomēr informācija par gados vecāku pacientu ārstēšanu ar maksimālo devu (120 mg dienā) ir ierobežota, un tāpēc, ārstējot gados vecākus pacientus, ir jāievēro piesardzība.

Ģeneralizēta trauksme: Nodetrip bija statistiski nozīmīgi pārkums par placebo piecos no pieciem pētījumiem, no kuriem četri bija randomizēti, dubultakli, ar placebo kontrolēti akūti pētījumi, bet viens – recidīvu profilakses pētījums ar pieaugušajiem ar ģeneralizētu trauksmi.

Nodetrip bija statistiski nozīmīgi pārkums par placebo, mērot pēc labāka kopējā rādītāja pēc Hamiltona Trauksmes skalas (Hamilton Anxiety Scale) (HAM-A)) un pēc vispārējā funkcionālā uzlabojuma rādītāja pēc Šihena Rīcībnespējas vērtēšanas skalas (Sheehan Disability Scale (SDS)). Salīdzinot ar placebo, atbildes reakcijas un remisijas rādītāji arī bija augstāki, lietojot Nodetrip. Nodetrip lietotājiem tika konstatēti ar venlafaksīnu salīdzināmi efektivitātes rādītāji, vērtējot kopējo rādītāju uzlabojumu pēc HAM-A skalas.

Recidīvu profilakses pētījumā pacienti ar atbildes reakciju uz 6 mēnešus ilgu akūtā stāvokļa atklātu ārstēšanu ar Nodetrip tika nejaušināti iedalīti Nodetrip vai placebo lietotājos uz vēl papildu 6 mēnešiem. Pacientiem, kuri lietoja Nodetrip 60 mg - 120 mg vienu reizi dienā recidīvu profilaksei, konstatēja statistiski nozīmīgu pārkumu, salīdzinot ar placebo ($p<0.001$), mērot pēc laika līdz

recidīvam. Recidīvu biežums 6 mēnešus ilgā dubultklā kontroles periodā bija 14% Nodetrip lietotājiem un 42% placebo lietotājiem.

Tika veikts pētījums par vienu reizi dienā lietotu Nodetrip 30 – 120 mg (izvēloties pēc vajadzības) devu efektivitāti gados vecākiem pacientiem (pēc 65 gadu vecuma) ar ģeneralizētu trauksmi, un šī pētījuma laikā tika novērots, ka, salīdzinot ar placebo saņēmušajiem pacientiem, ar duloksetīnu ārstētajiem pacientiem statistiski nozīmīgi uzlabojās kopējais pēc HAM-A skalas iegūtais rezultāts. Vienu reizi dienā lietotu Nodetrip 30 – 120 mg devu efektivitāte un drošums gados vecākiem pacientiem ar ģeneralizētu trauksmi bija līdzīgs tam, kas pētījumos novērots gados jauniekiem pieaugušiem pacientiem. Tomēr dati par gados vecākiem pacientiem, kuri saņēmuši maksimālo devu (120 mg dienā), ir ierobežoti, tādēļ gadījumos, kad šāda deva tiek lietota gados vecākiem pacientiem, ieteicams ievērot piesardzību.

Diabētiskās perifēriskās neiropatijas izraisītas sāpes: Nodetrip efektivitāte diabētiskās neiropatijas izraisītu sāpju ārstēšanā tika noteikta divos randomizētos, 12 nedēļas ilgos, dubultmaskētos, placebo kontrolētos, fiksētas devas pētījumos pieaugušajiem (22 līdz 88 gadi) ar diabētiskās neiropatijas izraisītām sāpēm vismaz pēdējo sešu mēnešu laikā. Pacienti ar diagnosticētu smagu depresiju šajos pētījumos netika iekļauti. Primārais iznākums bija reizi nedēļā noteiktais vidējais 24 stundu vidējais sāpju raksturlielums, kuru dienasgrāmātā ik dienas atzīmēja pacienti uz 11 punktu Likerta (*Likert*) skalas.

Abos pētījumos, lietojot Nodetrip 60 mg vienu reizi dienā un 60 mg divas reizes dienā, tika novērota ievērojama sāpju samazināšanās, salīdzinot ar placebo. Dažiem pacientiem zāļu iedarbība tika konstatēta ārstēšanas pirmās nedēļas laikā. Atšķirība vidējās uzlabošanās ziņā starp abām aktīvās terapijas grupām bija nenoīmīga. Sāpju samazināšanos par vismaz 30% novēroja aptuveni 65% ar duloksetīnu ārstēto pacientu, salīdzinot ar 40% placebo grupā. Atbilstošie skaitļi sāpju samazinājumam par vismaz 50% bija attiecīgi 50% un 26%. Klīnisko atbildes reakcijas pakāpi (50% vai izteiktāka sāpju mazināšanās) analizēja atkarībā no tā, vai pacientam radās miegainība ārstēšanas laikā. Pacientiem, kam neradās miegainība, klīnisko atbildes reakciju novēroja 47% pacientu, kas saņēma duloksetīnu un 27% pacientu, kas saņēma placebo. Klīniskās atbildes reakcijas pakāpe pacientiem, kam radās miegainība, bija 60%, lietojot duloksetīnu, un 30%, lietojot placebo. Pacienti, kam nebija vērojama sāpju mazināšanās par 30% 60 dienu ilgas terapijas laikā, nerasniedza šo līmeni turpmākas ārstēšanas laikā.

Atklātā ilglaicīgā un nekontrolētā pētījumā sāpju samazināšanās pacientiem, atbildot uz 8 nedēļu ārstēšanu ar Nodetrip (60 mg reizi dienā), saglabājās turpmākajos 6 mēnešos, nosakot 24 stundu vidējo sāpju raksturlielumu pēc izmaiņām Brief Pain Inventory (BPI).

