

**ANNEX I**

**SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT**

## 1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Duloxetine Lilly 30 mg kapsuli gastro-reżistenti ibsin  
Duloxetine Lilly 60 mg kapsuli gastro-reżistenti ibsin

## 2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

### Duloxetine Lilly 30 mg

Kull kapsula fiha 30 mg ta' duloxetine (bħala hydrochloride)

### *Eċċipjent(i) b'effett magħruf*

Kull kapsula jista' jkollha sa 56 mg sucrose.

### Duloxetine Lilly 60 mg

Kull kapsula fiha 60 mg ta' duloxetine (bħala hydrochloride).

### *Eċċipjent(i) b'effett magħruf*

Kull kapsula jista' jkollha sa 111 mg sucrose.

Għal-lista kompluta ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

## 3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Kapsula gastro-reżistenti iebsa.

### Duloxetine Lilly 30 mg

Il-parti prinċipali abjad opak, stampat b' '30 mg' u għatu blu opak, stampat b' '9543'.

### Duloxetine Lilly 60 mg

Il-parti prinċipali aħdar opak, stampat b' '60 mg' u għatu blu opak, stampat b' '9542'.

## 4. TAGHRIF KLINIKU

### 4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Kura ta' disturb depressiv maġġuri.

Kura ta' uġiġh newropatiku periferiku tad-dijabete.

Kura ta' disturb ta' ansjetà ġeneralizzata.

Duloxetine Lilly huwa indikat għall-adulti.

Għal aktar informazzjoni ara sezzjoni 5.1.

### 4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

#### Pożoloġija

#### *Disturb depressiv maġġuri*

Id-doża tal-bidu u dik irrakkomandata ta' manteniment hija ta' 60 mg darba kuljum ma' l-ikel jew fuq stonku vojta. Doża ta' aktar minn 60 mg darba kuljum, sa doża massima ta' 120 mg kuljum, ġew valutati mill-aspett tas-sigurtà f'provi kliniċi. Madankollu, m'hemm l-ebda evidenza klinika li tissuggerixxi li pazjenti li ma rrispondewx għad-doża inizjali rrakkomandata jistgħu jibbenefikaw minn aktar żidiet fid-doża.

Ir-rispons għat-terapija ġeneralment jidher wara 2-4 ġimgħat ta' kura.

Wara t-tishih tar-rispons anti-depressiv, huwa rakkomandat li l-kura titkompla għal hafna xhur, sabiex jiġi evitat li l-pazjent jirkadi. F'pazjenti li sejrini tajjeb fuq duloxetine u li għandhom passat ta' episodji ripetuti ta' depressjoni maġġura, tista' tiġi kkunsidrata kura għal tul itwal ta' żmien b'doża ta' 60 sa 120 mg/gurnata.

#### *Disturb ta' ansjetà ġeneralizzata*

Huwa rakkomandat li f'pazjenti b'disturb ta' ansjetà ġeneralizzata d-doża inizjali għandha tkun ta' 30 mg darba kuljum ma' l-ikel jew fuq stonku vojti. F'pazjenti fejn ir-rispons ma jkunx suffiċjenti d-doża għandha tiżdied għal 60 mg li hija d-doża ta' manteniment li s-soltu tintuża fil-parti l-kbira tal-pazjenti.

F'pazjenti li fl-istess hin qed ibatu wkoll minn disturb depressiv maġġuri, id-doża inizjali u ta' manteniment hi ta' 60 mg darba kuljum (jekk jogħġbok ara wkoll ir-rakkomandazzjoni tad-dożaġġ fuq).

Ġie muri li doži sa 120 mg kuljum kienu effikaċji u f'studji kliniċi dawn ġew evalwati mil-lat ta' sigurtà. F'pazjenti li m'għandhomx rispons suffiċjenti għal 60 mg, għandhom jiġu kkunsidrati židiet sa 90 mg jew 120 mg. Iż-żieda fid-doża għandha tkun ibbażata fuq ir-rispons kliniku u t-tollerabbiltà.

Wara li jintlaħaq rispons suffiċjenti, huwa rakkomandat li l-kura tkompli għal hafna xhur sabiex jiġi evitat li jkun hemm rikadenza.

#### *Uġiġh newropatiku periferiku tad-dijabete*

Id-doża tal-bidu u dik irrakkomandata ta' manteniment hija ta' 60 mg darba kuljum ma' l-ikel jew fuq stonku vojti. Doži ta' aktar minn 60 mg darba kuljum, sa doża massima ta' 120 mg kuljum mogħtija f'doži mqassma ndaqs, ġew valutati mill-aspett tas-sigurtà f'provi kliniċi. Il-koncentrazzjoni fil-plażma ta' duloxetine turi varjabbiltà kbira bejn individwu u iehor (ara sezzjoni 5.2). Għalhekk, xi pazjenti li ma jirrispondux b'mod suffiċjenti għal 60 mg jistgħu jibbenefikaw minn doża oġhla.

Wara xahrejn għandu jiġi valutat ir-rispons għall-kura. F'pazjenti li ma jkollhomx rispons adegwat fil-bidu mhux mistenni li jkollhom rispons aħjar wara dan il-perijodu.

Il-benefiċċju terapewtiku għandu jerġa' jiġi valutat regolarment (mill-anqas kull tliet xhur) (ara sezzjoni 5.1).

#### *Popolazzjonijiet speċjali*

##### *Anzjani*

F'pazjenti anzjani mhux irrakkomandat li jsir aġġustament tad-doża fuq bażi ta' età biss. Madankollu, bħal b'medicina oħra, il-kura ta' l-anzjani għandha tiġi segwita b'attenzjoni, speċjalment b'Duloxetine Lilly 120 mg kuljum għal disturb depressiv maġġuri jew disturb ta' ansjetà ġeneralizzata, fejn l-informazzjoni hija limitata (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.2).

##### *Indeboliment tal-fwied*

Duloxetine Lilly ma jistax jintuża f'pazjenti b'mard tal-fwied li jwassal għal indeboliment tal-fwied (ara sezzjonijiet 4.3 u 5.2).

##### *Indeboliment tal-kliwi*

Mhux neċessarju aġġustament tad-doża għal pazjenti b'disfunzjoni tal-kliwi hafifa jew moderata (tnehhija tal-kreatinina minn 30 sa 80 ml/min). Duloxetine Lilly ma jistax jintuża f'pazjenti b'indeboliment gravi tal-kliwi (tnehhija tal-kreatinina < 30 ml/min; ara sezzjoni 4.3).

##### *Popolazzjoni pedjatrika*

Minhabba problemi ta' sigurtà u effikaċja, duloxetine m'għandux jintuża fit-tfal u fl-adolesxenti taħt it-18-il sena għall-kura ta' disturb depressiv maġġuri (ara sezzjonijiet 4.4, 4.8 u 5.1).

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' duloxetine fil-kura tad-disturb ta' ansjetà ġeneralizzata f' pazjenti pedjatriċi ta' etajiet bejn 7 – 17-il sena ma ġewx stabbiliti. Id-dejta li hemm disponibbli bħalissa hija deskritta f' sezzjonijiet 4.8, 5.1 u 5.2.

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' duloxetine ma' ġewx studjati fil-kura ta' wġiġh newropatiku periferiku tad-dijabete. Dejta mhux disponibbli.

#### *Sospensjoni tal-kura*

Għandha tiġi evitata sospensjoni f' daqqa waħda. Meta l-kura b'Duloxetine Lilly tkun ser titwaqqaf id-doża għandha tiġi mnaqqsa gradwalment fuq perijodu ta' mill-anqas ġimgħa sa ġimgħtejn sabiex jitnaqqas ir-riskju ta' reazzjonijiet ta' rtirar (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.8). Jekk ifeġġu sintomi intollerabbli wara tnaqqis fid-doża jew wara sospensjoni tal-kura, jista' jiġi kkunsidrat li terġa' tinbeda id-doża preċedenti ordnata. Sussegwentement, it-tabib jista' jkompli jnaqqas id-doża, iżda b'rata aktar gradwali.

#### Mod ta' kif għandu jingħata

Għall-użu orali.

### **4.3 Kontraindikazzjonijiet**

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe wieħed mill-eċċipjenti elenkati fis-sezzjoni 6.1.

L-użu fl-istess hin ta' Duloxetine Lilly ma' inibituri ta' monoamine oxidase (MAOIs) irriversibbli u mhux selettivi huwa kontra-indikat (ara sezzjoni 4.5).

Mard tal-fwied li jwassal għal indeboliment tal-fwied (ara sezzjoni 5.2).

Duloxetine Lilly m'għandux jiġi użat flimkien ma' fluvoxamine, ciprofloxacin jew enoxacin (jiġifieri inibituri qawwija ta' CYP1A2) billi dan iwassal għal koncentrazzjonijiet elevati ta' duloxetine fil-plażma (ara sezzjoni 4.5).

Indeboliment gravi tal-kliwi (tneħħija tal-kreatinina <30 ml/min) (ara sezzjoni 4.4).

Huwa kontra-indikat li tinbeda l-kura b'Duloxetine Lilly f' pazjenti b'pressjoni għolja mhux ikkontrollata li tista' tesponi l-pazjenti għal riskju potenzjali ta' kriżi ipertensiva (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.8).

### **4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu**

#### *Manija u aċċessjonijiet*

Duloxetine Lilly għandu jiġi użat b'attenzjoni f' pazjenti b'storja ta' manija jew b'dijanjozi ta' mard bipolari, u/jew aċċessjonijiet.

#### *Midrijasi*

Ġiet rrapurtata l-midrijasi b'assoċjazzjoni ma' duloxetine, għaldaqstant, Duloxetine Lilly għandu jiġi ordnat b'attenzjoni f' pazjenti b'pressjoni għolja fl-għajn, jew f'dawk b'riskju ta' glawkoma ta' angolu dejjaq akuta.

#### *Pressjoni tad-demem u rata ta' taħbit il-qalb*

Duloxetine ġie assoċjat ma' żieda fil-pressjoni tad-demem u ipertensjoni klinikament sinifikanti f' xi pazjenti. Dan jista' jseħh minhabba l-effett noradrinerġiku ta' duloxetine. Kazi ta' kriżi ipertensiva b'duloxetine ġew irrapurtati, speċjalment f' pazjenti li diġà kellhom l-ipertensjoni. Għaldaqstant, f' pazjenti li hu magħruf li għandhom l-ipertensjoni u/jew mard kardijaku iehor, huwa rrakkomandat li l-pressjoni tad-demem tinzamm taħt osservazzjoni, speċjalment fl-ewwel xahar ta' kura. Duloxetine għandu jintuża b'attenzjoni f' pazjenti li l-kundizzjonijiet tagħhom jistgħu jiġi kompromessi b'żieda fir-rata ta' taħbit il-qalb jew żieda fil-pressjoni tad-demem. Għandha tingħata attenzjoni wkoll meta

duloxetine jiġi użat ma' prodotti mediċinali li jistgħu jindebbojx l-metaboliżmu tiegħu (ara sezzjoni 4.5). F'pazjenti li jgarrbu żieda sostanzjali fil-pressjoni tad-demem waqt li jingħataw duloxetine għandu jiġi kkunsidrat jew tnaqqis fid-doża jew sospensjoni gradwali (ara sezzjoni 4.8). F'pazjenti b'ipertensjoni mhux ikkontrollata m'għandux jinbeda duloxetine (ara sezzjoni 4.3).

#### *Indeboliment tal-kliewi*

Pazjenti b'indeboliment gravi tal-kliewi li għandhom bżonn dijaliżi tad-demem (tneħħija tal-kreatinina <30 ml/min) kellhom żieda fil-konċentrazzjoni ta' duloxetine fil-plażma. Għal pazjenti b'indeboliment gravi tal-kliewi, ara sezzjoni 4.3. Ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni f'pazjenti b'disfunzjoni tal-kliewi hafifa jew moderata.

#### *Sindromu ta' serotonin/ Sindromu newrolettiku malinn*

Bħal kull sustanza serotonergika oħra, il-kura b'duloxetine tista' tikkawża s-sindromu ta' serotonin jew is-sindromu newrolettiku malinn (NMS - *neuroleptic malignant syndrome*), kundizzjoni li tista' tkun ta' periklu għall-ħajja, speċjalment jekk fl-istess hin ikun qed jintużaw sustanzi serotonergici oħra (li jinkludu SSRIs, antidepressivi triċikliċi, SNRIs jew triptans), sustanzi li jnaqqsu l-metaboliżmu ta' serotonin bħal MAOIs jew antipsikotiċi jew antagonisti oħra ta' dopamine li jistgħu jaffettwaw is-sistemi ta' newrotrasmissjoni serotonergici (ara sezzjonijiet 4.3 u 4.5).

Is-sintomi tas-sindromu ta' serotonin jistgħu jinkludu tibdil fl-istat mentali (eż. aġitazzjoni, alluċinazzjonijiet, koma), instabilità sotonomis (eż. takikardija, pressjoni tad-demem li mhijiex stabbli, ipertermija), aberrazzjonijiet newromuskulari (eż. iperriflessi, problemi ta' koordinazzjoni) u/jew sintomi gastrointestinali (eż. dardir, rimettar, dijarea). Fl-aktar forma severa tiegħu, is-sindromu ta' serotonin jista' jixbah lil NMS, li jinkludi ipertermja, riġidità fil-muskoli, livelli għoljin ta' creatine kinase fis-serum, instabilità awtonomika bil-possibbiltà ta' varjazzjonijiet ta' malajr fis-sinjali vitali u bidliet fl-istat mentali.

Jekk minħabba raġunijiet kliniċi ikun hemm il-bżonn li duloxetine jingħata fl-istess hin ma' sustanzi serotonergici/newrolettici oħra li jistgħu jaffettwaw is-sistemi ta' newrotrasmissjoni serotonergici u/jew dopaminergici, huwa rrakkomandat li jkun hemm osservazzjoni bir-reqqa tal-pazjent speċjalment fil-bidu tal-kura u meta jkun hemm żidiet fid-doża.

#### *St. John's wort*

Ir-reazzjonijiet avversi jistgħu jkunu aktar komuni waqt l-użu fl-istess hin ta' Duloxetine Lilly ma' preparazzjonijiet ta' hxejjex mediċinali li fihom St. John's wort (*Hypericum perforatum*).

#### *Suwiċidju*

*Disturb Depressiv Maġġuri u Disturb ta' Ansjetà Ġeneralizzata:* Id-depressjoni hija assoċjata ma' riskju akbar ta' hsebijiet suwiċidali, hšara lill-persuna nnifisha, u suwiċidju (avvenimenti marbuta ma' suwiċidju). Dan ir-riskju jippersisti sakemm isehh tnaqqis sinifikanti tad-depressjoni. Billi waqt l-ewwel ftit ġimgħat jew aktar ta' kura jista' ma jsehħx titjib, il-pazjenti għandhom jiġu osservati bir-reqqa sakemm dan it-titjib isehħ. Hija esperjenza klinika ġenerali li r-riskju ta' suwiċidju jista' jżied fl-istadji bikrijin ta' fejqan.

Kundizzjonijiet psikjatriċi oħra li għalihom jista' jiġi mogħti Duloxetine Lilly huma wkoll assoċjati ma' riskju akbar ta' avvenimenti marbuta ma' suwiċidju. Barra minn hekk dawn il-kundizzjonijiet jistgħu jkunu preżenti bħala marda oħra flimkien mad-disturb tad-depressjoni maġġuri. L-istess prekawzjonijiet meħuda waqt il-kura ta' pazjenti b'disturb ta' depressjoni maġġuri għandhom għalhekk jiġu wkoll meħuda waqt il-kura ta' pazjenti b'disturbi psikjatriċi oħra.

