

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1.DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Duloxetine Zentiva 30 mg capsule gastrorezistente
Duloxetine Zentiva 60 mg capsule gastrorezistente

2.COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Duloxetine Zentiva 30 mg capsule gastrorezistente

Fiecare capsulă conține clorhidrat de duloxetină, echivalent cu duloxetină 30 mg.

Excipient(ți) cu efect cunoscut

Fiecare capsulă conține zahăr 42,26 - 46,57 mg.

Duloxetine Zentiva 60 mg capsule gastrorezistente

Fiecare capsulă conține clorhidrat de duloxetină, echivalent cu duloxetină 60 mg

Excipient(ți) cu efect cunoscut

Fiecare capsulă conține zahăr 84,51 - 93,14 mg.

Pentru lista tuturor excipienților vezi pct 6.1.

3.FORMA FARMACEUTICĂ

Capsulă gastrorezistentă

Duloxetine Zentiva 30 mg capsule gastrorezistente

Capsule gelatinoase opace, cu lungimea de aproximativ 15,9 mm, cu corp opac, de culoare albă și capac opac, de culoare albastru-deschis, care conțin pelete sferice, de culoare aproape albă până la maro-deschis-galben.

Duloxetine Zentiva 60 mg capsule gastrorezistente

Capsule gelatinoase opace, cu lungimea de aproximativ 19,4 mm, cu corp opac, de culoare ivorie și capac opac, de culoare albastru-deschis, care conțin pelete sferice, de culoare aproape albă până la maro-deschis-galben.

4.DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Tratamentul tulburării depresive majore.
Tratamentul durerii din neuropatia diabetică periferică.
Tratamentul tulburării de anxietate generalizată.

Duloxetine Zentiva este indicat la adulți.
Pentru informații suplimentare vezi pct. 5.1.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Tulburarea depresivă majoră

Doza inițială și doza de întreținere recomandată este de 60 mg, administrată o dată pe zi, cu sau fără alimente. În studiile clinice, au fost evaluate din punct de vedere al siguranței doze mai mari de 60 mg o dată pe zi, până la doza maximă de 120 mg pe zi. Cu toate acestea, nu există dovezi clinice care să sugereze că pacienții care nu răspund la doza inițială recomandată pot să beneficieze de creșteri treptate ale dozei.

Răspunsul terapeutic se constată, de obicei, după 2-4 săptămâni de tratament.

După consolidarea răspunsului antidepressiv, se recomandă continuarea tratamentului timp de câteva luni, pentru a se evita recăderile. La pacienții care au răspuns la tratamentul cu duloxetină și care au antecedente personale de episoade depresive majore repetate, poate fi luat în considerare un tratament de durată mai lungă, cu doze de 60 mg până la 120 mg pe zi.

Tulburarea de anxietate generalizată

Doza inițială recomandată la pacienții cu tulburare de anxietate generalizată este de 30 mg, administrată o dată pe zi, cu sau fără alimente. La pacienții cu un răspuns terapeutic insuficient, doza trebuie crescută la 60 mg, aceasta fiind doza uzuală de întreținere la cei mai mulți pacienți.

La pacienții care prezintă ca și comorbiditate o tulburare depresivă majoră, doza inițială și doza de întreținere sunt de 60 mg o dată pe zi (vă rugăm să citiți și recomandările de administrare de mai sus).

În studiile clinice, doze de până la 120 mg pe zi au demonstrat eficacitate și au fost evaluate din punct de vedere al siguranței. Prin urmare, la pacienții cu un răspuns terapeutic insuficient la doza de 60 mg, poate fi luată în considerare o creștere a dozei până la 90 mg sau 120 mg. Creșterea dozei trebuie să se bazeze pe răspunsul clinic și tolerabilitate.

După consolidarea răspunsului terapeutic, se recomandă continuarea tratamentului timp de câteva luni, pentru a se evita recăderile.

Durerea din neuropatia diabetică periferică

Doza inițială și doza de întreținere recomandată este 60 mg, administrată o dată pe zi, cu sau fără alimente. În studii clinice, au fost evaluate din punct de vedere al siguranței doze mai mari de 60 mg o dată pe zi, până la doza maximă de 120 mg pe zi, administrată divizat în prize egale. Concentrația plasmatică a duloxetinei manifestă variabilitate inter-individuală mare (vezi pct. 5.2). În consecință, unii pacienți cu răspuns insuficient la doza de 60 mg, pot avea beneficii la o doză mai mare.