Pediātriskā populācija

Duloksetīns nav pētīts pacientiem līdz septiņu gadu vecumam. Ar 7 - 17 gadus veciem bērniem (n = 800), kam bija smaga depresija, tika veikti divi paralēli randomizēti dubultmaskēti klīniskie pētījumi (skatīt 4.2. apakšpunktu). Abos šajos pētījumos bija 10 nedēļu ilga placebo un ar aktīvo vielu (fluoksetīna) kontrolēta akūtā fāze, kam sekoja sešus mēnešus ilgs ar aktīvo vielu kontrolēts pētījuma pagarinājums. Ne duloksetīna (lietojot pa 30–120 mg), ne aktīvās kontroles grupā (lietojot pa 20–40 mg fluoksetīna) netika novērotas statistiski nozīmīgas atšķirības ar placebo, salīdzinot kopējo vērtējumpunktu skaitu, kas iegūts pēc Bērnu depresijas vērtēšanas pārskatītās skalas (CDRS-R), pētījuma sākumā un beigās. Salīdzinājumā ar pacientiem, kuri tika ārstēti ar fluoksetīnu, duloksetīnu saņēmušajiem pacientiem nevēlamu blakusparādību, galvenokārt sliktas dūšas, dēļ zāļu lietošanu pārtrauca biežāk. 10 nedēļu ilgajā akūtās ārstēšanas periodā tika ziņots par pašnāvniecisku uzvedību (duloksetīns 0/333 [0%], fluoksetīns 2/225 [0,9%], placebo 1/220 [0,5%]). Visu 36 pētījuma nedēļu garumā pacientiem 6 no 333 pacientiem, sākotnēji randomizētiem ar duloksetīnu un 3 no 255 pacientiem, sākotnēji randomizētiem ar fluoksetīnu novēroja pašnāvniecisku uzvedību (sastopamība bija 0,039 gadījumi uz pacienta gadu, lietojot duloksetīnu un 0,026 lietojot fluoksetīnu). Turklāt vienam pacientam, kas pārgāja no placebo grupas uz duloksetīnu, tā lietošanas laikā novēroja pašnāvniecisku uzvedību.

Veikts randomizēts dubultmaskēts, ar placebo kontrolēts pētījums par 7 - 17 gadus veciem pacientiem (n = 272) ar ģeneralizētu trauksmi. Pētījumam bija 10 nedēļu ilga ar placebo kontrolēta akūtās terapijas fāze, un pēc tās bija 18 nedēļu ilgs ārstēšanas perioda pagarinājums. Šajā pētījumā tika izmantota elastīga devu shēma, lai būtu iespējams devu lēni palielināt no 30 mg vienu reizi dienā līdz lielākai devai (maksimālā deva bija 120 mg reizi dienā). Sākot ar otro nedēļu pēc duloksetīna terapijas sākuma, tika novērota ievērojami izteiktāka ģeneralizētas trauksmes simptomu vājināšanās (saskaņā ar *PARS (Paediatric Anxiety Rating Scale)* skalu ģeneralizētas trauksmes vērtēšanai (vidējā atšķirība starp duloksetīna un placebo grupām punktā 2.7 [95% CI 1.3-4.0])), kas pēc 10 nedēļām joprojām atbilda primārā vērtēšanas kritērija vērtībai. 10 nedēļas ilgajā akūtās terapijas fāzē tika novērots, ka nebija statistiski nozīmīgas atšķirības zāļu lietošanas pārtraukšanā blakusparādību dēļ duloksetīna grupā un placebo grupā. Diviem pacientiem, kuri pēc akūtās fāzes placebo vietā bija sākuši lietot duloksetīnu, pagarinājuma fāzē duloksetīna lietošanas laikā bija pašnāvnieciska uzvedība. Pie slēdziena par vispārēju ieguvuma /riska attiecību šajā vecuma grupā nav nonākts (skatīt arī apakšpunktus 4.2. un 4.8.).

Veikts viens pētījums ar pediatrikiem pacientiem, kam bija juvenils primārs fibromialģijas sindroms (JPFS), un pētījuma laikā ar duloksetīnu ārstēto pacientu grupa pēc primārā iznākuma neatšķīrās no placebo grupas. Tas nozīmē, ka šajā pediatriko pacientu populācijā efektivitāte netika pierādīta. Randomizētajā dubultmaskētajā, ar placebo kontrolētajā duloksetīna pētījumā ar paralēlām grupām piedalījās 184 pusaudži vecumā no 13 līdz 18 gadiem (vidējais vecums bija 15,53 gadi), kuriem bija JPFS. Pētījumam bija 13 nedēļas ilgs dubultmaskēts periods, un tā laikā pacienti randomizēti saņēma 30 vai 60 mg duloksetīna dienas devas vai placebo. Vērtējot pēc primārā iznākuma, tā noteikšanai izmantojot pēc *Brief Pain Inventory (BPI)* iegūto vidējo sāpju intensitātes novērtējumu, nav novērota duloksetīna efektivitāte, atvieglojot sāpes; sākotnējo mazāko kvadrātu (MK) vidējās pārmaiņas 13. nedēļā saskaņā ar sāpju intensitātes vidējo novērtējumu pēc *BPI* placebo grupā bija -0,97 salīdzinājumā ar -1,62 30 un 60 mg duloksetīna devu grupās (p = 0,052). Pētījumā iegūtie drošumu raksturojošie rezultāti atbilda pazīstamajam duloksetīna drošuma profilam.

Eiropas Zāļu aģentūra atbrīvojusi no pienākuma iesniegt pētījumu rezultātus par Nodetrip visās pediatrikās populācijās apakšgrupās, ārstējot depresiju, diabētiskas neiropatiskas sāpes un ģeneralizētu trauksmi. Informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Duloksetīns tiek lietots viena enantiomēra veidā. Duloksetīnu ekstensīvi metabolizē oksidatīvie enzīmi (CYP1A2 un polimorfiskais CYP2D6), pēc tam notiek konjugācija. Duloksetīna farmakokinētika liecina par lielu mainību starp subjektiem (parasti 50 – 60%), daļēji dzimuma, vecuma, smēķēšanas ieradumu un CYP2D6 metabolizētāja statusa dēļ.

Uzsūkšanās: duloksetīns labi uzsūcas pēc iekšķīgas lietošanas, C_{max} sasniedzot 6 stundas pēc devas lietošanas. Duloksetīna absolūtā bioloģiskā pieejamība variē no 32% līdz 80% (vidēji 50%). Uzturs aizkavē maksimālās koncentrācijas sasniegšanu no 6 līdz 10 stundām, un tas uz nozīmības robežas samazina uzsūkšanās apjomu (par aptuveni 11%). Šīm pārmaiņām nav klīniskas nozīmes.

Izkliede: aptuveni 96% duloksetīna saistās ar cilvēka plazmas olbaltumiem. Duloksetīns saistās gan ar albumīnu, gan alfa-1 skābo glikoproteīnu. Saistīšanos ar olbaltumiem neietekmē ne nieru, ne aknu darbības traucējumi.

Biotransformācija: duloksetīns tiek ekstensīvi metabolizēts, un metabolīti tiek izvadīti galvenokārt urīnā. Divu galveno metabolītu – 4-hidroksiduloksetīna glikuronīda savienojuma un 5-hidroksi - 6-metoksiduloksetīna sulfāta savienojuma – veidošanos katalizē citohromi P450-2D6 un 1A2. Ņemot vērā *in vitro* pētījumu rezultātus, cirkulējošie duloksetīna metabolīti tiek uzskatīti par farmakoloģiski neaktīviem. Duloksetīna farmakokinētika pacientiem, kas ir vāji metabolizētāji attiecībā uz CYP2D6, nav īpaši pētīta. Ierobežots datu apjoms liecina, ka duloksetīna līmenis plazmā šiem pacientiem ir augstāks.