Huwa magħruf li pazjenti b'passat ta' avvenimenti marbuta ma' suwiċidju jew dawk li juru ammont sinifikanti ta' hsebijiet ta' suwiċidju qabel ma tibda l-kura huma f'riskju oġġla li jkollhom hsebijiet ta' suwiċidju jew ta' mġiba suwiċidali u għandhom jiġu sorveljati bir-reqqa waqt il-kura. Analizi ta' numru ta' studji kliniċi kkontrollati bil-plaċebo ta' prodotti mediċinali antidepressivi li ntuzaw f'disturbi psikjatriċi wrew riskju oġġla ta' mġiba suwiċidali bl-antidepressivi meta mqabbla ma' plaċebo f'pazjenti iżgħar minn 25 sena.

Kaži ta' formazzjoni ta' ħsibijiet suwiċidali u mġiba suwiċidali ġew irrappurtati waqt terapija ta' duloxetine jew kmieni wara sospensjoni tal-kura (ara sezzjoni 4.8).

Sorveljanza bir-reqqa tal-pazjenti b'mod partikolari dawk li huma l-iżjed f'riskju għandha takkumpanja t-terapija bi prodott mediċinali speċjalment fil-bidu tal-kura u wara xi tibdil fid-doża. Il-pazjenti (u min jieħu ħsiebhom) għandhom jiġu mwissija dwar il-ħtieġa li joqgħodu attenti għal xi bidla għall-aġħar fil-kwadru kliniku, mġiba jew ħsibijiet suwiċidali jew tibdil fl-imġiba mhux tas-soltu u li jfittxu parir mediku immedjatament jekk joħorġu dawn is-sintomi.

*Ugħigh Newropatiku Periferiku Tad-dijabete:* Bħal bi prodotti mediċinali oħra li għandhom azzjoni farmakoloġika simili (anti-depressivi), ġew irrappurtati kaži iżolati ta' formazzjoni ta' ideat suwiċidali u mġiba suwiċidali waqt terapija ta' duloxetine jew kmieni wara sospensjoni tal-kura. Fir-rigward ta' fatturi ta' riskju għal tendenza ta' suwiċidju waqt id-depressjoni, are fuq It-tobba għandhom iħeġġu lill-pazjenti biex jirrapportaw xi ħsibijiet jew sentimenti li jnikktu f'kull hin.

#### *Użu fit-tfal u fl-adolexxenti taħt it-18-il sena*

Duloxetine Lilly m'għandux jintuza fil-kura ta' tfal u adolexxenti taħt it-18-il sena. Imġiba assoċjata mas-suwiċidju (attentati ta' suwiċidju u ħsibijiet suwiċidali), u ostilità (l-aktar aggressjoni, imġiba konfrontali, u rabja), kienu osservati aktar spiss f'provi kliniċi fuq tfal u adolexxenti kkurati b'anti-depressivi meta mqabbla ma' dawk ikkurati bil-placebo. Jekk, fuq il-baži tal-bżonn kliniku, madankollu tittiehed deċiżjoni biex tingħata l-kura, il-pazjenti għandu jinżamm taħt osservazzjoni għad-dehra ta' sintomi suwiċidali (ara sezzjoni 5.1). Barra dan, hemm nuqqas ta' informazzjoni f'tfal u f'adolexxenti dwar is-sigurtà fit-tul li jirrigwarda l-iżvilupp tal-ġisem, il-maturazzjoni u l-iżvilupp konjittiv u ta' l-imġiba (ara sezzjoni 4.8).

#### *Emorragija*

Ġew irrappurtati fsada mhux normali, bħal ekimosi, purpura, emorragija gastro-intestinali u emorragija wara l-ħlas b'inibituri selettivi ta' għbir mill-ġdid ta' serotonin (SSRIs) u inibituri ta' għbir mill-ġdid ta' serotonin/noradrenaline (SNRIs), fosthom duloxetine. Duloxetine jista' jżid ir-riskju ta' emorragija wara l-ħlas (ara sezzjoni 4.6). Hija rakkomandata l-attenzjoni f'pazjenti li qed jieħdu sustanzi kontra l-koagulazzjoni tad-demem u/jew prodotti mediċinali magħrufa li jaffettwaw il-funzjoni tal-plejtlits (eż. NSAIDs jew acetylsalicylic acid (ASA)) u f'pazjenti li huwa magħruf li għandhom tendenza li jinfasdu.

#### *Iponatrimja*

Meta ġie mogħti Duloxetine Lilly, ġiet irrappurtata l-iponatrimja, li inkludew każijiet ta' livell ta' sodium fi serum ta' inqas minn 110 mmol/l. L-iponatrimja tista' sseħħ minħabba sindromu ta' sekrezzjoni mhux f'loka tal-ormon anti-dijuretiku (SIADH). Il-parti l-kbira tal-każijiet ta' iponatrimja ġew irrappurtati fl-anzjani speċjalment f'dawk li għandhom ukoll storja reċenti ta' jew kundizzjoni li tagħmilhom aktar suġġetti għal, żbilanċ fil-fluwidi. Tinħtieġ attenzjoni f'pazjenti f'riskju akbar ta' iponatrimja bħal anzjani, pazjenti b'ċirrozi jew deidratati jew pazjenti fuq kura ta' diuretiki.

#### *Sospensjoni tal-kura*

Huma komuni r-reazzjonijiet ta' rtirar meta l-kura tiġi sospiża, partikolarment jekk is-sospensjoni ssir f'daqqa waħda (ara sezzjoni 4.8). F'provi kliniċi avvenimenti mhux mixtieqa b'sospensjoni tal-kura f'daqqa seħħew f'madwar 45% ta' pazjenti b'kura ta' Duloxetine Lilly u 23% ta' pazjenti jieħdu l-placebo. Ir-riskju ta' reazzjonijiet ta' rtirar li jidhru b'SSRIs u SNRIs jistgħu jiddependu minn ħafna fatturi fosthom it-tul u d-doża tat-terapija u r-rata ta' tnaqqis fid-doża. L-aktar reazzjonijiet komuni li ġew irrappurtati huma mnizżlin f'sezzjoni 4.8. Generalment dawn is-sintomi huma ħfief jew moderati, madankollu, f'xi pazjenti jistgħu jkun ta' intensità qawwija. Is-soltu dawn jidhru fl-ewwel ftit jiem ta' sospensjoni ta' kura, iżda kien hemm rapporti rari ħafna ta' dawn is-sintomi f'pazjenti li bi żball kienu nsew jieħdu doża. Generalment dawn is-sintomi ma jiżdidux u s-soltu jieqfu fi żmien ġimagħtejn, għalkemm f'xi individwi jistgħu jdumu aktar (2-3 xhur jew aktar). Għalhekk huwa rakkomandat li f'sospensjoni tal-kura duloxetine jiġi mnaqqas bil-ftit il-ftit fuq perijodu ta' mhux anqas minn ġimagħtejn, skont il-bżonnijiet tal-pazjent (ara sezzjoni 4.2).

#### *Anzjani*

L-informazzjoni dwar l-użu ta' Duloxetine Lilly 120 mg f'pazjenti anzjani b'disturb depressiv maġġuri u b'disturb ta' ansjetà ġeneralizzata hija limitata. Għaldaqstant, il-kura ta' anzjani b'doża massima għandha tiġi segwita b'attenzjoni (ara sezzjonijiet 4.2 u 5.2).

#### *Akatizja/irrekwitezza psikomotorja*

L-użu ta' duloxetine ġie assoċjat ma' żvilupp ta' akatizja, ikkaratterizzata minn irrekwitezza soġġettivament mhux pjaċevoli jew ta' sofferenza u mill-ħtieġa ta' tharrik spiss flimkien ma' l-inabbilità li wieħed joqgħod bilqiegħda jew ma jitharrikk. Dan hu aktar probabbli li jseħh fl-ewwel ftit ġimgħat ta' kura. F'pazjenti li jiżviluppaw dawn is-sintomi, jista' jkun ta' detriment li tiżdied id-doża.

#### *Prodotti mediċinali li fihom duloxetine*

Duloxetine huwa użat taħt trejdmarks differenti f'ħafna indikazzjonijiet (kura ta' uġiġh newropatiku tad-dijabete, disturb depressiv maġġuri, disturb ta' ansjetà ġeneralizzata u inkontinenza ta' l-urina minhabba sforz). L-użu fl-istess ħin ta' aktar minn wieħed minn dawn il-prodotti għandu jiġi evitat.

#### *Epatite/żieda fl-enzimi tal-fwied*

B'duloxetine ġew irrappurtati każi ta' ħsara fil-fwied, fosthom żidiet b'mod serju ta' enzimi tal-fwied (>10 darbiet il-limitu ta' fuq tan-normal), epatite u suffejra (ara sezzjoni 4.8). Il-bieċa l-kbira tagħhom seħhew waqt l-ewwel ftit xhur ta' kura. Il-ħsara fil-fwied kienet l-aktar dik epatoċellulari. Duloxetine għandu jintuża b'attenzjoni f'pazjenti li jkun fuq kura bi prodotti mediċinali oħra assoċjati ma' ħsara fil-fwied.

#### *Disfunzjoni sesswali*

Inibituri selettivi tal-assorbiment mill-ġdid ta' serotoninina (SSRIs)/inibituri tal-assorbiment mill-ġdid ta' serotoninina norepinefrina (SNRIs) jistgħu jikkawżaw sintomi ta' disfunzjoni sesswali (ara sezzjoni 4.8). Kien hemm rapporti ta' disfunzjoni sesswali fit-tul fejn is-sintomi komplew minkejja l-waqfien ta' SSRIs/SNRIs.

#### *Sucrose*

Duloxetine Lilly kapsuli gastro-reżistenti ibsin fihom sucrose. Pazjenti bi problemi ereditarji rari ta' intolleranza għal fructose, assorbiment ħażin ta' glucose-galactose jew insuffiċjenza ta' sucrase-isomaltase m'għandhomx jieħdu din il-mediċina.

#### *Sodium*

Din il-mediċina fiha inqas minn mmol 1 ta' sodium (23 mg) f'kull kapsula, jiġifieri tista' tgħid essenzjalment 'mingħajr sodium'.

## **4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni**

*Inibituri ta' monoamine oxidase (MAOIs):* Minhabba r-riskju ta' sindromu ta' serotonin, duloxetine m'għandux jintuża flimkien ma' inibituri ta' monoamine oxidase (MAOIs) irriversibbli u mhux selettivi, jew fi żmien ta' mill-anqas 14-il ġurnata minn meta ġiet sospiża l-kura b'xi MAOI. Fuq il-bażi tal-*half-life* ta' duloxetine, għandhom jgħaddu mill-anqas 5 ijiem minn meta twaqqaf Duloxetine Lilly qabel jinbeda xi MAOI (ara sezzjoni 4.3).

Mhux irrakkomandat l-użu fl-istess ħin ta' Duloxetine Lilly ma' MAOIs riversibbli u selettivi bħal moclobemide (ara sezzjoni 4.4). L-antibijotiku linezolid huwa MAOI riversibbli u mhux selettiv u m'għandux jingħata lill-pazjenti kkurati b'Duloxetine Lilly (ara sezzjoni 4.4).

*Inibituri ta' CYP1A2:* Peress li CYP1A2 huwa involut fil-metaboliżmu ta' duloxetine, bl-użu fl-istess ħin ta' duloxetine ma' inibituri qawwija ta' CYP1A2 hemm probabbiltà li jirriżultaw konċentrazzjonijiet oġhla ta' duloxetine. Fluvoxamine (100 mg darba kuljum), inibitur qawwi ta' CYP1A2, naqqas it-tneħħija tal-plażma apparenti ta' duloxetine b'madwar 77% u żied b'6 darbiet l-AUC<sub>0-t</sub>. Għaldaqstant, Duloxetine Lilly m'għandux jingħata flimkien ma' inibituri qawwija ta' CYP1A2 bħal fluvoxamine (ara sezzjoni 4.3).

*Prodotti medicinali li jaħdmu fuq is-Sistema Nervuża Ċentrali (CNS):* Ma ġie x valutat b'mod sistemiku r-riskju ta' l-użu ta' duloxetine ma' prodotti medicinali oħra attivi fuq CNS, barra mill-kazi mniżżlin f'din is-sezzjoni. Konsegwentement, huwa rrakkomandat li Duloxetine Lilly jingħata b'attenzjoni meta jittiehed flimkien ma' prodotti medicinali jew sustanzi li jaħdmu b'mod ċentrali fosthom alkohol u prodotti medicinali sedattivi (eż. benzodiazepines, morfinomimetici, anti-psikotiċi, phenobarbital, anti-istamini sedattivi).

*Sustanzi serotonergici:* F'kazi rari, ġie rrapportat sindromu ta' serotonin f'pazjenti li jużaw SSRIs/SNRIs fl-istess hin ma' sustanzi serotoninergici. L-attenzjoni hija rrakkomandata jekk Duloxetine Lilly jintuża fl-istess hin ma' sustanzi serotoninergici bħal SSRIs, SNRIs, antidepressivi triċikliċi bħal clomipramine jew amitriptyline, MAOIs bħal moclobemide jew linezolid, St. John's wort (*Hypericum perforatum*) jew triptans, tramadol, pethidine u tryptophan (ara sezzjoni 4.4).

*Effetti ta' duloxetine fuq prodotti medicinali oħra*

*Prodotti medicinali li jiġu metabolizzati minn CYP1A2:* Il-farmakokinetika ta' theophylline, sustrat ta' CYP1A2, ma ġiet x affettwata b'mod sinifikanti meta ngħata flimkien ma' duloxetine (60 mg darbtejn kuljum).

*Prodotti medicinali li jiġu metabolizzati minn CYP2D6:* Duloxetine huwa inibitur moderat ta' CYP2D6. Meta duloxetine jingħata f'doża ta' 60 mg darbtejn kuljum ma' doża waħda ta' desipramine, sustrat ta' CYP2D6, l-AUC ta' desipramine żdied bi tliet darbiet. L-AUC fiss ta' tolterodine (2 mg darbtejn kuljum) tiżdied b'71% meta jingħata flimkien ma' duloxetine (40 mg darbtejn kuljum), iżda ma jaffettwax il-farmakokinetika tal-metabolat attiv tiegħu 5-hydroxyl u mhux irrakkomandat li jsir aġġustament ta' doża. Hu rrakkomandat li Duloxetine Lilly jingħata b'attenzjoni jekk jittiehed flimkien ma' prodotti medicinali li huma fil-biċċa l-kbira metabolizzati minn CYP2D6 (risperidone, anti-depressivi triċikliċi [TCAs] bħal nortriptyline, amitriptyline, u imipramine) speċjalment jekk għandhom indici terapewtiku dejjaq (bħal flecainide, propafenone u metoprolol).

*Kontraċettivi orali u sustanzi sterojdi oħra:* Riżultati ta' studji *in vitro* juru li duloxetine ma jstimulax l-attività katalitika ta' CYP3A. Studji speċifiċi *in vivo* ta' interazzjoni bejn il-medicini ma sarux.