Răspunsul la tratament trebuie evaluat după 2 luni. La pacienții cu un răspuns terapeutic inițial inadecvat, este puțin probabil să apară un răspuns suplimentar după acest interval de timp.

Beneficiul terapeutic trebuie reevaluat regulat (cel puțin la fiecare trei luni) (vezi pct. 5.1).

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

La pacienții vârstnici, nu se recomandă ajustarea dozelor numai pe baza vârstei. Cu toate acestea, ca în cazul oricărui medicament, este necesară prudență atunci când se tratează vârstnici, în special în cazul administrării dozei de 120 mg duloxetină pe zi pentru tratarea tulburării depresive majore sau tulburării de anxietate generalizată, în cazul cărora datele sunt limitate (vezi pct. 4.4 și 5.2).

Insuficiență hepatică

Duloxetine Zentiva nu trebuie utilizat la pacienții cu boli hepatice care determină insuficiență hepatică (vezi pct. 4.3 și 5.2).

Insuficiență renală

La pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată (clearance al creatininei între 30 ml/min și 80 ml/min), nu este necesară ajustarea dozei. Duloxetine Zentiva nu trebuie utilizat la pacienți cu insuficiență renală severă (clearance al creatininei <30 ml/min; vezi pct. 4.3).

Copii și adolescenți

Duloxetine nu trebuie utilizată pentru tratamentul depresiei majore la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani, din motive legate de probleme referitoare la siguranță și eficacitate (vezi pct. 4.4, 4.8 și 5.1).

Siguranța și eficacitatea duloxetinei în tratamentul tulburării de anxietate generalizată la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 7-17 ani nu au fost stabilite. Datele disponibile în prezent sunt descrise la pct. 4.8, 5.1 și 5.2.

Siguranța și eficacitatea duloxetinei în tratamentul durerii din neuropatia diabetică periferică nu au fost studiate. Nu sunt disponibile date.

Întreruperea tratamentului

Trebuie evitată întreruperea bruscă. La oprirea tratamentului cu Duloxetine Zentiva, doza trebuie scăzută treptat pe parcursul unei perioade de cel puțin una până la două săptămâni, pentru a reduce riscul apariției reacțiilor de întrerupere (vezi pct. 4.4 și 4.8). Dacă după o scădere a dozei sau la întreruperea tratamentului apar simptome intolerabile, se poate lua în considerare reinstituirea dozei prescrise anterior. Ulterior, medicul poate continua să scadă doza, dar într-un ritm mai lent.

Mod de administrare

Administrare orală

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Este contraindicată utilizarea concomitentă a Duloxetine Zentiva cu inhibitorii neselectivi, ireversibili, ai monoaminoxidazei (IMAO) (vezi pct. 4.5).

Boli hepatice care determină insuficiență hepatică (vezi pct. 5.2).

Duloxetine Zentiva nu trebuie utilizat în asociere cu fluvoxamina, ciprofloxacina sau enoxacina (adică inhibitori puternici ai CYP1A2), deoarece această asociere duce la creșterea concentrațiilor plasmatice ale duloxetinei (vezi pct. 4.5).

Insuficiență renală severă (clearance al creatininei <30 ml/min) (vezi pct. 4.4).

Inițierea tratamentului cu Duloxetine Zentiva este contraindicată la pacienții cu hipertensiune arterială necontrolată, care poate expune pacienții unui risc potențial de criză hipertensivă (vezi pct. 4.4 și 4.8).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Manie și convulsii

Duloxetine trebuie utilizată cu prudență la pacienții cu antecedente personale de manie sau cu diagnostic de tulburare afectivă bipolară și/sau cu antecedente personale de convulsii.

Midriază

În asociere cu duloxetina, s-a raportat midriază; în consecință, trebuie luate măsuri de precauție atunci când se prescrie Duloxetine Zentiva la pacienții cu tensiune intraoculară crescută sau la cei cu risc de glaucom acut cu unghi închis.