Eliminācija: duloksetīna eliminācijas pusperiods variē no 8 līdz 17 stundām (vidēji 12 stundas). Pēc

intravenozas devas ievadīšanas duloksetīna plazmas klīrenss variē no 22 l/h līdz 46 l/h (vidēji 36 l/h). Pēc perorālas devas ievadīšanas duloksetīna šķietamais plazmas klīrenss variē no 33 līdz 261 l/h (vidēji 101 l/h).

Īpašas pacientu grupas:

Dzimums: atklātas farmakokinētikas atšķirības vīriešiem un sievietēm (sievietēm šķietamais plazmas klīrenss ir par aptuveni 50% mazāks). Ņemot vērā klīrensa robežu pārklāšanos, dzimuma noteiktās farmakokinētikas atšķirības neattiecināma ieteikumu sievietēm lietot mazāku devu.

Vecums: farmakokinētikas atšķirības atklātas starp gados jaunākām un vecākām sievietēm (≥ 65 g. v.) (gados vecākām pacientēm AUC palielinās par aptuveni 25% un pusperiods ir par aptuveni 25% ilgāks), lai gan šo pārmaiņu apjoms nav pietiekams, lai attaisnotu devas korekcijas. Kopumā ieteicams uzmanīties, ārstējot gados vecākus pacientus (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi: pacientiem ar terminālu nieru slimību (TNS), kam tiek veikta dialīze, ir divas reizes lielāki duloksetīna C_{max} un AUC raksturlielumi nekā veseliem cilvēkiem. Ir maz duloksetīna farmakokinētikas datu pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem.

Aknu darbības traucējumi: vidēji smaga aknu slimība (B grupa pēc *Child Pugh* klasifikācijas) ietekmēja duloksetīna farmakokinētiku. Salīdzinot ar veseliem cilvēkiem, pacientiem ar vidēji smagu aknu slimību duloksetīna šķietamais plazmas klīrenss bija par 79% mazāks, šķietamais terminālais pusperiods bija 2,3 reizes garāks, un AUC bija 3,7 reizes lielāks. Duloksetīna un tā metabolītu farmakokinētika pacientiem ar vieglu vai vidēji smagu aknu mazspēju nav pētīta.

Sievietes bērna barošanas ar krūti laikā: duloksetīna ietekmi pētīja 6 sievietēm zīdīšanas periodā vismaz 12 nedēļas pēc dzemdībām. Duloksetīns ir konstatēts mātes pienā, un līdzsvara koncentrācija mātes pienā ir aptuveni viena ceturtdaļa no koncentrācijas plazmā. Lietojot 40 mg divas reizes dienā, duloksetīna daudzums mātes pienā ir aptuveni 7 μ g dienā. Zīdīšana neietekmēja duloksetīna farmakokinētiku.

Pediātriskā populācija: duloksetīna farmakokinētika pēc perorālas 20–120 mg devu lietošanas vienu reizi dienā 7 - 17 gadus veciem bērniem, kam bija smaga depresija, tika raksturota, izmantojot populācijas modelēšanas analīzes un trijos pētījumos iegūtus datus. Saskaņā ar šo modeli prognozētā duloksetīna līdzsvara koncentrācija bērnu vecuma pacientu plazmā vairumā gadījumu bija tajā pašā intervālā, kas novērots pieaugušiem pacientiem.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Standarta testu sērijā duloksetīns nebija genotoksisks, žurkām tas nebija kancerogēniskais. Kancerogenitātes pētījumā žurkām aknās atklāja daudzkodolu šūnas, bet citu histopatoloģisku pārmaiņu nebija. To izraisošais mehānisms un klīniskā nozīme nav zināma. Pelu mātītēm, kas saņēma duloksetīnu 2 gadus, biežāk konstatēja hepatocelulāras adenomas un karcinomas, gan lietojot tikai lielu devu (144 mg/kg dienā), taču to uzskatīja par sekundāru izpausmi aknu mikrosomālo enzīmu indukcijai. Šo datu par pelēm nozīme cilvēkam nav zināma. Žurku mātītēm, kas saņēma duloksetīnu (45 mg/kg dienā) pirms pārošanās un tās laikā, kā arī grūsnības sākumā, konstatēja mazāku barības patēriņu mātītei un mazāku ķermeņa masu, pārošanās cikla pārtraukumu, mazākus dzīvi dzimušo indeksus un pēcnācēju dzīvotspēju, kā arī pēcnācēju augšanas aizkavēšanos, ja sistēmiskās iedarbības līmenis bija ne vairāk kā maksimālā klīniskā iedarbība (AUC). Embriotoksicitātes pētījumā trušiem biežāk novēroja kardiovaskulāras un skeleta malformācijas, ja sistēmiskās iedarbības līmenis bija zemāks nekā maksimālā klīniskā iedarbība (AUC). Citā pētījumā, kurā tika pārbaudīta cita duloksetīna sāls lielāka deva, nenovēroja nekādas malformācijas. Prenatālās/postnatālās toksicitātes pētījumā žurkām duloksetīns izraisīja nelabvēlīgu ietekmi uz pēcnācēju izturēšanos, ja iedarbības līmenis bija mazāks nekā maksimālā klīniskā iedarbība (AUC).

Pētījumos ar jaunām žurkām pēc 45 mg/kg lielu dienas devu lietošanas ir novērota pārejoša ietekme uz nervu sistēmu un uzvedību, ievērojama ķermeņa masas un apēstās barības daudzuma samazināšanās,

aknu enzīmu aktivitātes palielināšanās un aknu šūnu vakuolizēšanās. Duloksetīna kopējā toksicitāte jaunām žurkām bija tāda pati kā pieaugušām žurkām. Tika noteikts, ka dienas deva 20 mg/kg neizraisa nevēlamas blakusparādības..