*Sustanzi kontra l-koagulazzjoni tad-demem u kontra l-plejtlits:* Għandha tingħata attenzjoni meta duloxetine jingħata flimkien ma' sustanzi kontra l-koagulazzjoni tad-demem b'mod orali u ma' sustanzi kontra l-plejtlits minħabba riskju potenzjali akbar ta' fsada li tista' tiġi attribwita ma' interazzjoni famakodinamika. Żidiet fil-valuri ta' l-INR ġew irrappurtati meta duloxetine ngħata flimkien ma' warfarin. Madankollu, l-għoti fl-istess hin ta' duloxetine ma' warfarin taħt kundizzjonijiet fissi, f'volontiera b'saħħithom, bħala parti minn studju ta' farmakologija klinika, ma rriżultax f'tibdil klinikament sinifikanti fl-INR mil-linja bażi jew fil-farmakokinetika tal-R- jew S-warfarin.

*Effetti ta' prodotti medicinali oħra fuq duloxetine*

*Medicini kontra l-aċtu fl-istonku u antagonisti ta' H<sub>2</sub>:* It-tehid ta' duloxetine flimkien ma' medicini kontra l-aċtu fl-istonku li fihom aluminium u magnesium jew ma' famotidine ma kellhiex effetti sinifikanti fuq ir-rata jew il-miżura ta' assorbiment ta' duloxetine wara li ngħatat doża orali ta' 40 mg.

*Sustanzi li jstimulaw CYP1A2:* Analizi farmakokinetiċi ta' popolazzjoni juru li min ipejjep għandu kwazi 50% anqas koncentrazzjonijiet fil-plażma ta' duloxetine meta mqabbla ma' min ma jpejjipx.

## **4.6 Fertilità, tqala u treddigh**

*Tqala*

Studji fl-animali juru tossiċità fis-sistema riproduttiva f'livelli ta' esponiment sistemiku (AUC) ta' duloxetine anqas mill-esponiment kliniku massimu (ara sezzjoni 5.3).

Żewġ studji kbar osservazzjonali ma jissuggerux żieda fir-riskju iġenerali ta' malformazzjoni kongenitali maġġuri (wiehed mill-Istati Uniti li kien jinkludi 2,500 esposti għal duloxetine matul l-ewwel trimestru u wiehed mill-UE li kien jinkludi 1,500 esposti għal duloxetine matul l-ewwel



trimestru). L-analizi fuq malformazzjonijiet speċifiċi bħal malformazzjonijiet kardijaċi wriet riżultati li ma kinux konklużivi.

Fl-istudju tal-UE, espożizzjoni materna għal duloxetine tard fit-tqala (kwalunkwe żmien minn 20 ġimgħa t'età ġestazzjonali sal-ħlas) kien assoċjat ma' żieda fir-riskju ta' twelid qabel iż-żmien (inqas minn darbtejn aktar, li jikkorrispondi għal madwar 6 wild iżjed qabel iż-żmien għal kull 100 mara ttrattata b' duloxetine tard fit-tqala). Il-parti l-kbira seħħew bejn 35 u 36 ġimgħa ta' ġestazzjoni. Din l-assocjazzjoni ma dehritx fl-istudju tal-Istati Uniti.

It-tagħrif osservazzjonali tal-Istati Uniti pprova evidenza ta' żieda fir-riskju (inqas minn darbtejn aktar) ta' emorragija wara l-ħlas wara espożizzjoni għal duloxetine fix-xahar ta' qabel it-twelid.

Tagħrif epidemoloġiku jindika li l-użu ta' SSRIs fit-tqala, speċjalment fit-tmiem it-tqala, jista' jżid ir-riskju ta' ipertensjoni pulmonarja persistenti fit-tarbija tat-twelid (PPHN). Għalkemm ebda studju ma investiga l-konnessjoni ta' PPHN mal-kura b'SNRI, il-possibbiltà ta' dan ir-riskju ma jistax jiġi eskluż b' duloxetine meta tikkunsidra l-mod simili ta' kif jaħdem (l-inibizzjoni tad-dhul mill-ġdid ta' serotonin).

Bħal ma jiġri bi prodotti medicinali serotonergici oħra, sintomi ta' sospensjoni jistgħu jseħhu f' trabi tat-twelid wara l-użu fl-omm ta' duloxetine qrib il-ħlas. Sintomi ta' sospensjoni li deheru b' duloxetine jistgħu jinkludi ipotonja, tregħid, nervożiżmu, diffikultà biex tieħu l-ħalib, problemi biex tieħu n-nifs u konvulżjonijiet. Il-parti l-kbira tal-każijiet seħħew mat-twelid jew fil-ġranet ta' wara t-twelid.

Duloxetine Lilly għandu jintuża fit-tqala biss jekk is-siwi potenzjali jiġġustifika r-riskju potenzjali lill-fetu. In-nisa għandhom jingħataw parir biex javżaw lit-tabib tagħhom jekk jinqabdu tqal, jew għandhom l-intenzjoni li jinqabdu tqal, waqt it-terapija.

#### *Treddigh*

Duloxetine johroġ b' mod debboli ħafna fil-ħalib uman, fuq il-baži ta' studju fuq 6 pazjenti li pproduċew il-ħalib iżda ma tawhx lil uliedhom. Huwa kkalkulat li d-doża ta' kuljum fit-trabi fuq baži ta' mg/kg hija bejn wieħed u ieħor 0.14% tad-doża materna (ara sezzjoni 5.2). Billi mhix magħrufa s-sigurtà ta' duloxetine fit-trabi, l-użu ta' Duloxetine Lilly waqt it-treddigh mhux rakkomandat.

#### *Fertilità*

Fi studji fuq l-animali, duloxetine ma kellu ebda effett fuq il-fertilità tar-raġel u effetti fin-nisa kienu evidenti biss b' doži li kkawżaw tossiċità materna.

### **4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni**

Duloxetine Lilly jista' jkollu effett ħafif għal moderat fuq il-kapaċità li ssuq u tuża magni. Duloxetine Lilly jista' jkun assoċjat ma' effett sedattiv u ma' sturdament. Il-pazjenti għandhom jiġu mgħarrfa li jekk iħossuhom taħt effett sedattiv jew sturduti għandhom jevitaw xogħol li jista' jkun ta' periklu bħas-sewqan jew it-thaddim ta' magni.

### **4.8 Effetti mhux mixtieqa**

#### *a. Sommarju tal-profil ta' sigurtà*

L-aktar reazzjonijiet avversi komunement irrappurtati f' pazjenti fuq kura ta' Duloxetine Lilly kienu dardir, uġigh ta' ras, ħalq xott, nġhas u sturdament. Il-maġġoranza tar-reazzjonijiet avversi komuni, iżda, kienu ħfief jew moderati, ġeneralment bdew kmieni fit-terapija, u ħafna minnhom kellhom tendenza li jonqsu anki waqt it-tkomplija tat-terapija.

#### *b. Lista f'forma tabulari tar-reazzjonijiet avversi*

Tabella 1 turi r-reazzjonijiet avversi osservati minn rapporti spontanji u f' provi kliniċi kkontrollati bil-plaċebo.

Tabella 1: Reazzjonijiet avversi

Kalkolu tal-frekwenza: Komuni hafna ( $\geq 1/10$ ), komuni ( $\geq 1/100$  sa  $< 1/10$ ), mhux komuni ( $\geq 1/1,000$  sa  $< 1/100$ ), rari ( $\geq 1/10,000$  sa  $< 1/1,000$ ), rari hafna ( $< 1/10,000$ ), mhux maghruf (ma tistax tittiehed stima mid-*data* disponibbli).

F'kull grupp ta' frekwenza, l-effetti mhux mixtieqa huma mnizzla bl-aktar serju l-ewwel segwiti minn dawk anqas serji.

Komuni Hafna	Komuni	Mhux Komuni	Rari	Rari hafna	Mhux maghruf
<i>Infezzjonijiet u infestazzjonijiet</i>					
		Laringite			
<i>Disturbi fis-sistema immuni</i>					
			Reazzjoni anafilattika Mard ta' sensitività eċċessiva		
<i>Disturbi fis-sistema endokrinarja</i>					
			Ipotirojdiżmu		
<i>Disturbi fil-metabolizmu u n-nutrizzjoni</i>					
	Tnaqqis fl-aptit	Iperglicemija (irrapportata l-izjed f'pazjenti dijabetici)	Deidrazzjoni Iponatrimja SIADH <sup>6</sup>		
<i>Disturbi psikjatriċi</i>					
	Insomnja Aġitazzjoni Tnaqqis fil-libido Ansjetà Orgažmu mhux normali Ħolm mhux normali	Formazzjoni ta' ideat suwiċidali <sup>5,7</sup> Problemi ta' irqad Tgħažżiż tas-snin involontarju Diżorjentament Apatija	Imġiba suwiċidali <sup>5,7</sup> Manija Alluċinazzjonijiet Aggressjoni u rabja <sup>4</sup>		
<i>Disturbi fis-sistema nervuża</i>					
Uġiġh ta' ras Nghas	Sturdament Ħedla Rogħda Parastizja	Mijoklonus Akatizja <sup>7</sup> Nervożità Disturbi fl-attenzjoni Disġewżja Diskinesja Sindromu ta' rrekwitezza fis-saqajn Kwalità hażina ta' irqad	Sindrome ta' serotonin <sup>6</sup> Konvulżjoni <sup>1</sup> Irrekwitezza psikomotorja <sup>6</sup> Sintomi ekstra-piramidali <sup>6</sup>		
<i>Disturbi fl-ġhajnejn</i>					

	Tara sfokat	Midrijaži Indeboliment fil-vista	Glawkoma		
<i>Disturbi fil-widnejn u fis-sistema labirintika</i>					
	Tinnitus <sup>1</sup>	Vertiġini Uġiġh tal- widnejn			
<i>Disturbi fil-qalb</i>					
	Palpitazzjonijiet	Takikardija Arritmija supra- ventrikolari, l- aktar fibrillazzjoni ta' l-atrija			Kardjomijopatija ta' stress (Kardjomijopatija ta' Takotsubo)
<i>Disturbi vaskulari</i>					
	Żieda fil- pressjoni tad- demm <sup>3</sup> Ħmura fil-wieċ	Sinkope <sup>2</sup> Ipertensjoni <sup>3,7</sup> Ipotensjoni ortostatika <sup>2</sup> Ksieh periferiku	Križi ipertensiva <sup>3,6</sup>		
<i>Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali</i>					
	Titwib	Rassa fil- gerżuma Epistassi	Mard tal- interstizzju tal- pulmun <sup>10</sup> Pulmonite eosinofilika <sup>6</sup>		
<i>Disturbi gastro-intestinali</i>					
Tqalligħ Ħalq xott	Stitikezza Dijarrea Uġiġh addominali Rimettar Dispepsja Gass fl-istonku	Emorraġija gastro- intestinali <sup>7</sup> Gastro-enterite Tifwiq Gastrite Diffikultà biex tibra'	Stomatite Ematokeżja Riha ħażina fil- ħalq Kolite mikroskopika <sup>9</sup>		
<i>Disturbi fil-fwied u fil-marrara</i>					
		Epatite <sup>3</sup> Enzimi tal- fwied għoljin (ALT, AST, alkaline phosphatase) Ħsara akuta fil- fwied	Insuffiċjenza epatika <sup>6</sup> Suffejra <sup>6</sup>		
<i>Disturbi fil-gilda u fit-tessuti ta' taħt il-gilda</i>					
	Żieda fl-għaraq Raxx	Tegħreq matul il-lejl Urtikarja	Sindromu ta' Stevens-Johnson <sup>6</sup> Edima anġjo- newrotika <sup>6</sup>	Vaskulite kutanea	

		<p>Dermatite minhabba kuntatt</p> <p>Gharaq kiesaħ</p> <p>Reazzjonijiet ta' fotosensittività</p> <p>Tendenza oghla li titbengel</p>			
<i>Disturbi muskolu-skeletriki u tat-tessuti konnetivi</i>					
	<p>Ugigh muskolu-skeletali</p> <p>Spazmu muskolari</p>	<p>Rigidità tal-muskoli</p> <p>Kontrazzjoni involontarja tal-muskolu</p>	Trismu		
<i>Disturbi fil-kliwi u fis-sistema awrinarja</i>					
	<p>Disurja</p> <p>Tghaddi l-awrina ta' spiss</p>	<p>Żamma ta' l-awrina</p> <p>Eżitazzjoni awrinarja</p> <p>Awrinazzjoni eċċessiva matul il-lejl</p> <p>Tghaddi ammont eċċessiv ta' awrina</p> <p>Tnaqqis fil-fluss ta' l-awrina</p>	<p>Riha mhux normali ta' l-awrina</p>		
<i>Disturbi fis-sistema riproduttiva u fis-sider</i>					
	<p>Problemi fil-funzjoni erettili</p> <p>Problemi ta' eġakulazzjoni</p> <p>Dewmien fl-eġakulazzjoni</p>	<p>Emorraġija ginekoloġika</p> <p>Disturbi fil-mestrwazzjoni</p> <p>Disfunzjoni sesswali</p> <p>Ugigh testikulari</p>	<p>Sintomi tal-menopawża</p> <p>Galaktorreja</p> <p>Iperprolaktinimja</p> <p>Emorraġija wara l-ħlas<sup>6</sup></p>		
<i>Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jinghata</i>					
	<p>Waqgħat<sup>8</sup></p> <p>Gheja</p>	<p>Ugigh fis-sider<sup>7</sup></p> <p>Ma thossokx normali</p> <p>Thoss il-bard</p> <p>Għatx</p> <p>Tkexkix</p> <p>Telqa ġenerali</p> <p>Thoss is-shana</p> <p>Problemi fil-mod ta' kif timxi</p>			
<i>Investigazzjonijiet</i>					

	Tnaqqis fil-piż	Żieda fil-piż Żieda fil- creatine phosphokinase fid-demm Żieda fil- potassju fid- demm	Żieda tal- kolesterol fid- demm		
--	-----------------	---	---------------------------------------	--	--

<sup>1</sup> Każijiet ta' konvulzjoni u każijiet ta' tinnitus ġew ukoll irrapportati wara li twaqqfet il-kura.

<sup>2</sup> Każijiet ta' ipotensjoni ortostatika u sinkope ġew irrappurtati speċjalment fil-bidu tal-kura.

<sup>3</sup> Ara sezzjoni 4.4

<sup>4</sup> Ġew irrapportati każijiet ta' aggressjoni u ta' rabja speċjalment kmieni fil-kura jew wara li twaqqfet il-kura.

<sup>5</sup> Ġew irrapportati każijiet ta' formazzjoni ta' ideat suwiċidali u ta' mġiba suwiċidali waqt il-kura b' duloxetine jew ftit wara li twaqqfet il-kura (ara sezzjoni 4.4).

<sup>6</sup> Stima tal-frekwenza ta' reazzjonijiet avversi rrapportati waqt sorveljanza wara li l-prodott tqiegħed fis-suq; mhux osservati f' studji kliniċi kkontrollati bi placebo.

<sup>7</sup> Statistika mhuwiex differenti b' mod sinifikanti minn placebo.

<sup>8</sup> Il-waqgħat kienu aktar komuni fl-anzjani ( $\geq 65$  sena)

<sup>9</sup> Stima tal-frekwenza bbażata fuq tagħrif mill-provi kliniċi kollha.

<sup>10</sup> Stima tal-frekwenza bbażata fuq provi kliniċi kkontrollati minn placebo

#### *ċ. Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi partikulari*

Sospensjoni tal-kura ta' duloxetine (speċjalment meta tkun f' daqqa) spiss twassal għal sintomi ta' rtirar. Sturdament, disturbi tas-sensi (fosthom parastizja jew sensazzjonijiet li jixbħu dak ta' xokk elettriku, speċjalment fir-ras), disturbi fl-irqad, (fosthom insomnja u holm intens), għeja, hedla ta' rqad, aġitazzjoni jew ansjetà, dardir u/jew rimettar, roġħda, wġiġħ ta' ras, uġiġħ fil-muskoli, irritabilità, dijarea, iperidrozi u vertigo huma l-aktar reazzjonijiet komunement irrappurtati.