Tensiune arterială și frecvență cardiacă

La unii pacienți, duloxetina a fost asociată cu creșterea tensiunii arteriale și hipertensiune arterială semnificativă clinic. Aceasta poate fi determinată de efectul noradrenergic ale duloxetinei. La administrarea duloxetinei, au fost raportate cazuri de criză hipertensivă, în special la pacienții cu hipertensiune arterială pre-existentă. Prin urmare, la pacienții cu hipertensiune arterială și/sau alte boli cardiace, se recomandă monitorizarea tensiunii arteriale, în special în prima lună de tratament. Duloxetina trebuie utilizată cu prudență la pacienții ale căror afecțiuni pot fi agravate de creșterea frecvenței cardiace sau de creșterea tensiunii arteriale. De asemenea, trebuie luate măsuri de precauție atunci când duloxetina este utilizată împreună cu medicamente care îi pot afecta metabolizarea (vezi pct. 4.5). În cazul pacienților care prezintă o creștere susținută a tensiunii arteriale în timpul tratamentului cu duloxetină, trebuie avută în vedere fie o scădere a dozei, fie întreruperea treptată a tratamentului (vezi pct. 4.8). Tratamentul cu duloxetină nu trebuie inițiat la pacienții cu hipertensiune arterială necontrolată (vezi pct. 4.3).

Insuficiență renală

La pacienții cu insuficiență renală severă care efectuează hemodializă (clearance al creatininei < 30 ml/min), apar concentrații plasmatice crescute ale duloxetinei. Pentru pacienții cu insuficiență renală severă, vezi pct. 4.3. Pentru informații privind pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată, vezi pct. 4.2.

Sindrom serotoninergic

Similar altor medicamente serotoninergice, sindromul serotoninergic, o afecțiune care poate pune în pericol viața, poate apărea în cursul tratamentului cu duloxetină, în special în cazul utilizării concomitente a altor medicamente serotoninergice (inclusiv inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei, inhibitori ai recaptării serotoninei/noradrenalinei, antidepressive triciclice sau triptani), cu medicamente care afectează metabolizarea serotoninei, cum sunt IMAO, cu antipsihotice sau alți antagoniști ai dopaminei sau cu opioide cum ar fi buprenorfină (cu sau fără naloxonă), tramadol și petidină care pot afecta sistemele de neurotransmisie serotoninergică (vezi pct. 4.3 și 4.5).

Simptomele sindromului serotoninergic pot include modificări ale stării mintale (de exemplu agitație, halucinații, comă), instabilitate vegetativă (de exemplu tahicardie, tensiune arterială oscilantă, hipertermie), aberații neuromusculare (de exemplu hiperreflexie, lipsă de coordonare) și/sau simptome gastro-intestinale (de exemplu greață, vărsături, diaree).

Dacă tratamentul concomitent cu duloxetină și alte medicamente serotoninergice care pot afecta sistemele de neurotransmisie serotoninergică și/sau dopaminergic este necesar din punct de vedere clinic, se recomandă supravegherea atentă a pacientului, în special în timpul inițierii tratamentului și creșterii dozei.

Dacă este suspectat sindromul serotoninergic, în funcție de severitatea simptomelor trebuie luată în considerare scăderea dozei sau întreruperea tratamentului.

Sunătoare

În timpul administrării concomitente de Duloxetine Zentiva și preparate pe bază de plante care conțin sunătoare (*Hypericum perforatum*), reacțiile adverse pot să apară mai frecvent.

Suicid

Tulburarea depresivă majoră și tulburarea de anxietate generalizată:

Depresia se asociază cu risc crescut de idei suicidare, auto-vătămare și suicid (evenimente asociate suicidului). Acest risc persistă până la instalarea remisiunii semnificative. Deoarece este posibil ca ameliorarea să nu apară în primele câteva sau mai mult săptămâni de tratament, pacienții trebuie supravegheați atent până la apariția unei astfel de ameliorări. Experiența clinică generală arată că riscul de suicid poate să crească în stadiile inițiale ale recuperării.

Alte afecțiuni psihice pentru care se prescrie duloxetina pot fi, de asemenea, asociate cu un risc crescut al evenimentelor legate de suicid. Suplimentar, aceste afecțiuni pot coexista cu tulburarea depresivă majoră. Prin urmare, atunci când sunt tratați pacienți cu alte afecțiuni psihice, trebuie respectate aceleași precauții ca în cazul tratării pacienților cu tulburare depresivă majoră.

Despre pacienții cu antecedente de evenimente asociate suicidului sau cei care prezintă un grad semnificativ de ideatie suicidară înainte de începerea tratamentului se cunoaște faptul că prezintă un risc mai mare de ideatie sau comportament suicidar și trebuie monitorizați atent în timpul tratamentului. O meta-analiză a datelor din studii clinice placebo-controlate, efectuate cu medicamente antidepressiv utilizate în afecțiuni psihice, a arătat un risc crescut de comportament suicidar la pacienții cu vârsta sub 25 ani, în cazul administrării de antidepressiv, comparativ cu administrarea placebo.