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Kapsulas sastāvs

Hipromeloze
Hipromelozes acetāta sukcināts
Saharoze
Cukura lodītes
Talks
Titāna dioksīds (E171)
Trietilcitrāts

Kapsulas apvalks

Nodetrip 30 mg

Želatīns

Nātrija laurilsulfāts

Titāna dioksīds (E171)

Indigokarmīns (E132)

Pārtikas zaļā tinte

Pārtikas zaļā tinte satur:

Melno sintētisko dzelzs oksīdu (E172)

Dzelteno sintētisko dzelzs oksīdu (E172)

Propilēnglikolu

Šellaku

Nodetrip 60 mg

Želatīns

Nātrija laurilsulfāts

Titāna dioksīds (E171)

Indigokarmīns (E132)

Dzeltenais dzelzs oksīds (E172)

Pārtikas baltā tinte

Pārtikas baltā tinte satur:

Titāna dioksīdu (E171)

Propilēnglikolu

Šellaku

Povidonu

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

3 gadi.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai sargātu no mitruma. Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Polivinilhlorīda (PVH), polietilēna (PE) un polihlortrifluoretilēna (PHTFE) plāksnītes ar alumīnija foliju.

Nodetrip 30 mg

Nodetrip 30 mg ir paciņās pa 7 vai 28 zarnās šķīstošajām cietajām kapsulām.

Nodetrip 60 mg

Nodetrip 60 mg ir paciņās pa 28, 56, 84 vai 98 zarnās šķīstošajām cietajām kapsulām un vairāku kastīšu iepakojumos, kuros ir 100 (5 iepakojumi ar 20) un 500 (25 iepakojumi ar 20) zarnās šķīstošajām cietajām kapsulām.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Nav īpašu prasību.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS /PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2004. gada 17. decembris

Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2009. gada 24. jūnijs

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē

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

II PIELIKUMS

- A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāja, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Recepšu zāles.

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

- **Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums**

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsaucē datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

- **Riska pārvaldības plāns (RPP)**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Zāles vairs nav reģistrētas

A. MARKĒJUMA TEKSTS

Zāles vairs nav reģistrētas

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**30 MG ZARNĀS ŠĶĪSTOŠO CIETO KAPSULU KASTĪTE****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Nodetrip 30 mg zarnās šķīstošās cietās kapsulas
Duloxetine

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Kapsulā ir 30 mg duloksetīna hidrohlorīda veidā

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur saharozi
Papildu informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

28 zarnās šķīstošās cietās kapsulas
7 zarnās šķīstošās cietās kapsulas

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Iekšķīgai lietošanai.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt oriģinālajā iepakojumā, lai sargātu no mitruma. Uzglabāt temperatūrā līdz 30 °C.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/04/297/001 (28 zarnās šķīstošās cietās kapsulas)
EU/1/04/297/006 (7 zarnās šķīstošās cietās kapsulas)

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Nodetrip 30 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC:
SN:
NN:

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES
30 mg zarnās šķīstošās cietās kapsulas

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Nodetrip 30 mg zarnās šķīstošās cietās kapsulas
Duloxetine

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Esteve

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

Zāles vairs nav reģistrētas

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**60 MG ZARNĀS ŠĶĪSTOŠO CIETO KAPSULU KASTĪTE****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Nodetrip 60 mg zarnās šķīstošās cietās kapsulas
Duloxetine

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Kapsulā ir 60 mg duloksetīna hidrohlorīda veidā

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur saharozi
Papildu informāciju skatīt lietošanas instrukcijā

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

28 zarnās šķīstošās cietās kapsulas
84 zarnās šķīstošās cietās kapsulas
98 zarnās šķīstošās cietās kapsulas
56 zarnās šķīstošās cietās kapsulas

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Iekšķīgai lietošanai.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt oriģinālajā iepakojumā, lai sargātu no mitruma. Uzglabāt temperatūrā līdz 30 °C.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/04/297/002 (28 zarnās šķīstošās cietās kapsulas)
EU/1/04/297/003 (84 zarnās šķīstošās cietās kapsulas)
EU/1/04/297/004 (98 zarnās šķīstošās cietās kapsulas)
EU/1/04/297/005 (56 zarnās šķīstošās cietās kapsulas)

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Nodetip 60 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC:
SN:
NN:

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

**60 MG ZARNĀS ŠĶĪSTOŠO CIETO KAPSULU VAIRĀKU KASTĪŠU IEPAKOJUMS -
IEKŠĒJĀ KASTĪTĒ**
(bez blue box)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Nodetrip 60 mg zarnās šķīstošās cietās kapsulas
Duloxetine

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Kapsulā ir 60 mg duloksetīna hidrohlorīda veidā

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur saharozi
Papildu informāciju skatīt lietošanas instrukcijā

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

20 zarnās šķīstošās cietās kapsulas. Vairāku kastīšu iepakojuma sastāvdaļa, nedrīkst pārdot atsevišķi.

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Iekšķīgai lietošanai.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt oriģinālajā iepakojumā, lai sargātu no mitruma. Uzglabāt temperatūrā līdz 30 °C.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI

**IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA
PIEMĒROJAMS**

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/04/297/007 (500 zarnās šķīstošo cieto kapsulu) (25 kastītes ar 20 kapsulām)
EU/1/04/297/008 (100 zarnās šķīstošo cieto kapsulu) (5 kastītes ar 20 kapsulām)

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Nodetrip 60 mg

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

**60 MG ZARNĀS ŠĶĪSTOŠO CIETO KAPSULU VAIRĀKU KASTĪŠU ĀRĒJAIS
IEPAKOJUMS**
(ar *blue box*)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Nodetrip 60 mg zarnās šķīstošās cietās kapsulas
Duloxetine

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Kapsulā ir 60 mg duloksetīna hidrohlorīda veidā

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur saharozi
Papildu informāciju skatīt lietošanas instrukcijā

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Vairāku kastīšu iepakojums: 500 (25 kastītes pa 20 kapsulām) zarnās šķīstošās cietās kapsulas
Vairāku kastīšu iepakojums: 100 (5 kastītes pa 20 kapsulām) zarnās šķīstošās cietās kapsulas

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Iekšķīgai lietošanai.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt oriģinālajā iepakojumā, lai sargātu no mitruma. Uzglabāt temperatūrā līdz 30 °C.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/04/297/007 (500 zarnās šķīstošo cieto kapsulu) (25 kastītes ar 20 kapsulām)
EU/1/04/297/008 (100 zarnās šķīstošo cieto kapsulu) (5 kastītes ar 20 kapsulām)

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Nodetrip 60 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC:
SN:
NN:

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES

60 mg zarnās šķīstošās cietās kapsulas

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Nodetrip 60 mg zarnās šķīstošās cietās kapsulas
Duloxetine

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Esteve

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

Zāles vairs nav reģistrētas

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

Nodetrip 30 mg zarnās šķīstošās cietās kapsulas
Nodetrip 60 mg zarnās šķīstošās cietās kapsulas
Duloxetine (hidrohlorīda veidā)

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabāiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicāiet ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu..