Ġeneralment, fl-SSRIs u fl-SNRIs, dawn l-avveniment jkunu minn hġief sa moderati u ma jiżdidux, iżda f' xi pazjenti jistgħu jkunu qawwija u/jew jieħdu fit-tul. Għaldaqstant, huwa rrakkomandat li meta l-kura b' duloxetine m'għadhiex mehtieġa, is-sospensjoni għandha tkun gradwali billi d-doża tiġi mnaqqas bil-ftit il-ftit (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4).

Fil-faži akuta ta' 12-il ġimgħa ta' tliet provi kliniċi ta' duloxetine f' pazjenti b' uġiġħ newropatiku tad-dijabete, ġew osservati żidiet żgħar iżda statistikament sinifikanti fil-livell ta' glucose fid-demm waqt is-sawm f' pazjenti fuq kura ta' duloxetine. Il-livell ta' HbA1c kien stabbli kemm f' pazjenti fuq kura ta' duloxetine kif ukoll f' pazjenti fuq il-placebo. Fil-faži ta' estensjoni ta' dawn l-istudji, li damet sejra 52 ġimgħa, kien hemm żieda fil-livell ta' HbA1c kemm fil-grupp ta' duloxetine kif ukoll f' dak ta' kura ta' rutina, iżda ż-żieda medja kienet ta' 0.3% aktar f' pazjenti fuq kura ta' duloxetine. Kien hemm ukoll żieda żgħira fil-livell ta' glucose fid-demm waqt is-sawm u fil-kolesterol totali f' pazjenti fuq kura ta' duloxetine filwaqt li dawn t-testijiet ta' laboratorju wrew tnaqqis żgħir fil-grupp ta' kura ta' rutina.

L-intervall QT ikkoreġut f' pazjenti fuq kura ta' duloxetine ma kenitx tvarja minn dik ta' pazjenti fuq il-placebo. Ma ġiet osservata l-ebda differenza klinikament sinifikanti meta ġie kkalkulat il-QT, il-PR, il-QRS, jew il-QTcB bejn pazjenti fuq kura ta' duloxetine u pazjenti fuq il-placebo.

#### *d. Popolazzjoni pedjatrika*

F' provi kliniċi, total ta' 509 pazjenti pedjatriċi b' etajiet minn 7 sa 17-il sena b' disturb depressiv maġġuri u 241 pazjent pedjatriku b' etajiet minn 7 sa 17-il sena b' disturb ta' ansjetà ġeneralizzata ġew ikkurati b' duloxetine. B' mod ġenerali, il-profil tar-reazzjonijiet avversi ta' duloxetine fit-tfal u fl-adolxxenti kien simili għal dak li deher fl-adulti.

F' provi kliniċi, total ta' 467 pazjent pedjatriku, li għall-ewwel ġew mogħtija b' mod arbitrarju duloxetine, kellhom medja ta' tnaqqis fil-piż ta' 0.1 kg fl-10 ġimgħa meta mqabbel ma' żieda medja

ta' 0.9 kg f'353 pazjent ikkurat bil-placebo. Sussegwentement, fuq il-perijodu ta' estensjoni ta' bejn erba' u sitt xhur, il-pazjenti, bhala medja, kellhom tendenza li jergghu lura għall-piż percentili mistenni tagħhom fil-linja bażi skont tagħrif miġbur minn popolazzjoni ta' persuni b'sess u età li jkunu tamparhom.

F'studji li damu sa disa' xhur, ġie osservat li f'pazjenti pedjatriċi kkurati b'duloxetine kien hemm medja ta' tnaqqis ġenerali ta' 1% fil-percentili ta' tul (tnaqqis ta' 2% fit-tfal (7-11-il sena) u zieda ta' 0.3% fl-adolexxenti (12-17-il sena)) (ara sezzjoni 4.4).

#### Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrapportati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti dwar il-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla f' [Appendiċi V](#).

### **4.9 Doża eċċessiva**

Ġew irrapportati każijiet ta' doża eċċessiva b'doži ta' duloxetine ta' 5400 mg, meta mgħoti waħdu jew flimkien ma' prodotti mediċinali oħra. Sehħew xi fatalitajiet, primarjament b'taħlit ta' doži eċċessivi, iżda wkoll b'duloxetine waħdu b'doża ta' madwar 1000 mg. Is-sinjali u s-sintomi ta' doża eċċessiva (duloxetine waħdu jew flimkien ma' prodotti mediċinali oħra) jinkludu nġhas, koma, sindromu ta' serotonin, aċċessjonijiet, rimettar u takikardija.

Mhux magħruf antidotu speċifiku għal duloxetine iżda jekk jirriżulta s-sindromu ta' serotonin, tista' tiġi kkunsidrata kura speċifika (bħal b'cyproheptadine u/jew b'kontroll tat-temperatura). Irid jiġi stabbilit passagġ ta' l-arja bla ebda xkiel. Huwa rakkomandat li jiġu osservati s-sinjali kardijaċi u dawk vitali, flimkien ma' miżuri sintomatiċi u ta' sostenn adattati. Jista' jkun indikat it-tindif ta' l-istonku jekk dan jitwettaq ftit wara l-iġestjoni jew f'pazjenti sintomatiċi. Activated charcoal jista' jkun ta' għajjuna biex jillimita l-assorbiment. Duloxetine għandu volum ta' distribuzzjoni kbir u mhux probabbli li jkunu ta' siwi d-dijurezi sfurzati, il-perfużjoni tad-demem, u l-perfużjoni bil-bdil.

## **5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI**

### **5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi**

Kategorija farmakoterapewtika: psikoanalettiċi, antidepressivi, antidepressivi oħra. Kodiċi ATC: N06AX21

#### *Mekkaniżmu ta' azzjoni*

Duloxetine huwa inibitur ta' ġbir mill-ġdid (*reuptake inhibitor*) kemm tas-serotonin (5-HT) u kemm tan-noradrenaline (NA). Huwa jinibixxi b'mod dgħajef id-dhul mill-ġdid ta' dopamine mingħajr affinità sinifikanti għar-reċetturi istaminerġiċi, dopaminerġiċi, kolinerġiċi u adrenerġiċi. B'mod li huwa dipendenti fuq id-doża, duloxetine jżid il-livelli extraċellulari ta' serotonin u noradrenaline f'partijiet differenti tal-moħħ ta' l-annimali.

#### *Effetti farmakodinamiċi*

Duloxetine reġa' ġab għan-normal il-limitu ta' l-uġiġh f'ħafna mudelli prekliniċi ta' uġiġh newropatiku u infjammatorju u taffa l-atteġġament ta' l-uġiġh f'mudell ta' uġiġh persistenti. Il-mod ta' inibizzjoni ta' l-uġiġh ta' duloxetine huwa maħsub li jirriżulta mit-tiħiħ tal-passaġġi tan-nervituri inibitorji ta' l-uġiġh li ħerġin minn ġewwa s-sistema nervuża ċentrali.

#### *Sigurtà u effikaċja klinika*

*Disturb Depressiv Maġġuri:* Duloxetine Lilly ġie studjat f'programm kliniku li kien jinvolvi 3,158 pazjent (1,285 pazjenti-snin ta' espożizzjoni) li laħaq il-kriterji DSM-IV għal depressjoni maġġuri. L-effikaċja ta' Duloxetine Lilly fid-doża rakkomandata ta' 60 mg darba kuljum ġiet ppruvata fit-tlieta minn tliet studji li saru f'sitwazzjonijiet akuti, b'doża fissa, randomised, double-blind u kkontrollati

bil-plaċebo f'pazjenti li mhumiex residenti ġo sptar u li għandhom mard depressiv maġġuri. B'mod ġenerali, l-effikaċja ta' Duloxetine Lilly ġiet ipprovata f'dożaġġi ta' kuljum ta' bejn 60 u 120 mg f'total ta' hamsa minn seba' studji li saru f'sitwazzjonijiet akuti, b'doża fissa, randomised, double-blind u kkontrollati bil-plaċebo f'pazjenti li mhumiex residenti ġo sptar u li għandhom mard depressiv maġġuri.

Duloxetine Lilly statistikament wera superjorità fuq plaċebo kkalkulat skont it-titjib fil-punteġġ totali tal-Hamilton Depression Rating Scale (HAM-D) bi 17-il kriterju (li jinkludu kemm sintomi ta' depressjoni emozzjonali kif ukoll dawk somatiċi). Anki r-rati ta' rispons u remissjoni kienu b'mod statistiku sinifikament ogħla b'Duloxetine Lilly meta mqabbla ma' plaċebo. Kien hemm biss proporzjon żgħir ta' pazjenti li ġew inklużi fl-studji kliniċi prinċipali li kellhom depressjoni gravi (linja bażi HAM-D>25).

Fi studju ta' prevenzjoni ta' rikaduta, pazjenti li rrispondew għal 12-il ġimgħa ta' kura akuta b'open-label Duloxetine Lilly 60 mg darba kuljum, kienu b'mod arbitrarju mgħotija jew Duloxetine Lilly 60 mg darba kuljum jew plaċebo għal 6 xhur oħra. Duloxetine Lilly 60 mg darba kuljum wera superjorità statistikament sinifikanti meta mqabbel ma' plaċebo ( $p=0.004$ ) f'daq li għandu x'jaqsam ir-riżultat primarju, il-prevenzjoni ta' rikaduta depressiva, ikkalkulata permezz taż-żmien li għadda sar-rikaduta. L-inċidenza ta' rikaduta matul il-perijodu ta' 6 xhur ta' follow-up, li kien double-blind, kienet ta' 17% u 29% għal duloxetine u plaċebo, rispettivament.

Matul it-52 ġimgħa ta' kura double-blind u kkontrollata bil-plaċebo, pazjenti b'DDM rikorrenti kkurati b'duloxetine kellhom, b'mod sinifikanti, perijodu itwal mingħajr sintomi ( $p<0.001$ ) meta mqabbel ma' pazjenti li b'mod arbitrarju ġew mogħtija plaċebo. F'kura open-label b'duloxetine (28 sa 34 ġimgħa) li saret qabel, il-pazjenti kollha kienu rrispondew għal duloxetine b'doża ta' 60 sa 120 mg/ġurnata. Matul il-fażi ta' kura double-blind u kkontrollata bil-plaċebo li damet 52 ġimgħa, 14.4% tal-pazjenti kkurati b'duloxetine u 33.1% tal-pazjenti kkurati bil-plaċebo reggħu hassew is-sintomi depressivi tagħhom ( $p<0.001$ ).

L-effett ta' Duloxetine Lilly 60 mg darba kuljum, f'pazjenti anzjani b'depressjoni ( $\geq 65$  sena) ġie speċifikament eżaminat f'studju li wera differenza statistikament sinifikanti fit-tnaqqis tal-punteġġ ta' l-HAMD 17 għal pazjenti kkurati b'duloxetine meta mqabbel ma' plaċebo. It-tollerabilità ta' Duloxetine Lilly 60 mg darba kuljum f'pazjenti anzjani kien simili għal dak osservat fl-adulti iżgħar. Madankollu, t-tagħrif fuq pazjenti li ġew mogħtija d-doża massima (120 mg kuljum) huwa limitat u għalhekk huwa rakkomandat li toqgħod attent meta tkun qiegħed tikkura din il-popolazzjoni ta' pazjenti.

*Distrib ta' Ansjetà Ġeneralizzata:* Duloxetine Lilly wera superjorità statistikament sinifikanti fuq plaċebo f'kull wieħed minn hames studji li jinkludu erba' studji magħmula f'sitwazzjonijiet akuti, ikkontrollati bi plaċebo, double-blind u randomised u studju ta' prevenzjoni ta' rikaduta f'pazjenti adulti b'disturb ta' ansjetà ġeneralizzata.

Duloxetine Lilly wera superjorità statistikament sinifikanti fuq plaċebo kemm meta kkalkulat skont it-titjib fil-punteġġ totali tal-Hamilton Anxiety Scale (HAM-A) u kemm skont il-punteġġ ta' indeboliment funzjonali globali tas-Sheehan Disability Scale (SDS). Ir-rati ta' rispons u ta' remissjoni kienu wkoll ogħla b'Duloxetine Lilly meta mqabbla ma' plaċebo. Duloxetine Lilly wera riżultati ta' effikaċja simili għal venlafaxine f'dak li għandu x'jaqsam titjib fil-punteġġ totali tal-HAM-A.

F'studju ta' prevenzjoni ta' rikaduta, pazjenti li kienu qed jirrispondu għal 6 xhur ta' kura b'mod akut b'Duloxetine Lilly open-label, ġew mogħtija b'mod arbitrarju jew Duloxetine Lilly jew plaċebo għal 6 xhur oħra. Duloxetine Lilly 60 mg sa 120 mg kuljum wera superjorità statistikament sinifikanti meta mqabbel ma' plaċebo ( $p<0.001$ ) fil-prevenzjoni ta' rikaduta, ikkalkulata skont iż-żmien għar-rikaduta. L-inċidenza ta' rikaduta waqt il-perijodu miżjud ta' 6 xhur li kien double-blind kien ta' 14% b'Duloxetine Lilly u ta' 42% bi plaċebo.

L-effikaċja ta' Duloxetine Lilly 30-120 mg (dożaġġ flessibbli) darba kuljum f'pazjenti anzjani (>65 sena) b'disturb ta' ansjetà ġeneralizzata ġiet evalwata fi studju li wera titjib statistikament

sinifikanti fil-puntegġ totali tal-HAM-A f'pazjenti kkurati b'duloxetine meta mqabbel ma' pazjenti kkurati bil-placebo. L-effikaċja u s-sigurtà ta' Duloxetine Lilly 30-120 mg mogħti darba kuljum f'pazjenti anzjani b'disturb ta' ansjetà ġeneralizzata kienu simili għal dak li hareġ mill-istudji fuq pazjenti adulti iżgħar. Madankollu, id-dejta f'pazjenti anzjani esposti għad-doża massima (120 mg kuljum) hija limitata u għalhekk, hija rakkomandata l-kawtela meta din id-doża tintuża f'popolazzjoni anzjana.

*Ugħigh Newropatiku Periferiku Tad-Dijabete:* L-effikaċja ta' Duloxetine Lilly bhala kura għall-ugħigh newropatiku tad-dijabete kien stabbilit f'żewġ studji ta' 12-il ġimgħa, b'doži fissi, ikkontrollati bil-placebo, randomised u double-blind f'adulti (22 sa 88 sena) li kellhom ugħigh newropatiku tad-dijabete għallinqas għal 6 xhur. Pazjenti li laħqu l-kriterji dijanjostiċi ta' mard depressiv maġġuri kienu esklużi minn dawn l-istudji. Ir-riżultat kliniku primarju kien il-medja ta' kull ġimgħa tal-medja ta' l-ugħigh f'24 siegħa, ikkalkulat skont l-iskala Likert bi 11-il punt, miġbura mill-pazjenti f'djarju ta' kuljum.