În timpul tratamentului cu duloxetină sau la scurt timp după întreruperea tratamentului, s-au raportat cazuri de ideatie suicidară și comportament suicidar (vezi pct. 4.8).

Tratamentul medicamentos trebuie însoțit de supravegherea atentă a pacienților, mai ales a celor cu risc crescut, în special în fazele inițiale ale tratamentului și după modificarea dozei. Pacienții (și persoanele care îi îngrijesc) trebuie atenționați în legătură cu necesitatea de a urmări orice alterare a stării clinice, apariția ideatiei sau comportamentului suicidar și a modificărilor neobișnuite ale comportamentului și să solicite imediat asistență medicală dacă aceste simptome sunt prezente.

Durerea din neuropatia diabetică periferică

Similar altor medicamente cu acțiune farmacologică similară (antidepressiv), în timpul tratamentului cu duloxetină sau la scurt timp după întreruperea tratamentului, au fost raportate cazuri izolate de ideatie suicidară și comportamente suicidare. Cu privire la factorii de risc pentru suicid în depresie, vezi mai sus. Medicii trebuie să încurajeze pacienții să raporteze, în orice moment, orice gânduri sau sentimente supărătoare.

Utilizarea la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani

Duloxetina nu trebuie utilizată în tratamentul copiilor și adolescenților cu vârsta sub 18 ani. În studiile clinice, la copiii și adolescenții tratați cu antidepressiv s-au observat mai frecvent comportamente suicidare (tentative de suicid și ideatie suicidară) și ostilitate (predominant agresivitate, comportament opozițional și mânie), comparativ cu cei la care s-a administrat placebo. Dacă, pe baza necesității clinice, se ia totuși decizia de a iniția tratamentul, pacientul trebuie monitorizat atent pentru apariția simptomelor suicidare (vezi pct. 5.1). În plus, la copii și adolescenți lipsesc datele de siguranță pe termen lung cu privire la creșterea, maturizarea și dezvoltarea cognitivă și comportamentală (vezi pct. 4.8).

Hemoragie

La administrarea de inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei (ISRS) și de inhibitori ai recaptării serotoninei/noradrenalinei (IRSN), inclusiv duloxetină, s-a raportat apariția de tulburări hemoragice, cum sunt echimoze, purpură și hemoragie gastro-intestinală. Duloxetina poate crește riscul hemoragiilor postpartum (vezi pct. 4.6). Se recomandă prudență la pacienții tratați cu anticoagulante și/sau cu medicamente cunoscute pentru faptul că afectează funcția trombocitelor (de exemplu AINS sau acid acetilsalicilic (AAS)) și la pacienții cu tendințe de sângerare cunoscute.

Hiponatremie

La administrarea duloxetinei, a fost raportată hiponatremie, incluzând cazuri în care natremia a scăzut sub 110 mmol/l. Hiponatremia poate fi provocată de sindromul de secreție inadecvată a hormonului antidiuretic (SIADH). Majoritatea cazurilor de hiponatremie au fost raportate la vârstnici, în special când au fost asociate antecedente recente de dezechilibru volemic sau afecțiuni care predispun la dezechilibru volemic. Este necesară prudență la pacienții cu risc crescut de hiponatremie, cum sunt pacienții vârstnici, cu ciroză sau deshidratați sau la pacienții tratați cu diuretice.

Întreruperea tratamentului

Atunci când tratamentul este întrerupt, simptomele de sevraj sunt frecvente, în special dacă întreruperea este bruscă (vezi pct. 4.8). În studiile clinice, evenimentele adverse observate la întreruperea bruscă a tratamentului au apărut la aproximativ 45% din pacienții tratați cu duloxetină și la 23% din cei la care s-a administrat placebo. Riscul apariției simptomelor de sevraj, observat în cazul administrării ISRS și IRSN, poate depinde de mai mulți factori, incluzând durata tratamentului, doza administrată și viteza de reducere a dozei. Reacțiile raportate cel mai frecvent sunt enumerate la pct. 4.8. În general, aceste simptome sunt ușoare până la moderate; totuși, la unii pacienți acestea pot fi de intensitate severă. Simptomele apar, de obicei, în primele câteva zile de la întreruperea tratamentului, dar s-au raportat foarte rar astfel de simptome și la pacienți care au omis accidental o doză. În general, aceste simptome sunt auto-limitante și se remit, de obicei, în decurs de 2 săptămâni, cu toate că la unele persoane pot fi prelungite (2-3 luni sau mai mult). În consecință, atunci când se întrerupe tratamentul, se recomandă ca doza de duloxetină să fie redusă treptat, pe parcursul unei perioade de cel puțin 2 săptămâni, în funcție de necesitățile pacientului (vezi pct. 4.2).