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Nodetrip un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Nodetrip lietošanas
3. Kā lietot Nodetrip
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Nodetrip
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Nodetrip un kādam nolūkam to lieto

Nodetrip satur aktīvo vielu duloksetīnu. Nodetrip paaugstina serotonīna un noradrenālīna līmeni nervu sistēmā.

Nodetrip lieto pieaugušajiem, lai ārstētu:

- depresiju,
- ģeneralizētu trauksmi (hroniska nemiera vai nervozitātes sajūta)
- diabētiskās neiropātijas izraisītās sāpes (bieži raksturotas kā dedzinošas, durstīgas, smeldzošas, asas vai līdzīgas elektrošokam. Ietekmētajā vietā ir iespējams jutīguma zudums, vai arī sāpes var izraisīt pieskārieni, siltums, aukstums vai spiediens).

Lielākai daļai cilvēku, kam ir depresija vai spriedze, Nodetrip sāk iedarboties divu nedēļu laikā pēc ārstēšanas uzsākšanas, bet pašsajūta var uzlaboties pēc 2 – 4 nedēļām. Ja pēc šī laika nesākat justies labāk, pastāstiet par to savam ārstam. Ārsts var turpināt Jums parakstīt Nodetrip, kad jūtaties labāk, lai nepieļautu depresijas vai trauksmes atkārtošanos.

Cilvēkiem ar diabētiskas perifēras neiropātijas izraisītām sāpēm pašsajūta var sākt uzlaboties pēc dažām nedēļām. Ja pēc diviem mēnešiem nejūtaties labāk, konsultējieties ar savu ārstu.

2. Kas Jums jāzina pirms Nodetrip lietošanas

NELIETOJIET Nodetrip ja:

- Jums ir alerģija pret duloksetīnu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu;
- Jums ir aknu slimība;
- Jums ir smaga nieru slimība;
- lietojat vai nesen, pēdējo 14 dienu laikā esat lietojis citu preparātu, kas pazīstams kā monoamīnoksidāzes (MAO) inhibitors (skatīt “Citas zāles un Nodetrip”);
- lietojat fluvoksamīnu, kuru parasti lieto depresijas ārstēšanai, ciprofloksacīnu vai enoksacīnu, ko lieto dažu infekciju ārstēšanai;
- lietojat citus duloksetīnu saturošus medikamentus (skatīt „Citas zāles un Nodetrip”).

Pastāstiet savam ārstam, ja Jums ir augsts asinsspiediens vai sirds slimība. Ārsts Jums pateiks, vai varat lietot Nodetrip.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Tālāk minēti iemesli, kāpēc Nodetrip varētu nebūt Jums piemērots. Aprunāties ar ārstu pirms Nodetrip lietošanas, ja:

- lietojat citas zāles depresijas ārstēšanai (skatīt nodaļu „Citas zāles un Nodetrip”),
- lietojat augu izcelsmes zāles- divšķautņu asinszāle (*Hypericum perforatum*),
- Jums ir nieru slimība,
- Jums ir bijušas krampju lēkmes,
- Jums ir bijusi mānija,
- Jums ir bipolāri traucējumi,
- Jums ir acu slimības, piemēram, noteikti glaukomas (paaugstināta acs iekšējā spiediena) veidi,
- Jums bijuši asinsreces traucējumi (nosliece uz zilumu veidošanos), īpaši, ja Jūs esat grūtniece (skatīt "Grūtniecība un barošana ar krūti”),
- ir pazemināta nātrija daudzuma risks, (piemēram, ja lietojat diurētiskos līdzekļus, īpaši, ja piederat gados vecākiem pacientiem),
- lietojat medikamentu, kurš var izraisīt aknu bojājumus,
- lietojat citus duloksetīnu saturošus medikamentus (skatīt „Citas zāles un Nodetrip”).

Nodetrip var izraisīt nemiera sajūtu vai nespēju sēdēt vai stāvēt mierīgi. Ja tā notiek ar Jums, noteikti pastāstiet par to ārstam.

Tādas zāles kā Nodetrip (tā sauktie SSRI/SNRI) var izraisīt seksuālās disfunkcijas simptomus (skatīt 4. punktu). Dažos gadījumos šie simptomi saglabājas arī pēc terapijas pārtraukšanas.

Domas par pašnāvību un depresijas vai trauksmes saasinājums

Ja Jums ir depresija un/vai trauksme, Jums dažkārt ir iespējamās domas par ļaunuma nodarīšanu sev vai par pašnāvību. Uzsākot antidepresantu lietošanu, šīs domas var pastiprināties, jo šīm zālēm ir nepieciešams laiks, lai tās sāktu iedarboties. Parasti tas ir apmēram divas nedēļas, taču dažreiz ir nepieciešams arī ilgāks laiks.

Šādas domas Jums biežāk var rasties, ja:

- Jums iepriekš ir bijušas domas par pašnāvību vai ļaunuma nodarīšanu sev.
- Jūs esat gados jauns cilvēks. Klīniskajos pētījumos iegūtā informācija liecina, ka jauniešiem līdz 25 gadu vecumam ar psihiska rakstura problēmām, kuri tiek ārstēti ar kādu no antidepresantiem, ir izteiktāka pašnāvnieciska uzvedība.

Ja Jums jebkurā brīdī rodas domas par ļaunuma nodarīšanu sev vai par pašnāvību, jebkurā diennakts laikā nekavējoties sazinieties ar savu ārstu vai dodieties uz slimnīcu.

Jūs varat pastāstīt radniekam vai tuvam draugam, ka Jums ir depresija vai trauksme, un iedot viņiem izlasīt šo lietošanas instrukciju. Jūs varat palūgt, lai viņi Jums pasaka, ja viņiem šķiet, ka Jūsu depresija vai trauksme saasinās, kā arī vai viņus uztrauc izmaiņas Jūsu uzvedībā.

Bērni un pusaudži līdz 18 gadu vecumam

Nodetrip parasti nedrīkst lietot bērniem un pusaudžiem līdz 18 gadu vecumam. Vēl Jums jāzina, ka pacientiem līdz 18 gadu vecumam, lietojot šīs grupas zāles, ir lielāka tādu blakņu kā pašnāvības mēģinājums, pašnāvnieciskas domas un naidīgums (galvenokārt agresija, opozicionāra uzvedība un dusmas) iespējamība. Neskatoties uz to, ārsts var izrakstīt Nodetrip pacientiem līdz 18 gadu vecumam, ja uzskata to par labāko attiecīgajam pacientam. Ja ārsts ir izrakstījis Nodetrip pacientam, kurš vēl nav sasniedzis 18 gadu vecumu, un Jūs vēlaties to pārrunāt, lūdzu, sazinieties ar ārstu. Ja Nodetrip lieto pacients, kurš nav sasniedzis 18 gadu vecumu, noteikti jāinformē ārsts, ja tiek novēroti vai kļūst izteiktāki augstāk minētie simptomi. Turklāt, pagaidām nav ilgtermiņā apkopotas drošuma informācijas par Nodetrip ietekmi uz šīs vecuma grupas pacientu augšanu, nobriešanu, kā arī kognitīvo un ar uzvedību saistīto attīstību.