Fiz-żewġ studji, Duloxetine Lilly 60 mg darba kuljum u 60 mg darbtejn kuljum naqqsu b'mod sinifikanti l-ugħigh meta mqabbla ma' placebo. F'xi pazjenti l-effett beda jinhass fl-ewwel ġimgħa ta' kura. Id-differenza fil-medja ta' titjib bejn iż-żewġ fergħat attivi tal-kura ma kinitx sinifikanti. Kważi 65% tal-pazjenti kkurati b'duloxetine kontra l-40% ta' dawk fuq placebo rreġistraw tnaqqis ta' mill-inqas 30% fl-ugħigh li kien ġie rrapportat. L-ammonti li jikkorrispondu għal tnaqqis ta' mill-inqas ta' 50% fl-ugħigh kienu 50% u 26% rispettivament. Ir-rati ta' rispons kliniku (50% jew iżjed ta' titjib fl-ugħigh) kienu analizzati skont jekk il-pazjent qabdux n-nghas jew le waqt il-kura. F'pazjenti li ma qabadhomx in-nghas, ir-rispons kliniku kien osservat f'47% tal-pazjenti li rċevew duloxetine u f'27% tal-pazjenti li kienu fuq placebo. Ir-rati ta' rispons kliniku f'pazjenti li qabadhom in-nghas kien ta' 60% għal dawk fuq duloxetine u ta' 30% għal dawk fuq placebo. Pazjenti li ma wrewx tnaqqis ta' 30% fl-ugħigh fi żmien 60 ġurnata mill-bidu tal-kura kien diffiċli li jilħqu dan il-livell wara kura ulterjuri.

F'studju fit-tul mhux kontrollat u open-label, it-tnaqqis fl-ugħigh f'pazjenti li rrispondew għal 8 ġimgħat ta' kura akuta b'Duloxetine Lilly 60 mg darba kuljum ġie mantnut għal 6 xhur ohra kif imkejje mit-tibdil f'dik il-parti tal-Brief Pain Inventory (BPI) tal-ugħigh medju fuq 24 siegħa.

#### *Popolazzjoni pedjatrika*

Duloxetine ma ġiex studjat f'pazjenti taħt l-età ta' 7 snin.

Saru żewġ provi kliniċi magħmula b'mod arbitrarju, paralleli u double-blind f'800 pazjent pedjatriku b'etajiet bejn 7 sa 17-il sena b'disturb depressiv maġġuri (ara sezzjoni 4.2). Dawn iż-żewġ studji kienu jinkludu fażi akuta ta' 10 ġimgħat ikkontrollata bil-placebo u b'prinċipju attiv (fluoxetine) segwita minn perijodu ta' sitt xhur ta' kura ta' estensjoni kkontrollata b'prinċipju attiv. Bhala bidla mil-linja bażi sar-riżultat finali, la duloxetine (30-120 mg) u lanqas il-fergħa ta' kontroll attiv (fluoxetine 20-40 mg) ma sseparaw b'mod statistiku mill-placebo fil-valur totali ta' Children's Depression Rating Scale-Revised (CDRS-R). It-twaqqif mill-kura minhabba avvenimenti avversi kien oghla fil-pazjenti li qed jieħdu duloxetine meta mqabbel ma' dawk ikkurati b'fluoxetine, l-iżjed minhabba d-dardir. Matul il-perijodu ta' kura akuta ta' 10 ġimgħat, ġiet irrapportata mġiba suwiċidali (duloxetine 0/333 [0%], fluoxetine 2/225 [0.9%], placebo 1/220 [0.5%]). Matul il-kors kollu tal-istudju li dam 36 ġimgħa, 6 mit-333 pazjent li għall-ewwel, b'mod arbitrarju, ġew mogħtija duloxetine u 3 mill-225 pazjent li għall-ewwel, b'mod arbitrarju, ġew mogħtija fluoxetine esperjenzaw imġiba suwiċidali (l-inċidenza aġġustata skont l-espożizzjoni kienet ta' 0.039 avvenimenti għal kull sena ta' pazjent għal duloxetine u 0.026 avvenimenti għal kull sena ta' pazjent għal fluoxetine). Barra minn hekk, pazjent wiehed li għadda minn placebo għal duloxetine kellu imġiba suwiċidali waqt li kien qed jieħu duloxetine.

Sar studju magħmul b'mod arbitrarju, double-blind u kkontrollat bil-placebo f'272 pazjent b'etajiet bejn 7-17-il sena b'disturb ta' ansjetà ġeneralizzata. L-istudju kien jinkludi fażi akuta ta' 10 ġimgħat ikkontrollata bil-placebo segwita minn perijodu ta' kura ta' estensjoni ta' 18-il ġimgħa. F'dan l-istudju ġiet użata skeda flessibbli ta' dożaġġ sabiex tippermetti żieda bil-mod fid-doża minn 30 mg darba kuljum għal doži aktar għolja (massimu ta' 120 mg darba kuljum). Il-kura b'duloxetine wriet titjib akbar li kien statistikament sinifikanti fis-sintomi tal-GAD, skont il-puntegġ ta' severità PARS għal GAD (differenza medja bejn duloxetine u placebo ta' 2.7 punti [95% CI 1.3-4.0]), wara 10 ġimgħat ta'



kura. Il-manteniment tal-effett ma ġiex evalwat. Ma kien hemm ebda differenza statistikament sinifikanti ta' twaqqif mill-kura minhabba avvenimenti avversi bejn il-grupp ta' duloxetine u l-grupp tal-placebo matul il-fażi akuta ta' kura ta' 10 ġimgħat. Żewġ pazjenti li għaddew minn placebo għal duloxetine wara l-fażi akuta kellhom imġiba ta' suwiċidju waqt li kienu qed jiehdu duloxetine matul il-fażi ta' estensjoni. Konklużjoni dwar il-benefiċċju/riskju totali f'dan il-grupp ta' età ma ttehditx (ara wkoll sezzjonijiet 4.2 u 4.8).

Sar studju wieħed f'pazjenti pedjatriċi b'sindromu ta' fibromijalġja primarja ġovanili (JPFS- *juvenile primary fibromyalgia syndrome*) fejn, għall-miżura primarja ta' effikaċja, il-grupp ittrattat b'duloxetine ma ġiex separat mill-grupp ta' placebo. Għalhekk, m'hemmx evidenza ta' effikaċja f'din il-popolazzjoni ta' pazjenti pedjatriċi. L-istudju paralleli, ikkontrollat bil-placebo, *double-blind* u magħmul b'mod arbitrarju ta' duloxetine sar f'184 adolexxent b'etàjiet minn 13 sa 18-il sena (età medja ta' 15.53 snin) b'JPFS. L-istudju kien jinkludi perjodu *double-blind* fejn il-pazjenti b'mod arbitrarju ngħataw duloxetine 30mg/60mg jew placebo darba kuljum. Duloxetine ma weriex effikaċja fit-tnaqqis ta' uġiġh kif imkejje mill-miżura tal-effett primarju tal-punt finali ta' punteġġ medju ta' uġiġh tal-*Brief Pain Inventory (BPI)*: l-inqas bidla medja fil-kwadranti (*least squares* -LS) mil-linja bażi fil-punteġġ medju ta' uġiġh BPI wara 13-il ġimgħa kien ta' -0.97 fil-grupp ta' placebo, mqabbel ma' -1.62 fil-grupp ta' duloxetine 30/60 mg ( $p = 0.052$ ). Ir-riżultati ta' sigurtà minn dan l-istudju kienu konsistenti mal-profil ta' sigurtà magħruf ta' duloxetine.

L-Aġenzija Ewropeja dwar il-Medicini rrinunzjat għall-obbligu li jigu ppresentati r-riżultati tal-istudji b'Duloxetine Lilly f'kull sett tal-popolazzjoni pedjatrika fil-kura ta' disturb depressiv magġuri, uġiġh newropatiku tad-dijabete u disturb ta' ansjetà ġeneralizzata. Ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni fuq l-użu pedjatriku.

## 5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Duloxetine huwa mgħoti bhala molekula waħda msawwra minn żewġ forom li huma bħal rifless ta' xulxin f'mera. Duloxetine huwa metabolizzat b'mod estensiv minn enzimi ossidattivi (CYP1A2 u dik polymorfika CYP2D6) u mbagħad ikkonjugat. Il-farmakokinetika ta' duloxetine turu varjabilità kbira bejn persuna u ohra (ġeneralment 50-60%), in parti dovuta għas-sess, l-età, is-sitwazzjoni tat-tipjip u l-istat ta' metabolizmu minn CYP2D6.

### Assorbiment

Duloxetine huwa assorbit sew wara li jittiehed mill-ħalq b'  $C_{max}$  li jidher 6 sigħat wara li tkun ħadt d-doża. Il-biodisponibilità orali assoluta ta' duloxetine kienet mifruxa bejn 32% sa 80% (medja ta' 50%). L-ikel iżid il-hin biex tintlaħaq l-ogħla konċentrazzjoni minn 6 sa 10 sigħat u jnaqqas b'xi ftit l-ammont ta' l-assorbiment (bejn wieħed u ieħor 11%). Dawn il-varjazzjonijiet m'għandhom ebda sinifikat klinikament.

### Distribuzzjoni

Duloxetine huwa bejn wieħed u ieħor 96% marbut mal-proteini tal-plażma umana. Duloxetine jintrabat kemm ma' l-albumina kif ukoll ma' alpha-1 acid glycoprotein. L-indeboliment tal-fwied jew tal-kliewi ma jaffettwax ir-rabta mal-proteini.

### Bijotrasformazzjoni

Duloxetine huwa metabolizzat b'mod estensiv u l-eskrezzjoni tal-prodotti metabolici jsir l-aktar fl-urina. Kemm P450-2D6 kif ukoll 1A2 jikkatalizzaw il-formazzjoni taż-żewġ prodotti metabolici prinċipali l-glukuronidu kkonjugat ta' 4-hydroxy duloxetine u l-konjugat tas-sulfat ta' 5-hydroxy 6-methoxy duloxetine. Ibbażati fuq studji *in vitro*, il-prodotti metabolici ta' duloxetine li jiċċirkolaw huma kkunsidrati farmakoloġikament inattivi. Il-farmakokinetika ta' duloxetine f'pazjenti li huma metabolizzaturi dgħajfa fir-rigward ta' CYP2D6 ma kinitx investigata b'mod speċifiku. Tagħrif limitat jindika li l-livelli fil-plażma ta' duloxetine huma ogħla f'dawn il-pazjenti.

### Eliminazzjoni

Il-half life ta' l-eliminazzjoni ta' duloxetine tvarja minn 8 sa 17-il siegħa (medja ta' 12-il siegħa). Wara doża minn ġol-vini t-tneħħija mill-plażma ta' duloxetine tvarja minn 22 l/hr sa 46 l/hr (medja ta' 36 l/hr). Wara doża orali, it-tneħħija apparenti ta' duloxetine mill-plażma tvarja minn 33 sa 261 l/hr (medja 101 l/hr).

### Popolazzjonijiet speċjali

#### *Sess*

Differenzi farmakokinetiċi kienu identifikati bejn l-irġiel u n-nisa (it-tneħħija apparenti mill-plażma huwa bejn wiehded u ieħor 50% inqas fin-nisa). Minhabba li l-varjazzjonijiet ta' tneħħija jikkoinċidu, id-differenzi farmakokinetiċi minhabba s-sess ma jiġġustifikawx ir-rakkomandazzjoni ta' tnaqqis fid-doża għal pazjenti nisa.

#### *Età*

Differenzi farmakokinetiċi kienu identifikati bejn nisa żgħar u kbar ( $\geq 65$  sena) (l-AUC jiżdied b'madwar 25% u l-half life hi madwar 25% itwal fl-anzjani), għalkemm id-daqs ta' dawn il-bidliet mhux biżżejjed biex jiġġustifikaw tibdil fid-doża. Bħala rakkomandazzjoni ġenerali, il-kura ta' l-anzjani għandha tiġi segwita b'attenzjoni (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4).

#### *Indeboliment tal-kliwi*

Pazjenti b'mard terminali tal-kliwi (ESRD) li jirċievu id-dijalizi kellhom valuri tas- $C_{max}$  u ta' l-AUC ta' duloxetine darbtejn oġhla minn dawk ta' pazjenti b'saħħithom. It-tagħrif farmakokinetiku fuq duloxetine huwa limitat f'pazjenti b'indeboliment tal-kliwi ta' grad ħafif jew wiehded moderat.

#### *Indeboliment tal-fwied*

Mard moderat fil-fwied (Child Pugh Klassi B) affettwa l-farmakokinetika ta' duloxetine. Imqabbla ma' pazjenti b'saħħithom, it-tneħħija apparenti mill-plażma ta' duloxetine kienet 79% anqas, il-half life terminali apparenti kien 2.3 darbtejn itwal u l-AUC kien 3.7 darbtejn oġhla f'pazjenti li kellhom mard moderat fil-fwied. Il-farmakokinetika ta' duloxetine u l-prodotti metaboliċi tiegħu ma kienux studjati f'pazjenti b'insuffiċjenza tal-fwied gravi jew ħafifa.

#### *Ommijiet li jreddgħu*

Id-dispożizzjoni ta' duloxetine giet studjata f'6 nisa li kienu qegħdin iredgħu u li kienu ilhom mill-inqas 12-il ġimgħa li kienu welldu. Duloxetine jinstab fil-ħalib ta' l-omm u l-koncentrazzjonijiet fissi fil-ħalib ta' l-omm huma kważi kwart dawk fil-plażma. L-ammont ta' duloxetine fil-ħalib ta' l-omm huwa bejn wiehded u ieħor ta' 7 $\mu$ g/day waqt li tkun fuq doża ta' 40 mg darbtejn kuljum. It-treddiġ m'affettwax il-farmakokinetika ta' duloxetine.

#### *Popolazzjoni pedjatrika*

Il-farmakokinetika ta' duloxetine, wara l-għoti mill-ħalq b'skeda ta' dożaġġ ta' 20 sa 120 mg darba kuljum f'pazjenti pedjatriċi b'etajiet minn 7 sa 17-il sena b'disturb depressiv maġġuri, giet ikkaratterizzata bl-użu ta' analiżi ta' mudelli ta' popolazzjoni bbażati fuq tagħrif minn 3 studji. Skont kif previst mill-mudell, il-koncentrazzjonijiet fil-plażma ta' duloxetine fl-istat fiss f'pazjenti pedjatriċi kienu fil-parti l-kbira fil-marġni tal-koncentrazzjoni kif osservati f'pazjenti adulti.

### **5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà**

Duloxetine ma kienx ġenotossiku f'firxa ta' testijiet standard u ma kienx kanċeroġenu fil-firien. Ċelluli multinukleati dehru fil-fwied fl-assenza ta' kambjamenti istopatoloġiċi oħra fi studju fuq il-kanċeroġeniċità fil-far. Il-mekkanizmu involut u r-relevanza klinika mhumiex magħrufa. Grieden tas-sess femminili li rċewew duloxetine għal sentejn kellhom inċidenza oġhla ta' adenomi u kanċer epatoċellulari fid-doża għolja biss (144 mg/kg/ġurnata), imma dawn kienu kkunsidrati li huma sekondarji għall-istimulazzjoni ta' l-enżima mikrożomali tal-fwied. Ir-relevanza ta' dan it-tagħrif fil-grienden għall-bniedem mhix mgħarufa. Firien tas-sess femminil li rċewew duloxetine (45 mg/kg/ġurnata), qabel u waqt li kienu qed jagħmlu s-sess u fil-bidu tat-tqala, kellhom tnaqqis fil-konsum ta' l-ikel matern u fil-piż, diżordni fiċ-ċiklu *oestrous*, nuqqas fl-inċiċi ta' twelid ta' frieh hajjin u fis-sopravivenza tal-ferħ ta' l-annimal, u dewmien biex jikbru l-frieh f'livelli ta' espożizzjoni sistemika, stmata li hija mhux anqas mill-esponiment massimu kliniku (AUC). Fi studji embrojotossiċi

fil-fenek, incidenza oghla ta' malformażżjonijiet kardjovaskolari u skeletali kienu osservati f'livelli ta' espożizzjoni sistemika anqas mill-esponiment massimu kliniku (AUC). L'ebda malformażżjoni ma' kienet osservata f' studju iehor li eżamina doża oghla ta' forma kimika differenti ta' duloxetine. Fi studju ta' tossiċità ta' qabel u wara t-twelid, fil-far, duloxetine ikkaġuna effetti avversi ta' komportament fil-frieh, f'livelli ta' espożizzjoni sistemika anqas mill-esponiment massimu kliniku (AUC).