Citas zāles un Nodetrip

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat pēdējā laikā, esat lietojis vai varētu lietot; arī par tādām, kuras izsniedz bez receptes.

Nodetrip galvenā sastāvdaļa duloksetīns ir arī citos gadījumos lietojamu medikamentu sastāvā:

- diabētiskās neiropatijas izraisītas sāpes, depresija, trauksme un urīna nesaturēšana)

Dažādu duloksetīnu saturošu medikamentu vienlaicīga lietošana nav ieteicama. Ja Jūs jau lietojat citus medikamentus, kuru sastāvā ir duloksetīns, informējiet par to savu ārstu.

Ārstam jāizlemj, vai Jūs drīkstat lietot Nodetrip kopā ar citām zālēm. **Nesāciet vai nepārtrauciet kādu zāļu, arī tādu, ko izsniedz bez receptes, un ārstniecības augu preparātu lietošanu pirms neesat konsultējies ar ārstu.**

Pastāstiet savam ārstam, ja lietojat kādu no sekojošiem preparātiem:

Monoamīnoksidāzes inhibitori (MAOI): Jūs nedrīkstat lietot Nodetrip, ja lietojat vai nesen, pēdējo 14 dienu laikā esat lietojis citu antidepresantu, ko sauc par monoamīnoksidāzes (MAO) inhibitoru. MAO inhibitoru piemēri ir moklobemīds (antidepresants) un linezolīds (antibiotika). MAO inhibitora lietošana kopā ar daudzām recepšu zālēm (arī Nodetrip) var izraisīt smagas un pat dzīvību apdraudošas blakusparādības. Nodetrip drīkst lietot vismaz 14 dienas pēc MAO inhibitora lietošanas pārtraukšanas. MAO inhibitoru var lietot vismaz 5 dienas pēc Nodetrip lietošanas pārtraukšanas.

Zāles, kas izraisa miegainību: Tās varētu būt ārsta parakstītas zāles, piemēram, benzodiazepīni, stipri pretsāpju līdzekļi, antipsihotiskie līdzekļi, fenobarbitāls un prethistamīna līdzekļi.

Zāles, kas paaugstina serotonīna līmeni: triptāni, tramadols, triptofāns, SSAI (piemēram, paroksetīns un fluoksetīns), SNAI (piemēram, venlafaksīns), tricikliskie antidepresanti (piemēram, klomipramīns, amitriptilīns), petidīns, divšķautņu asinszāle un MAO inhibitori (piemēram, moklobemīds un linezolīds). Šīs zāles palielina blakusparādību risku; ja, lietojot šīs zāles kopā ar Nodetrip, Jums rodas kādi neparasti simptomi, Jums ir jāapmeklē ārsts.

Perorāli lietojamie antikoagulanti vai antiagreganti: zāles, kuras lieto asiņu šķīdīšanai vai asins recēšanas novēršanai. Šīs zāles var palielināt asiņošanas iespējamību.

Nodetrip kopā ar uzturu, dzērienu un alkoholu

Nodetrip var lietot gan kopā ar pārtiku, gan atsevišķi. Jāuzmanās, ja ārstēšanas ar Nodetrip laikā lietojat alkoholu.

Grūtniecība un barošana ar krūti

Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

- Pasāciet ārstam, ja ārstēšanas laikā ar Nodetrip Jums iestājas grūtniecība vai Jūs to plānojat. Nodetrip atļauts lietot tikai pēc apspriešanās ar ārstu par iespējamajiem labvēlīgajiem efektiem, kā arī par visiem riskiem saistībā ar Jūsu nedzimušo bērnu.
- Pārliedzinieties, ka Jūsu vecmāte un/vai ārsts zina, ka lietojat Nodetrip. Lietojot grūtniecības laikā, līdzīgas zāles (SSAI) var palielināt nopietna stāvokļa, ko sauc par persistējošu pulmonālu jaundzimušo hipertensiju (*persistent pulmonary hypertension in the newborn*; PPHN), rašanās risku bērniem, elpošanai kļūstot ātrākai un ādai kļūstot zilganai. Šie simptomi parasti sākas pirmajās 24 stundās pēc bērna dzimšanas. Ja tā notiek ar Jūsu bērnu, Jums nekavējoties jāsazinās ar savu vecmāti un/vai ārstu.
- Ja lietojat Nodetrip grūtniecības nobeiguma periodā, Jūsu bērnam pēc piedzimšanas var būt daži simptomi. Tie parasti rodas tūlīt pēc piedzimšanas vai dažu dienu laikā pēc piedzimšanas. Šie simptomi var būt muskuļu vājums, trīce, nervozitāte, ēdināšanas grūtības, elpošanas traucējumi un krampji. Ja Jūsu bērnam pēc piedzimšanas ir kādi no šiem simptomiem vai esat norūpējies par sava bērna veselību, sazinieties ar savu ārstu vai vecmāti, kas dos Jums padomu.

- Ja lietojat Nodetrip grūtniecības nobeiguma periodā, Jums ir palielināts pārmērīgas maksts asiņošanas risks uzreiz pēc dzemdībām, īpaši, ja Jums ir bijuši asinsreces traucējumi. Jūsu ārstam un vecmātei ir jāzina tas, ka lietojat duloksetīnu, lai viņi varētu Jums ieteikt, kā rīkoties.
- Pieejamie dati par Nodetrip lietošanu pirmajos trijos grūtniecības mēnešos neliecina par palielinātu kopējo iedzimtu patoloģiju risku bērnam. Ja Nodetrip lieto grūtniecības otrajā pusē, var būt palielināts bērna priekšlaicīgas dzimšanas risks (6 papildu gadījumi, kad bērns dzimis priekšlaicīgi, uz katrām 100 sievietēm, kuras lieto Nodetrip grūtniecības otrajā pusē), galvenokārt starp grūtniecības 35. un 36. nedēļu.
- Pasakiet ārstam, ja barojat bērnu ar krūti. Barošanas ar krūti periodā Nodetrip lietošana nav ieteicama. Jums jālūdz padoms savam ārstam vai farmaceitam.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Nevadiet un neapkalpoiet nekādas iekārtas un mehānismus, līdz neesat noskaidrojis, kā Nodetrip Jūs ietekmē.

Nodetrip satur saharozi

Nodetrip sastāvā ir **saharoze**. Ja ārsts Jums ir teicis, ka Jums ir dažu cukuru nepanesamība, pirms šo zāļu lietošanas sazinieties ar savu ārstu.

Nodetrip satur nātriju

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā kapsulā, - būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

3. Kā lietot Nodetrip

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts vai farmaceits Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiert ārstam vai farmaceitam.

Nodetrip paredzēts iekšķīgai lietošanai. Kapsula jānorij vesela, uzdzerot ūdeni.

Ārstējot depresiju un diabētiskās neiropatijas izraisītas sāpes:

Parastā Nodetrip deva ir 60 mg vienu reizi dienā, taču ārsts parakstīs Jums piemērotāko devu.

Ārstējot ģeneralizētu trauksmi:

Parasti Nodetrip sākumdeva ir 30 mg vienu reizi dienā, un pēc tam vairumam pacientu ir jālieto 60 mg vienu reizi dienā, taču Jums nepieciešamo devu noteiks Jūsu ārsts. Ņemot vērā Jūsu atbildes reakciju uz ārstēšanu ar Nodetrip, deva var tikt mainīta līdz maksimāli 120 mg dienā.

Lai Jums būtu vieglāk atcerēties, ka jālieto Nodetrip, Jūs varētu to lietot katru dienu vienā laikā.

Aprunājieties ar ārstu par to, cik ilgi Jums jāturpina lietot Nodetrip. Nepārtrauciet lietot Nodetrip un nemainiet devu, iepriekš neaprunājoties ar ārstu. Lai Jums palīdzētu justies labāk, ir svarīgi pareizi ārstēt slimību. Ja slimība netiek ārstēta, tā var nepāriet, kā arī kļūt nopietnāka un grūti ārstējama.

Ja esat lietojis Nodetrip vairāk nekā noteikts

Ja esat lietojis vairāk Nodetrip nekā ārsts Jums parakstījis, nekavējoties zvaniet ārstam vai farmaceitam. Pārdozēšanas simptomi ir miegainība, koma, serotonīna sindroms (reta reakcija, kas var izraisīt eiforijas sajūtu, miegainību, kustību neveiklību, nemieru, reibuma sajūtu, drudzi, svīšanu vai muskuļu stīvumu), krampji, vemšana un ātra sirdsdarbība.

Ja esat aizmirsis lietot Nodetrip

Ja esat aizmirsis vienu zāļu devu, ieņemiet to līdzko atceraties. Taču, ja gandrīz jau pienācis nākamās devas lietošanas laiks, izlaidiet aizmirsto devu un lietojiet tikai vienu devu kā parasti. Nelietojiet

dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu. Nelietojiet vairāk Nodetrip dienā nekā ārsts Jums parakstījis vienai dienai.

Ja Jūs pārtraucat lietot Nodetrip

NEPĀRTRAUCIET kapsulu lietošanu bez ārsta norādījuma, pat ja Jūs jūtaties labāk. Ja ārsts uzskatīs, ka Nodetrip Jums vairāk nav vajadzīgs, viņš lūgs Jums, pirms pārtraukt ārstēšanu pavisam, vismaz 2 nedēļu laikā samazināt devu.

Dažiem pacientiem, kuri pēkšņi pārtraukuši Nodetrip lietošanu, radušies tādi simptomi kā:

- reibonis, tirpšanas sajūta, piemēram, durstīšanas vai elektriskās strāvas triecieniem līdzīga sajūta (īpaši galvā), miega traucējumi (spilgti sapņi, murgaini sapņi, nespēja gulēt), nespēks, miegainība, nemiera vai satraukuma sajūta, nemierīgums, slikta dūša vai vemšana, trīcēšana (trīce), galvassāpes, muskuļu sāpes, aizkaitināmība, caureja, pastiprināta svīšana vai reibonis. Šie simptomi parasti nav nopietni un izzūd pāris dienās, taču, ja Jums ir traucējoši simptomi, lūdziet padomu ārstam.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam vai farmaceitam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas. Šīs blakusparādības parasti ir viegli izteiktas un bieži izzūd pēc pāris nedēļām.

Ļoti biežas blakusparādības (var rasties vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem)

- galvassāpes, miegainība
- slikta dūša, sausa mute.

Biežas blakusparādības (var rasties ne vairāk kā 1 no 10 cilvēkiem)

- ēstgribas trūkums
- miega traucējumi, nemiers, pavājināta dzimumtieksme, trauksmes sajūta, grūtības vai nespēja sasniegt orgasmu, neparasti sapņi
- reibonis, gausums, trīce, notirpums, ieskaitot ādas notirpumu vai durstošu vai dedzinošu sajūtu
- redzes miglošanās
- troksnis ausīs (trokšņa saklausīšana ausīs bez ārējas skaņas klātbūtnes)
- jūtamas sirdsklauves krūškurvī
- paaugstināts asinsspiediens, pietvīkums
- pastiprināta žāvāšanās
- aizcietējums, caureja, vēdersāpes, vemšana, grēmas vai gremošanas traucējumi, gāzu izdalīšanās no zarnām
- pastiprināta svīšana, (niezoši) izsitumi
- sāpes muskuļos, muskuļu spazmas
- sāpīga urinācija, bieža urinēšana
- problēmas panākt erekciju, izmainīta ejakulācija
- kritieni (vairumā gadījumu gados vecākiem cilvēkiem), nespēks
- ķermeņa masas samazināšanās.

Bērniem un pusaudžiem līdz 18 gadu vecumam, ar šīm zālēm ārstējot depresiju un pirmo reizi uzsākot šo zāļu lietošanu, nedaudz samazinājās ķermeņa masa. Pēc sešus mēnešus ilgas ārstēšanas ķermeņa masa palielinājās un atbilda atbilstošā vecuma un dzimuma bērnu un pusaudžu ķermeņa masai.