Studji f'firien mhux adulti wrew effetti temporanji fuq l-imġiba newrotika, kif ukoll tnaqqis sinifikanti fil-piż tal-ġisem u l-konsum tal-ikel; stimolazzjoni tal-enzimi epatiċi; u vakwolazzjoni epatoċellulari b'45 mg/kg/jum. Il-profil tat-tossiċità ġenerali ta' duloxetine fil-firien mhux adulti kien simili għal dak ta' firien adulti. Il-livell fejn ġie ddeterminat li ma kien hemm ebda effett avvers kien ta' 20 mg/kg/jum.

## **6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU**

### **6.1 Lista ta' eċċipjenti**

#### Kontenut tal-kapsula

Hypromellose  
Hypromellose acetate succinate  
Sucrose  
Sferi taz-zokkor  
Talc  
Titanium dioxide (E171)  
Triethyl citrate

#### Il-Qoxra tal-kapsula

*Duloxetine Lilly 30 mg*  
Gelatin  
Sodium lauryl sulfate  
Titanium dioxide (E171)  
Indigo carmine (E132)  
Inkjostru aħdar li jittiekel

L-inkjostru aħdar li jittiekel fih:  
Iron oxide iswed - sintetiku (E172)  
Iron oxide isfar - sintetiku (E172)  
Propylene glycol  
Shellac

*Duloxetine Lilly 60 mg*  
Gelatin  
Sodium lauryl sulfate  
Titanium dioxide (E171)  
Indigo carmine (E132)  
Iron oxide isfar (E172)  
Inkjostru abjad li jittiekel

L-inkjostru abjad li jittiekel fih:  
Titanium dioxide (E171)  
Propylene glycol  
Shellac  
Povidone

### **6.2 Inkompatibilitajiet**

Ma jghoddx f'dan il-każ.

### **6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali**

3 snin

### **6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna**

Aħżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mill-umdità. Taħżinx f'temperatura 'l fuq minn 30°C

### **6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih**

Polyvinylchloride (PVC), polyethylene (PE), u folja tal-polychlorotrifluoroethylene (PCTFE) issiġillata b'għatu tal-fojl ta' l-aluminju.

#### Duloxetine Lilly 30 mg

Duloxetine Lilly 30 mg issibu f'pakketti ta' 7, 28 u 98 kapsula gastro-reżistenti iebsa.

#### Duloxetine Lilly 60 mg

Duloxetine Lilly 60 mg issibu f'pakketti ta' 28, 56, 84 u 98 kapsula gastro-reżistenti iebsa u f'pakketti multipli li fihom 100 (5 pakketti ta' 20) u 500 (25 pakkett ta' 20) kapsula gastro-reżistenti iebsa.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu għall-skop kummerċjali.

### **6.6 Prekawzjonijiet speċjali li għandhom jittiehdu meta jintrema**

L-ebda htigijiet speċjali.

## **7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Eli Lilly Nederland B.V., Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht, L-Olanda.

## **8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

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. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI**

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 08 Diċembru 2014

Data tal-aħħar tiġdid: 31 Lulju 2019

## **10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST**

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini: <http://www.ema.europa.eu/>

## **ANNEX II**

- A. MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-  
PROVVISTA U L-UŻU**
- Ċ. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-  
AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD  
TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

## **A. MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**

Isem u indirizz tal-manifattur(i) responsabbli għall-hruġ tal-lott

Lilly SA  
Avda. de la Industria N° 30  
28108 Alcobendas  
Madrid  
Spanja

## **B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU**

Prodott mediċinali li jingħata bir-riċetta tat-tabib.

## **Ċ. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

- **Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà (PSURs)**

Ir-rekwiżiti biex jiġu pprezentati PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma mnizzla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

## **D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

- **Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)**

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakovigilanza dettaljati fl-RMP maqbul ipprezentat fil-Modulu 1.8.2 tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi pprezentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minhabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju r-riskju jew minhabba li jintlaħaq għan importanti (farmakovigilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

**ANNEX III**

**TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF**



## **A. TIKKETTAR**

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**

**KARTUN GHALL-KAPSULI GASTRO-REŻISTENTI IBSIN TA' 30 MG**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Duloxetine Lilly 30 mg kapsuli gastro-reżistenti ibsin duloxetine

**2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)**

Kull kapsula fiha 30 mg ta' duloxetine (bħala hydrochloride)

**3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**

Fih is-sucrose  
Ara l-fuljett għal aktar informazzjoni

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

7 kapsula gastro-reżistenti iebsa  
28 kapsula gastro-reżistenti iebsa  
98 kapsula gastro-reżistenti iebsa

**5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

Użu orali  
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

**8. DATA TA' SKADENZA**

JIS

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**

Ahżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mill-umdità. Tahżinx f'temperatura 'l fuq minn 30°C

**10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Eli Lilly Nederland B.V., Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht, L-Olanda.

**12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

EU/1/14/972/001 7 kapsula gastro-reżistenti iebsa  
EU/1/14/972/002 28 kapsula gastro-reżistenti iebsa  
EU/1/14/972/003 98 kapsula gastro-reżistenti iebsa

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lott

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Duloxetine Lilly 30 mg

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.>

**18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM**

PC  
SN  
NN

**TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ L-ISTRIXXI JEW FUQ IL-FOLJI**

**Kapsuli gastro-reżistenti ibsin ta' 30 mg**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Duloxetine Lilly 30 mg kapsuli gastro-reżistenti ibsin  
duloxetine

**2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Lilly

**3. DATA TA' SKADENZA**

JIS

**4. NUMRU TAL-LOTT**

Lott

**5. OHRAJN**

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**

**KARTUN GHALL-KAPSULI GASTRO-REŻISTENTI IBSIN TA' 60 MG**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Duloxetine Lilly 60 mg kapsuli gastro-reżistenti ibsin duloxetine

**2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)**

Kull kapsula fiha 60 mg ta' duloxetine (bħala hydrochloride)

**3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**

Fih is-sucrose  
Ara l-fuljett għal aktar informazzjoni

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

28 kapsula gastro-reżistenti iebsa  
56 kapsula gastro-reżistenti iebsa  
84 kapsula gastro-reżistenti iebsa  
98 kapsula gastro-reżistenti iebsa

**5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

Użu orali  
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

**8. DATA TA' SKADENZA**

JIS

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**

Aħżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mill-umdità. Taħżinx f'temperatura 'l fuq minn 30°C

**10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Eli Lilly Nederland B.V., Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht, L-Olanda.

**12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

EU/1/14/972/004 (28 kapsula gastro-reżistenti iebsa)

EU/1/14/972/005 (56 kapsula gastro-reżistenti iebsa)

EU/1/14/972/006 (84 kapsula gastro-reżistenti iebsa)

EU/1/14/972/007 (98 kapsula gastro-reżistenti iebsa)

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lott

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Duloxetine Lilly 60 mg

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz.

**18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM**

PC  
SN  
NN

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**

**PAKKETT MULTIPLU - KARTUN TA' ĠEWWA GHALL-KAPSULI GASTRO-REŻISTENTI IBSIN TA' 60 MG (minghajr il-kaxxa blu)**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Duloxetine Lilly 60 mg kapsuli gastro-reżistenti ibsin duloxetine

**2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)**

Kull kapsula fiha 60 mg ta' duloxetine (bħala hydrochloride)

**3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**

Fih is-sucrose  
Ara l-fuljett għal aktar informazzjoni

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

20 kapsula gastro-reżistenti iebsa. Parti minn pakkett multiplu, ma jistax jinbigħ b'mod separat.

**5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

Użu orali  
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

**8. DATA TA' SKADENZA**

JIS

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**

Ahżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mill-umdità. Taħżinx f'temperatura 'l fuq minn 30°C

**10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GĦAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Eli Lilly Nederland B.V., Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht, L-Olanda.

**12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGHID FIS-SUQ**

EU/1/14/972/008 (100 kapsula gastro-reżistenti iebsa) (5 pakketti ta' 20)  
EU/1/14/972/009 (500 kapsula gastro-reżistenti iebsa) (25 pakkett ta' 20)

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lott

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Duloxetine Lilly 60 mg



**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**

**PAKKETT MULTIPLU - KARTUN TA' BARRA GHALL-KAPSULI GASTRO-REŽISTENTI  
IBSIN TA' 60 MG (bil-kaxxa blu)**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Duloxetine Lilly 60 mg kapsuli gastro-reżistenti ibsin  
duloxetine

**2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)**

Kull kapsula fiha 60 mg ta' duloxetine (bħala hydrochloride)

**3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**

Fih is-sucrose  
Ara l-fuljett għal aktar informazzjoni

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

Pakkett multiplu: 100 (5 pakketti ta' 20) kapsula gastro-reżistenti iebsa.  
Pakkett multiplu: 500 (25 pakketti of 20) kapsula gastro-reżistenti iebsa.

**5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

Użu orali  
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA  
JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

**8. DATA TA' SKADENZA**

JIS

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**

Aħżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mill-umdità. Taħżinx f'temperatura 'l fuq minn 30°C

**10. PREKAWZZONIJIET SPEĊJALI GĦAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ**

Eli Lilly Nederland B.V., Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht, L-Olanda.

**12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ**

EU/1/14/972/008 (100 kapsula gastro-reżistenti iebsa) (5 pakketti ta' 20)  
EU/1/14/972/009 (500 kapsula gastro-reżistenti iebsa) (25 pakkett ta' 20)

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lott

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGĦATA**

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Duloxetine Lilly 60 mg

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.>

**18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM**

PC  
SN  
NN

**TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ L-ISTRIXXI JEW FUQ IL-FOLJI**

**Kapsuli gastro-reżistenti ibsin ta' 60 mg**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Duloxetine Lilly 60 mg kapsuli gastro-reżistenti ibsin  
duloxetine

**2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Lilly

**3. DATA TA' SKADENZA**

JIS

**4. NUMRU TAL-LOTT**

Lott

**5. OHRAJN**

## **B. FULJETT TA' TAGHRIF**

## Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent

**Duloxetine Lilly 30 mg kapsuli gastro-reżistenti ibsin**  
**Duloxetine Lilly 60 mg kapsuli gastro-reżistenti ibsin**  
duloxetine (bħala hydrochloride)

**Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tieħu din il-medicina peress li fih informazzjoni importanti għalik.**

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.
- Din il-medicina għet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara, anki jekk ikollhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li m'huwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

### F'dan il-fuljett:

1. X'inhu Duloxetine Lilly u għalxiex jintuza
2. X'għandek tkun taf qabel ma tieħu Duloxetine Lilly
3. Kif għandek tieħu Duloxetine Lilly
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħžen Duloxetine Lilly
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

## 1. X'inhu Duloxetine Lilly u għalxiex jintuza

Duloxetine Lilly fih is-sustanza attiva duloxetine. Duloxetine Lilly jżid il-livelli ta' serotonin u ta' noradrenaline fis-sistema nervuza.

Duloxetine Lilly jintuza fil-adulti fil-kura ta':

- depressjoni
- disturb ta' l-ansjetà generalizzata (sensazzjoni kronika ta' ansjetà jew nervożità)
- uġiġħ newropatiku tad-dijabete (komunement deskritt bħala wieħed ta' ħruq, penetranti, ta' tingiż, li jxoqq l-għadam jew oppressiv jew bħal xokk elettriku. Jista' jkun hemm telf ta' sensibbiltà fil-parti milquta jew is-sensazzjonijiet bħal ħass, shana, kesħa jew tagħfis jistgħu jkunu kawża ta' wġiġħ).

Fil-parti l-kbira tan-nies bid-dipressjoni jew l-ansjetà, Duloxetine Lilly jibda jaħdem fi żmien ġimghatejn minn meta bdejt il-kura iżda tista' tieħu bejn 2-4 ġimghat sakemm tibda tħossok aħjar. Tkellem mat-tabib tiegħek jekk ma tibdiex tħossok aħjar wara dan iż-żmien. It-tabib tiegħek jista' jkompli jagħtik Duloxetine Lilly meta tkun qiegħed tħossok aħjar sabiex jimpedixxi milli tirritorna d-depressjoni jew l-ansjetà.

F'nies b'uġiġħ newropatiku tad-dijabete tista' tieħu xi ffit ġimghat sakemm tibda tħossok aħjar. Tkellem mat-tabib tiegħek jekk ma tħossokx aħjar wara xahrejn.

## 2. X'għandek tkun taf qabel ma tieħu Duloxetine Lilly

### TIHUX Duloxetine Lilly jekk inti

- allergiku/a għal duloxetine jew għal xi sustanza oħra ta' din il-medicina (elenkati fis-sezzjoni 6).
- għandek mard tal-fwied
- għandek mard serju tal-kliwi
- qiegħed/qiegħda tieħu jew ħadt reċentement f'dawn l-aħħar erbatax-il ġurnata, xi medicina oħra magħrufa bħala inibitur ta' monoamine oxidase (MAOI) (ara 'Medicini oħra u Duloxetine Lilly')

- qiegħed/qiegħda tieħu fluvoxamine li normalment jintuża għall-kura tad-depressjoni, ciprofloxacine jew enoxacin li jintużaw għall-kura ta' xi infezzjonijiet.
  - qiegħed/qiegħda tieħu mediċini oħra li fihom duloxetine (ara 'Mediċini oħra u Duloxetine Lilly')
- Tkellem mat-tabib tiegħek jekk tbat minn pressjoni għolja fid-demm jew minn mard tal-qalb. It-tabib se jgħidlek jekk għandekx tieħu Duloxetine Lilly.

### **Twissijiet u prekawzjonijiet**

Li ġejjin huma raġunijiet għaliex Duloxetine Lilly jista' ma jkunx tajjeb għalik. Kellem lit-tabib tiegħek qabel ma tieħu Duloxetine Lilly jekk:

- qiegħed/qiegħda tieħu mediċini oħra biex tikkura d-depressjoni (ara 'Mediċini oħra u Duloxetine Lilly')
- qiegħed/qiegħda tieħu St.John's Wort, kura bbażata fuq il-ħxejjex (*Hypericum perforatum*)
- għandek mard tal-kliewi
- għandek passat ta' aċċessjonijiet
- għandek passat ta' manija
- tbat minn mard bipolar
- għandek problemi f'għajnejk bħal xi tip ta' glawkoma (pressjoni għolja fl-għajjn)
- għandek passat ta' emorraġija (tendenza li tiżviluppa tbengil), speċjalment jekk inti tqila (ara 'Tqala u treddiġ')
- qiegħed/qiegħda f'riskju li jitbaxxielek il-livell ta' sodium (per eżempju jekk qiegħed/qiegħda tieħu d-dijuretici, speċjalment jekk inti anzjan/anzjana)
- qiegħed/qiegħda tirċievi fl-istess waqt kura b'mediċina oħra li tista' tikkawżalek ħsara fil-fwied
- qiegħed/qiegħda tieħu mediċini oħra li fihom duloxetine (ara 'Mediċini oħra u Duloxetine Lilly')

Duloxetine Lilly jista' jikkawża sensazzjoni ta' irrekwiżta jew l-inkapaċità li wieħed joqgħod mingħajr ma jiċċaqlaq. Għandek tgħid lit-tabib jekk jiġrilek hekk.