Retākas blakusparādības (var rasties ne vairāk kā 1 no 100 cilvēkiem)

- rīkles iekaisums, kas izraisa balss aizsmakumu
- domas par pašnāvību, miega traucējumi, zobu griešana, dezorientācijas sajūta, motivācijas trūkums
- pēkšņas neapzinātas muskuļu spazmas vai raustīšanās, nemiera sajūta vai nespēja mierīgi nosēdēt vai nostāvēt, nervozitāte, apgrūtināta koncentrēšanās, izmainīta garšas sajūta, grūtības

- kontrolēt kustības, piemēram, koordinācijas trūkums vai neapzinātas muskuļu kustības, nemierīgo kāju sindroms, neapmierinoša miega kvalitāte
- palielinātas zīlītes (acu tumšā vidusdaļa), redzes traucējumi
 - reibonis vai “galvas griešanās” sajūta (vertigo), ausu sāpes
 - ātra un/vai neregulāra sirdsdarbība
 - samaņas zudums, reibonis, apreibuma sajūta vai samaņas zudums pieceļoties, auksti roku un/vai kāju pirksti
 - spiediena sajūta rīklē, asiņošana no deguna
 - vemšana ar asinīm vai melni, darvai līdzīgi izkārnījumi (fēces), gastroenterīts, atraugas, apgrūtināta rīšana
 - aknu iekaisums, kas var izraisīt vēdersāpes un ādas vai acu baltumu dzelti
 - svīšana naktī, nātrene, auksti sviedri, jutīgums pret saules gaismu, pastiprināta nosliece uz asinsizplūdumiem
 - muskuļu saspringums, muskuļu raustīšanās
 - apgrūtināta vai neiespējama urinēšana, apgrūtināta urinēšanas uzsākšana, urinēšana naktī, lielāks urīna tilpums nekā parasti, pavājināta urīna plūsma
 - patoloģiska asiņošana no maksts, menstruālā cikla traucējumi, tostarp stipra, sāpīga, neregulāra vai pārdzināta menstruālā asiņošana, neparasti viegla vai iztrūkstoša menstruālā asiņošana, sāpes sēkliniekos vai sēklinieku maisiņā
 - sāpes krūtīs, saššanas sajūta, slāpes, trīce, karstuma sajūta, gaitas traucējumi
 - ķermeņa masas pieaugums
 - Nodetrip var izraisīt izmaiņas, par kurām Jūs nevarat zināt, tādas kā paaugstināts aknu fermentu vai kālija, kreatinīna fosfokināzes, cukura vai holesterīna līmenis asinīs.

Retas blakusparādības (var rasties ne vairāk kā 1 no 1000 cilvēkiem)

- nopietna alerģiska reakcija, kas izraisa apgrūtinātu elpošanu vai reiboni ar mēles vai lūpu pietūkumu, alerģiskas reakcijas
- samazināta vairogdziedzera aktivitāte, kas var izraisīt nogurumu vai ķermeņa masas pieaugumu
- dehidratācija, zems nātrijs līmenis asinīs (galvenokārt gados vecākiem cilvēkiem; simptomi var ietvert reiboni, nespēku, apmulsumu, miegainību vai izteiktu nogurumu, vai sliktu dūšu vai vemšanu; smagāki simptomi ir samaņas zudums, krampji vai kritieni), neatbilstošas antidiurētiskā hormona sekrēcijas sindroms (NADHSS)
- pašnāvnieciska uzvedība, mānija (pārmērīga aktivitāte, haotiskas domas un samazināta nepieciešamība pēc miega), halucinācijas, agresija un dusmas
- “Serotonīna sindroms” (reta reakcija, kas var izraisīt lielas laimes sajūtu, miegainību, neveiklumu, nemieru, apreibumu, drudzi, svīšanu vai muskuļu stīvumu), krampji
- paaugstināts spiediens acī (glaukoma)
- klepus, sēkšana un elpas trūkums, kas var būt vienlaikus ar paaugstinātu temperatūru
- mutes iekaisums, koši sarkanu asiņu piejaukums izkārnījumos, nepatīkams elpas aromāts, resnās zarnas iekaisums (var novest līdz caurejai)
- aknu mazspēja, ādas vai acu baltumu dzelte
- Stīvensa-Džonsona sindroms (nopietna slimība ar ādas lobīšanos, kas skar muti, acis un dzimumorgānus), smaga alerģiska reakcija, kas izraisa sejas vai rīkles pietūkumu (angioneirotiskā tūska)
- žokļa muskuļa sasprindzinājums
- izmainīts urīna aromāts
- menopauzei raksturīgie simptomi, piena patoloģiska veidošanās krūtīs vīriešiem vai sievietēm
- pārmērīga maksts asiņošana uzreiz pēc dzemdībām (pēcdzemdību asiņošana)

Ļoti retas blakusparādības (var rasties ne vairāk kā 1 no 10 000 cilvēkiem)

- ādas asinsvadu iekaisums (ādas vaskulīts).

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat arī tieši ziņot par

blakusparādībām, izmantojot V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Nodetrip

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes pēc “EXP”.

Uzglabāt oriģinālajā iepakojumā, lai sargātu no mitruma. Uzglabāt temperatūrā līdz 30 °C.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet savam farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Nodetrip satur

Aktīvā viela ir duloksetīns.

Katrā kapsulā ir 30 vai 60 mg duloksetīna, kas ir duloksetīna hidrohlorīda veidā.

Citas sastāvdaļas ir:

Kapsulas saturs: hipromeloze, hipromelozes acetāta sukcināts, saharoze, cukura lodītes, talks, titāna dioksīds (E171), trietilcitrāts. (*Skatīt informāciju par saharozi 2. apakšpunkta beigās*).

Kapsulas apvalks: želatīns, nātrija laurilsulfāts, titāna dioksīds (E171), indigokarmīns (E132), dzeltenais dzelzs oksīds (E172) (tikai 60 mg) un pārtikas zaļā tinte (30 mg) vai pārtikas baltā tinte (60 mg).

Pārtikas zaļā tinte: melnais sintētiskais dzelzs oksīds (E172), dzeltenais sintētiskais dzelzs oksīds (E172), propilēnglikols, šellaks.

Pārtikas baltā tinte: titāna dioksīds (E171), propilēnglikols, šellaks, povidons.

Nodetrip ārējais izskats un iepakojums

Nodetrip ir zarnās šķīstošas cietās kapsulas. Katrā Nodetrip kapsulā ir duloksetīna hidrohlorīda lodītes ar pārklājumu, kas tās pasargā no kuņģa skābes.

Nodetrip ir pieejams ar 2 aktīvās vielas daudzumiem: 30 mg un 60 mg.

30 mg kapsulas ir zilas un baltas, un uz tām ir uzdrukāts ‘30 mg’ un kods ‘9543’.

60 mg kapsulas ir zilas un zaļas, un uz tām ir uzdrukāts ‘60 mg’ un kods ‘9542’.

Nodetrip 30 mg ir paciņās pa 7 vai 28 kapsulām.

Nodetrip 60 mg ir paciņās pa 28, 56, 84, 98, 100 vai 500 kapsulām.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks un ražotājs

Reģistrācijas apliecības īpašnieks: Esteve Pharmaceuticals, S.A. Passeig de la Zona Franca, 109, 08038 Barcelona, Spānija.

Ražotājs: Lilly S.A., Avda. De la Industria, 30, 28108 Alcobendas, Madrid, Spānija.

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē

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