Għandek ukoll tikkuntattja lit-tabib tiegħek:

Jekk tesperjenza sinjali u sintomi ta' irrekwiżta, alluċinazzjonijiet, nuqqas ta' koordinazzjoni, taħbit mgħaġġel tal-qalb, żieda fit-temperatura tal-ġisem, tibdil ta' malajr fil-pressjoni tad-demm, riflessi attivi aktar mis-soltu, dijarea, koma, dardir, rimettar, peress li tista' tkun qed/a ssofri mis-sindromu ta' serotonin.

Fl-aktar forma severa tiegħu, is-sindromu ta' serotonin jista' jixbah lis-Sindromu Newrolettiku Malinn (NMS- *Neuroleptic Malignant Syndrome*). Is-sinjali u s-sintomi ta' NMS jistgħu jinkludu tahlita ta' deni, taħbit mgħaġġel tal-qalb, għaraq, ebusija severa tal-muskoli, konfużjoni, żieda fl-enzimi tal-muskoli (iddeterminata minn test tad-demm).

Mediċini bħal Duloxetine Lilly (l-ħekk imsejja SSRI/SNRI) jistgħu jikkawżaw sintomi ta' disfunzjoni sesswali (ara sezzjoni 4). F'xi każijiet, dawn is-sintomi komplew wara li waqfet il-kura.

### ***Hsibijiet ta' suwiċidju u d-depressjoni tmur għall-ghar jew problemi ta' ansjetà.***

Jekk tbat mid-depressjoni u/jew għandek problemi ta' ansjetà, xi kultant jista' jkollok xi hsibijiet li twegġa' jew toqtol lilek innifsek. Dawn jistgħu jiżiedu fil-bidu li tibda tieħu l-antidepressivi, peress li dawn il-mediċini kollha jieħdu ż-żmien biex jibdeu jaħdmu, issoltu xi ġimgħatejn iżda xi kultant iżjed.

Wisq probabbli taħseb iżjed b'dan il-mod jekk:

- diġà kellek xi hsibijiet biex toqtol jew twegġa' lilek innifsek
- inti adult/a żgħir/a. Tagħrif minn studji klinici wera li hemm żieda fir-riskju ta' mġiba suwiċidali f'adulti li għandhom inqas minn 25 sena, bi problemi psikjatriċi u li kienu kkurati b'antidepressivi.

**Jekk f'xi kwalunkwe mument kellek xi hsibijiet li twegġa' jew toqtol lilek innifsek, tkellem mat-tabib tiegħek jew mur minnufih l-isptar.**

Tista' tkun ta' għajnuna li tgħid lil xi hadd li jiġi minnek jew lil xi ħabib tal-qalb li inti qed/a tbatid mid-depressjoni jew li għandek xi problema ta' ansjetà, u għidilhom biex jaqraw dan il-fuljett. Tista' tgħidilhom biex jgħidulek jekk jahsbux li d-depressjoni u l-ansjetà tiegħek m'humieq sejr in għall-aġar jew jekk huma inkwetati dwar tibdil fl-imġiba tiegħek.

### ***Użu fit-tfal jew adolexxenti taħt it-tmintax-il sena***

Normalment Duloxetine Lilly m'għandux jintuza fit-tfal u f'adolexxenti taħt it-tmintax-il sena. Għandek tkun taf ukoll li pazjenti taħt it-18 għandhom riskju oġġla ta' effetti sekondarji bħal tentattiv ta' suwiċidju, ħsibijiet suwiċidali u ostilità (l-iżjed aggressjoni, imġiba konfrontali u rabja) meta jieħdu dan it-tip ta' medicini. Madankollu, it-tabib tiegħek jista' jordna Duloxetine Lilly lil pazjenti taħt it-18 għax jiddeċiedi/tiddeċiedi li huwa fl-aħjar interess għalihom. Jekk it-tabib ordna Duloxetine Lilly għal pazjent taħt it-18 u tixtieq xi spjegazzjonijiet, jekk jogħġbok erġa' mur għand it-tabib tiegħek. Għandek tavża lit-tabib tiegħek jekk jiżviluppaw jew jiggravaw xi sintomi li ssemmeq hawn fuq, meta pazjenti taħt it-18 ikunu qegħdin jieħdu Duloxetine Lilly. Barra minn hekk, f'dan il-grupp ta' età, l-effetti tas-sigurtà fit-tul ta' Duloxetine Lilly għandhom ma ġewx ippruvati, f'dak li għandu x'jaqsam l-iżvilupp tal-ġisem, il-maturazzjoni, u l-iżvilupp kemm konjittiv kif ukoll tal-mod ta' komportament.

### **Medicini oħra u Duloxetine Lilly**

Jekk jogħġbok għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk qieghed/qieghda tieħu, hađt dan l-aħħar jew tista' tieħu xi medicini oħra, anki dawk ta' mingħajr riċetta.

Is-sustanza l-aktar importanti f'Duloxetine Lilly, duloxetine, hija użata f'medicini oħra għal kundizzjonijiet oħra :

- uġiġħ newropatiku tad-dijabete, depressjoni, ansjetà u inkontinenza urinarja

L-użu ta' iżjed minn wieħed minn dawn il-medicini fl-istess żmien għandu jkun evitat. Ara mat-tabib tiegħek jekk qieghed/qieghda diġà tieħu xi medicini oħra li fihom duloxetine.

It-tabib tiegħek irid jiddeċiedi jekk għandekx tieħu Duloxetine Lilly ma' medicini oħra. **Tibdiex tieħu jew twaqqaf xi medicini, inklużi dawk mixtrija mingħajr riċetta tat-tabib u medicini magħmula mill-hxejjex, qabel ma taċċerta ruhek mat-tabib tiegħek.**

Għandek ukoll tgħid lit-tabib tiegħek jekk qieghed/qieghda tieħu xi wieħed minn dawn li ġejjin:

***Inibituri ta' monoamine oxidase (MAOI):*** M'għandekx tieħu Duloxetine Lilly jekk qieghed/qieghda tieħu jew hađt recentament (f'dawn l-aħħar 14-il ġurnata) xi medicina oħra kontra d-depressjoni msejħa inibitur ta' monamino oxidase. Eżempji ta' MAOIs jinkludu moclobemide (antidepressiv) u linezolid (antibijotiku). It-teħid ta' xi MAOI flimkien ma' ħafna mill-medicini mgħotija bir-riċetta, inkluż Duloxetine Lilly, jista' jikkawża effetti sekondarji serji jew li jkunu ta' periklu għall-ħajja. Għandek tistenna ta' l-anqas 14- il ġurnata wara li tkun waqaf tieħu xi MAOI biex tkun tista' tieħu Duloxetine Lilly. Għandek bżonn ukoll tistenna ta' l-anqas 5 ijiem wara li tieqaf tieħu Duloxetine Lilly biex tkun tista' tieħu xi MAOI.

***Medicini li jikkawża n-nġħas:*** Dawn jinkludu medicini mgħotija mit-tabib tiegħek permezz ta' riċetta inklużi l-benzodijazepini, medicini qawwijin kontra l-uġiġħ, antipsikotiċi, phenobarbital u anti-istaminiċi.

***Medicini li jżidu l-livell ta' serotonin:*** Triptans, tramadol, tryptophan, SSRIs (bħal paroxetine u fluoxetine), SNRIs (bħal venlafaxine), antidepressivi triċikliċi (bħal clomipramine, amitriptyline), pethidine, St. John's Wort u MAOIs (bħal moclobemide u linezolid). Dawn il-medicini jżidu r-riskju ta' effetti sekondarji; jekk ikollok xi sintomu li mhux mistenni meta qieghed/qieghda tieħu xi medicini minn dawn flimkien ma' Duloxetine Lilly, għandek tmur għand it-tabib tiegħek.

***Antikoagulant orali jew sustanzi li jahdmu kontra l-plejtlits:*** Medicini li jraqqu d-demem jew li ma jħallux li d-demem jiffurma f'ċapep. Dawn il-medicini jistgħu jżidu r-riskju ta' fsada.

### **Duloxetine Lilly mal-ikel, max-xorb u mal-alkohol**

Duloxetine Lilly jista' jittiehed ma' l-ikel jew fuq stonku vojt. Ghandek toqghod attent jekk tixrob l-alkohol waqt li tkun qiegħed/qiegħda tirçievi l-kura b'Duloxetine Lilly.

### **Tqala u Treddigh**

Jekk inti tqila jew qed tredda', taħseb li tista' tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib jew ta' l-ispizjar tiegħek qabel tieħu din il-medicina.

- Ghid lit-tabib tiegħek jekk issir tqila jew qiegħda tipprova ssir tqila, waqt li qiegħda tieħu Duloxetine Lilly. Ghandek biss tuża Duloxetine Lilly wara li tkun iddiskutejt mat-tabib tiegħek il-benefiççi possibbli u kull riskju possibbli għat-tarbija li għada ma twelidix.
- Kun çert li l-qabla u/jew it-tabib/a jafu li qiegħda fuq Duloxetine Lilly. Meta jittieħdu waqt it-tqala, medicini simili (SSRIs) jistgħu jzidu r-riskju ta' kundizzjoni serja fit-trabi li tissejjaħ ipertensjoni pulmonarja persistenti fit-tarbija tat-twelid (PPHN), li gġiegħel it-tarbija tieħu n-nifs aktar malajr u jkollha kulur blu. Dawn is-sintomi normalment jibdew waqt l-ewwel 24 siegħa mit-twelid tat-tarbija. Jekk dan isehħ lit-tarbija tiegħek, ikkuntattja lit-tabib/a jew lill-qabla tiegħek immedjatament.
- Jekk tieħu Duloxetine Lilly lejn tmiem it-tqala, it-tarbija tiegħek jista' jkollha xi sintomi meta titwieled. Dawn normalment jibdew mat-twelid jew fi ftit granet mit-twelid tat-tarbija. Dawn is-sintomi jistgħu jinkludu muskoli dgħajfin, tregħid, nervożità, ma tkunx tista' tieħu l-ħalib sew, diffikultà biex tieħu n-nifs u aċċessjonijiet. Jekk it-tarbija tiegħek ikollha xi wiehed minn dawn is-sintomi jew jekk qiegħda tinkwieta dwar is-saħħa tat-tarbija tiegħek, ikkuntattja lit-tabib/a jew lill-qabla tiegħek li jkunu jistgħu jgħidulek x'għandek tagħmel.
- Jekk tieħu Duloxetine Lilly lejn tmiem it-tqala, hemm zieda fir-riskju ta' fsada eċċessiva mill-vagina ftit wara l-ħlas, speċjalment jekk għandek passat mediku ta' disturbi ta' fsada. It-tabib jew il-qabla tiegħek għandhom ikunu jafu li qiegħda tieħu duloxetine sabiex ikunu jistgħu jagħtuk parir dwar x'għandek tagħmel.
- Tagħrif disponibbli mill-użu ta' Duloxetine Lilly waqt l-ewwel tliet xhur ta' tqala ma jurix, ingenerali, zieda fir-riskju fit-total ta' difetti ta' twelid fit-tarbija. Jekk Duloxetine Lilly jittiehed waqt it-tieni nofs tat-tqala, jista' jkun hemm zieda fir-riskju li t-tarbija titwieled kmieni (zieda ta' 6 trabi prematuri għal kull 100 mara li tieħu Duloxetine Lilly fit-tieni nofs tat-tqala), il-parti l-kbira bejn il-gimghat 35 u 36 ta' tqala.
- Ghid lit-tabib/a tiegħek jekk qiegħda tredda'. Mhuwiex rakkomandat l-użu ta' Duloxetine Lilly waqt it-treddigh. Ghandek titlob il-parir tat-tabib jew ta' l-ispizjar tiegħek

### **Sewqan u thaddim ta' magni**

Duloxetine Lilly jista' jkollu effett hafif sa moderat fuq il-kapaçità tiegħek li ssuq u thaddem magni. Jista' jgāgħlek thossok għajjen/a jew sturdut/a. Issuqx u tagħmilx użu minn għodda jew thaddem magni sakemm tkun taf b'liema mod jaffettwak Duloxetine Lilly

### **Duloxetine Lilly fih s-sucrose**

Duloxetine Lilly fih s-sucrose. Jekk gējt mgħarraf mit-tabib tiegħek li għandek xi intolleranza għal xi tipi ta' zokkor, ikkuntattja lit-tabib tiegħek qabel ma tieħu dan il-prodott medicinali.

### **Duloxetine Lilly fih sodium**

Din il-medicina fiha inqas minn mmol l ta' sodium (23 mg) f'kull kapsula, jigiifieri tista' tghid essenzjalment 'mingħajr sodium'.

## **3. Kif għandek tieħu Duloxetine Lilly**



Dejjem għandek tieġu din il-medicina skont il-parir tat-tabib jew tal-ispizjar tiegħek. Dejjem għandek taċċerta ruġek mat-tabib jew ma' l-ispizjar tiegħek jekk ikollok xi dubju.

Duloxetine Lilly għandu jittiehed mill-ħalq. Għandek tibra' l-kapsula tiegħek shiħa, ma' tazza ilma.

*Għad-depressjoni u l-uġiġħ newropatiku tad-dijabete:*

Id-doża rrakkomandata ta' Duloxetine Lilly li ssoġtu tingħata hija ta' 60 mg darba kuljum, iżda it-tabib jiktiblek ricetta skont id-doża li tgħodd għalik.

*Għad-disturb ta' l-ansjetà ġeneralizzata:*

Normalment id-doża rrakkomandata inizjali ta' Duloxetine Lilly hi ta' 30 mg darba kuljum, iżda maż-żmien il-parti l-kbira tal-pazjenti jibdeu jirċievu 60 mg darba kuljum, madankollu t-tabib jiktiblek ricetta skont id-doża li tgħodd għalik. Id-doża tista' tiġi aġġustata 'l fuq sa 120 mg skont ir-rispons tiegħek għal Duloxetine Lilly.

Biex tiftakar tieġu Duloxetine Lilly, tista' ssibha aktar faċli li teħodha kuljum fl-istess ħinijiet.

Tkellem mat-tabib tiegħek dwar kemm trid iddum tieġu Duloxetine Lilly. Tiqafx tieġu Duloxetine Lilly jew tiddel id-doża tiegħek, mingħajr ma tkellem lit-tabib tiegħek. Li tikkura d-disturb tiegħek b'mod tajjeb huwa importanti biex tgħinek tiġi f'tiegħek. Jekk ma tiġix ikkurata, il-kondizzjoni tiegħek tista' ma tmurx u tista' ssir aktar serja u aktar diffiċli biex tikkuraha.

#### **Jekk tieġu Duloxetine Lilly aktar milli support**

Ċempel immedjatament lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk tieġu aktar ammont ta' Duloxetine Lilly minn kemm ordnalek it-tabib. Sintomi ta' doża eċċessiva jinkludu nġhas, koma, is-sindromu ta' serotonin (reazzjoni rari li tista' tikkawża sensazzjonijiet ta' kuntentezza kbira, ħedla, guffaġni, irrekwitezza, sensazzjoni bħallikieku fis-sakra, deni, muskoli riġidi jew għarqana), aċċessjonijiet, rimettar u l-qalb tħabbat b'mod mġhaġġel.

#### **Jekk tinsa tieġu Duloxetine Lilly**

Jekk tinsa tieġu doża, ħudha eżatt kif tiftakar. Madankollu, jekk sar il-ħin għad-doża li jmisssek, aqbez id-doża li nsejt tieġu u ħu doża waħda biss bħas-soltu. M'għandekx tieġu doża doppja biex tpatti għal doża li tkun insejt tieġu. Tieħux iżjed mill-ammont ta' Duloxetine Lilly li ordnalek it-tabib għal ġurnata waħda.

#### **Jekk tieqaf tieġu Duloxetine Lilly**

TIQAFX tieġu l-kapsuli tiegħek mingħajr ma tieġu l-parir tat-tabib anki jekk tħossok aħjar. Jekk it-tabib tiegħek jaħseb li m'għadx għandek bżonn tieġu Duloxetine Lilly hu jew hi se jgħidulek biex tnaqqas id-doża fuq perijodu ta' għallinqas ġimgħatejn qabel ma twaqqaf għal kollox il-kura.

Xi pazjenti li waqqfu jieħdu Duloxetine Lilly f'daqqa kellhom sintomi bħal:

- sturdament, sensazzjonijiet ta' tniggiż jew sensazzjonijiet bħal meta tieġu xokk elettriku (speċjalment fir-ras), problemi ta' irqad (ħolm stramb, ħmar il-lejl, ma tkunx tista' torqod), għeja, tħossok li trid torqod, tħossok irrekwet u aġitat, tħossok ansjuż, tħossok ħazin (dardir) jew jagħmillek ħazin (rimettar), ċaqliq (tregħid), uġiġħ ta' ras, uġiġħ fil-muskoli, tħossok irritabbli, dijarea, għaraq esagerat jew vertigo.

Normalment dawn is-sintomi mhumiex serji u jisparixxu fi ftit ġranet, imma jekk għandek sintomi li qegħdin idejquk għandek issaqsi lit-tabib tiegħek għal parir.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-medicina, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.

#### **4. Effetti sekondarji possibbli**

Bhal kull medicina ohra, din il-medicina tista' tikkawza effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f' kulhadd. Normalment dawn l-effetti huma h'ief għal moderati u hafna drabi jisparixxu wara ftit gimghat.

#### **Effetti sekondarji komuni hafna (jistghu jaffettwaw iżjed minn persuna 1 minn kull 10)**

- uġigh ta' ras, thossok bi nġhas
- thossok ma tiflaħx (tqalligh), nixfa fil-ħalq

#### **Effetti sekondarji komuni (jistghu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 10)**

- imurlek l-aptit
- problemi biex torqod, thossok aġitat, tnaqqis fil-ħajra għas-sess, ansjetà, diffikultà jew nuqqas li tesperjenza orgažmu, ħolm mhux tas-soltu
- sturdament, thossok mitluq, roġħda, tirziħ, inkluz it-tirziħ, it-tingiż jew it-tnemnin tal-ġilda
- vista m'cajpra
- tinnitus (is-sensazzjoni ta' hsejjes fil-widnejn meta m'hemm ebda hoss madwarek)
- thoss il-qalb thabbat f'sidrek
- zieda fil-persjoni tad-demem, hmura fil-wicċ
- tittewweb iżjed mis-soltu
- stitikezza, dijarea, uġigh fl-istonku, thossok ma tiflaħx (rimettar), hruq ta' l-istonku jew indigestjoni, tgħaddi l-arja
- tegħreq iżjed, raxx (bil-ħaq)
- uġigh fil-muskoli, spažmu fil-muskolu
- uġigh meta tgħaddi l-awrina, tgħaddi l-awrina ta' spiss
- problemi biex ikollok erezzjoni u tibdil fl-eġakulazzjoni
- waqgħat (l-iżjed fl-anzjani), gheja
- tnaqqis fil-piż

Tfal u adolexxenti taħt it-18-il sena bid-depressjoni kkurati b'din il-medicina kellhom xi ftit tnaqqis fil-piż fil-bidu li bdew jieħdu din il-medicina. Wara 6 xhur ta' kura, il-piż zied biex ġie simili għal dak ta' tfal u adolexxenti ohra tal-istess età u sess.

#### **Effetti sekondarji mhux komuni (jistghu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 100)**

- infjammazzjoni tal-gerżuma li gġagħlek tinħanaq
- hsbijiet ta' suwicidju, diffikultà biex torqod, tgħaziż tas-snien, thossok diżorjentat, nuqqas ta' motivazzjoni
- kontrazzjoni jew ġbid f'daqqa involontarju tal-muskoli, sensazzjoni ta' rrekwitezza jew l-inkapaċità li wieħed joqgħod mingħajr ma jiċcaqlaq, thossok nervuż, diffikultà biex tikkoncentra, ttieghem l-affarijiet differenti mis-soltu, diffikultà biex tikkontrolla l-movimenti eż. nuqqas ta' koordinazzjoni jew movimenti involontarji tal-muskoli, is-sindromu ta' rrekwitezza fis-saqajn, kwalità hażina ta' irqad
- il-ħabba ta' l-għajn tkun kbira (iċ-centru skur ta' l-għajnejn), problemi ta' vista
- sensazzjoni ta' surdament jew 'spinning' (vertiġini), uġigh fil-widnejn
- thabbat mgħaġġel u/jew irregolari tal-qalb
- haż hażin, sturdament, thossok se tistordi jew tistordi meta tqum bil-wieqfa, ikollok is-swaba' ta' idejk u ta' saqajk kishin
- rassa fil-gerżuma, tinfarag
- tirremetti d-demem, jew l-ippurgar (il-feċi) ikun iswed bħall-qatran, gastro-enterite, tfewwiq, diffikultà biex tibra'
- infjammazzjoni tal-fwied li tista' tkun il-kawza ta' uġigh addominali u li l-ġilda u l-abjad tal-għajnejn jisfaru
- tegħreq matul il-lejl, urtikarja, l-għaraq ixoqq għalik, sensitività għad-dawl tax-xemx, tendenza oghla li titbenghel
- ġbid fil-muskoli, kontrazzjoni involontarja tal-muskoli

- diffikultà jew inabbiltà biex tghaddi l-awrina, diffikulta' biex tibda tghaddi l-awrina, jew ikun hemm tnaqqis fil-fluss ta' l-awrina, il-bżonn li tghaddi l-awrina matul il-lejl, il-bżonn li tghaddi iżjed awrina mis-soltu, il-fluss tal-awrina jonqos
- demm mhux tas-soltu mill-vagina, pirjids mhux tas-soltu, li jinkludu pirjids b'hafna demm, bl-uġiġh, irregolari jew li jdumu, pirjids li jinqabzu jew li jkunu aktar ħfief mis-soltu, uġiġh fit-testikoli jew fl-iskrotu
- uġiġh fis-sider, thossok kiesaħ, ghatxan, tirtogħod, thossok shun, il-mixi ma jkunx normali
- zieda fil-piż
- Duloxetine Lilly jista' jkollu effetti li ma tkunx taf dwarhom bħal zidiet fl-enzimi tal-fwied jew fil-livelli tal-potassju, tal-creatine phosphokinase, taz-zokkor jew tal-kolesterol fid-demm

#### **Effetti sekondarji rari (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 1000)**

- reazzjoni allergika serja li tikkawza diffikultà biex tieħu n-nifs jew sturdament b'nefha tal-ilsien u tax-xufftejn, reazzjonijiet allergiċi
- tnaqqis fl-attività tal-glandola tat-tirojde li tista' tikkawza gheja jew ġieda fil-piż
- deidratazzjoni, livelli baxxi ta' sodium fid-demm (l-iżjed f'pazjenti anzjani; is-sintomi jistgħu jinkludu li thossok sturdut, debole, konfuż, bi ngħas jew għajjen ħafna jew thossok jew tkun imdardar, sintomi aktar serji huma li jkollok hass ħazin, aċċessjonijiet jew waqgħat), is-sindromu ta' sekrezzjoni mhux f'loka tal-ormon anti-dijuretiku (SIADH).
- imġiba suwiċidali, manija (tkun attiv iżzejjed, ikollok ħsibijiet li jiġru bik u jonqos il-bżonn ta' l-irqad), alluċinazzjonijiet, thossok aggressiv u rrabjat
- "Is-Sindromu ta' Serotonin" (reazzjoni rari li tista' tikkawza sensazzjonijiet ta' kuntentezza kbira, hedla, guffaġni, irrekwitezza, sensazzjoni bħallikieku fis-sakra, deni, muskoli riġidi jew għarqana), aċċessjonijiet
- zieda tal-pressjoni fl-għajnejn (glawkoma)
- Sogħla, tharħir u qtugħ ta' nifs li jistgħu jkunu akkumpanjati minn temperatura għolja
- infjammazzjoni fil-ħalq, tghaddi demm ta' kulur aħmar qawwi mal-ippurgar, riħa ħazina fil-ħalq, infjammazzjoni tal-musrana l-kbira (li twassal għad-dijarea)
- insuffiċjenza epatika, il-ġilda jew l-abjad tal-għajnejn jisfaru (suffejra)
- is-sindromu ta' Stevens-Johnson (marda serja fejn ikollok ħafna nfafet fuq il-ġilda, fil-ħalq, fl-għajnejn u fuq il-ġenitali), reazzjoni allergika serja li tista' tikkawza nefha tal-wieċ jew tal-gerżuma (angjoedima)
- kontrazzjoni tal-muskolu tax-xedaq
- l-awrina jkollha riħa mhux tas-soltu
- sintomi tal-menopawża, produzzjoni li mhijiex normali ta' ħalib mis-sider fl-irġiel u fin-nisa
- fsada vaginali eċċessiva ftit wara t-twelid (emorragija wara l-ħlas)

#### **Effetti sekondarji rari ħafna (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 10,000)**

- Infjammazzjoni tal-arterji u tal-vini fil-ġilda (vaskulite kutanea)

#### **Frekwenza mhux magħrufa (ma tistax tittieħed stima mid-data disponibbli)**

- sinjali u sintomi ta' kondizzjoni li tissejjaħ "kardjomijopatiya ta' stress" li tista' tinkludi wġiġh fis-sider, qtugħ ta' nifs, sturdament, hass ħazin, taħbit mhux regolari tal-qalb.

#### **Rappurtar tal-effetti sekondarji**

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellek lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarji li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla f' [Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tghin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

## **5. Kif taħzen Duloxetine Lilly**

**Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlahaqx mit-tfal.**

Tużax din il-mediċina wara d-data ta' skadenza li tidher fuq il-kartuna.

Żomm fil-pakkett originali sabiex tilqa' mill-umdità. Taħżinx f'temperatura 'l fuq minn 30°C.

Tarmix mediċini mal-ilma tad-dranagġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar tiegħek dwar kif għandek tarmi mediċini li m'għadekx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

## 6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

### X'fih Duloxetine Lilly

Is-sustanza **attiva** hi duloxetine.

Kull kapsula fiha 30 mg jew 60 mg ta' duloxetine (bħala hydrochloride).

Is-sustanzi **l-oħra** huma :

*Kontenut tal-kapsula:* hypromellose, hypromellose acetate succinate, sucrose, sferi taz-zokkor, talkum, titanium dioxide (E171), triethyl citrate (*Ara fl-aħħar ta' sezzjoni 2 għal aktar informazzjoni dwar sucrose*).

*Il-Qoxra tal-kapsula:* ġelatina, sodium lauryl sulphate, titanium dioxide (E171), indigo carmine (E132), iron oxide isfar (E172) (għas-60 mg biss) u inkjostru aħdar li jittiekel (30 mg) jew inkjostru abjad li jittiekel (60mg).

*Inkjostru aħdar li jittiekel:* iron oxide iswed sintetiku (E172), iron oxide isfar sintetiku (E172), propylene glycol, shellac.

*Inkjostru abjad li jittiekel:* titanium dioxide (E171), propylene glycol, shellac, povidone.

### Kif jidher Duloxetine Lilly u l-kontenut tal-pakkett

Duloxetine Lilly issibu bħala kapsula gastro-reżistenti, iebsa. Kull kapsula ta' Duloxetine Lilly fiha pritkuni ta' duloxetine hydrochloride b'kisja sabiex tiprotegħihom mill-aċtu ta' l-istonku.

Duloxetine Lilly huwa disponibbli f'żewġ doži: 30 mg u 60 mg

Il-kapsuli ta' 30 mg huma blu u abjad u huma stampati b''30 mg' u l-kodiċi '9543'

Il-kapsuli ta' 60 mg huma blu u hodor u huma stampati b''60 mg' u l-kodiċi '9542'

Duloxetine Lilly 30 mg issibu f'pakketti ta' 7, 28 u 98 kapsula gastro-reżistenti iebsa

Duloxetine Lilly 60 mg issibu f'pakketti ta' 28, 56, 84 u 98 kapsula gastro-reżistenti iebsa u f'pakketti multipli li fihom 100 (5 pakketti ta' 20) u 500 (25 pakkett ta' 20) kapsula gastro-reżistenti iebsa.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkun għall-skop kummerċjali.

### Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq u l-Manifattur

*Detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq:* Eli Lilly Nederland B.V., Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht, L-Olanda.

*Manifattur:* Lilly S.A., Avda. De la Industria, 30, 28108 Alcobendas, Madrid, Spanja.

Għal kull tagħrif dwar din il-mediċina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq:

**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: +372 6 817 280

**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

**Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'**

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini: <http://www.ema.europa.eu/>.

#### **Anness IV**

**Konkluzjonijiet xjentifiċi u raġunijiet għall-varjazzjoni għat-termini tal-awtorizzazzjoni(jiet)  
għat-tqeghid fis-suq**

## **Konklużjonijiet xjentifiċi**

Meta jiġi kkunsidrat ir-Rapport ta' Valutazzjoni tal-PRAC dwar il-PSUR(s) għal duloxetine, il-konklużjonijiet xjentifiċi tas-CHMP huma kif ġej:

Minhabba d-*data* disponibbli dwar **is-sindromu newrolettiku malinn (NMS -newroleptic malignant syndrome)** u **kardjomijopatija ta' stress (kardjomijopatija ta' Takotsubo)** mil-letteratura medika, minn rapporti spontanji, li jinkludu f'xi każijiet relazzjoni temporali viċina, *de-challenge* u/jew *re-challenge* pożittiv u minhabba mekkanizmu ta' azzjoni plawsibbli, ir-Rapporteur PRAC iqis li relazzjoni kawżali bejn duloxetine u NMS u kardjomijopatija ta' stress (kardjomijopatija ta' Takotsubo) hija mill-inqas possibbiltà raġonevoli. Ir-Rapporteur PRAC ikkonkluda li l-informazzjoni tal-prodott ta' prodotti li fihom duloxetine għandha tiġi emendata biex tirrifletti dan.

Wara li reġa' eżamina r-rakkomandazzjoni tal-PRAC, is-CHMP jaqbel mal-konklużjonijiet globali u mar-raġunijiet għar-rakkomandazzjoni tal-PRAC.

## **Raġunijiet għall-varjazzjoni għat-termini tal-Awtorizzazzjoni(jiet) għat-Tqegħid fis-Suq**

Abbażi tal-konklużjonijiet xjentifiċi għal duloxetine is-CHMP huwa tal-fehma li l-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju ta' prodott(i) medċinali li fih/fihom duloxetine mhux mibdul suġġett għall-bidliet proposti għall-informazzjoni tal-prodott.

Is-CHMP jirrakkomanda li t-termini għall-Awtorizzazzjoni(jiet) għat-Tqegħid fis-Suq għandhom ikunu varjati.