Vârstnici

Datele privind utilizarea duloxetinei în doză de 120 mg la pacienții vârstnici cu tulburări depresive majore sau cu tulburare de anxietate generalizată sunt limitate. În consecință, este necesară prudență atunci când se tratează pacienți vârstnici cu doze maxime (vezi pct. 4.2 și 5.2).

Acatizie/neliniște psihomotorie

Utilizarea duloxetinei s-a asociat cu apariția acatiziei, caracterizată printr-o stare de neliniște percepută subiectiv ca neplăcută sau supărătoare și prin nevoia de mișcare însoțită frecvent de incapacitatea de a sta liniștit așezat sau în picioare. Este cel mai probabil să apară în primele câteva săptămâni de tratament. La pacienții care dezvoltă aceste simptome, creșterea dozei poate dăuna.

Medicamente care conțin duloxetină

Duloxetina este utilizată sub diferite denumiri comerciale, în mai multe indicații (tratamentul durerii din neuropatia diabetică, tulburarea depresivă majoră, tulburarea de anxietate generalizată și incontinența urinară de efort). Trebuie evitată utilizarea concomitentă a mai multor astfel de medicamente.

Hepatită/creșterea concentrației plasmatice a enzimelor hepatice

La administrarea duloxetinei, s-au raportat cazuri de leziuni hepatice, incluzând creșterea severă a concentrației plasmatice a enzimelor hepatice (>10 ori limita superioară a valorilor normale), hepatită și icter (vezi pct. 4.8). Cele mai multe au apărut în primele luni de tratament. Leziunile hepatice au fost predominant hepatocelulare. Duloxetina trebuie utilizată cu prudență la pacienții tratați cu alte medicamente care determină afectare hepatică.

Disfuncție sexuală

Inhibitorii selectivi ai recaptării serotoninei (ISRS)/inhibitorii recaptării serotoninei și noradrenalinei (IRSN) pot cauza simptome de disfuncție sexuală (vezi pct. 4.8). Au existat raportări privind disfuncție sexuală de lungă durată în care simptomele s-au menținut în pofida întreruperii administrării ISRS/IRSN.

Zahăr

Capsulele gastrorezistente de Duloxetine Zentiva conțin zahăr. Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la fructoză, sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză sau insuficiență a zaharazei-izomaltazei nu trebuie să utilizeze acest medicament.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Inhibitorii monoaminooxidazei (IMAO)

Din cauza riscului de sindrom serotoninergic, duloxetina nu trebuie utilizată în asociere cu inhibitorii neselectivi ireversibili ai monoaminooxidazei (IMAO) sau în decurs de cel puțin 14 zile de la întreruperea tratamentului cu un IMAO. Pe baza timpului de înjumătățire plasmatică a duloxetinei, trebuie respectat un interval de cel puțin 5 zile de la oprirea administrării Duloxetine Zentiva înainte de a începe tratamentul cu un IMAO (vezi pct. 4.3).

Nu este recomandată utilizarea concomitentă de Duloxetine Zentiva și IMAO selectivi, reversibili, cum este moclobemida (vezi pct. 4.4). Antibioticul linezolid este un IMAO neselectiv, reversibil, și nu trebuie administrat la pacienții tratați cu duloxetină (vezi pct. 4.4).

Inhibitori ai CYP1A2

Deoarece izoenzima CYP1A2 este implicată în metabolizarea duloxetinei, administrarea concomitentă de duloxetină și un inhibitor puternic al izoenzimei CYP1A2 poate avea ca rezultat creșterea concentrației de duloxetină. Fluvoxamina (100 mg o dată/zi), un inhibitor puternic al CYP1A2, a scăzut clearance-ul plasmatic aparent al duloxetinei cu aproximativ 77% și a crescut ASC_{0-t} de 6 ori. De aceea, Duloxetine Zentiva nu trebuie administrată în asociere cu un inhibitor puternic al CYP1A2 cum este fluvoxamina (vezi pct. 4.3).

Medicația SNC

Riscul utilizării duloxetinei în asociere cu alte medicamente active asupra SNC nu a fost evaluat sistematic, cu excepția cazurilor descrise la acest punct. În consecință, se recomandă prudență atunci când duloxetina se administrează în asociere cu alte medicamente sau substanțe cu acțiune centrală, incluzând alcoolul etilic și medicamentele sedative (de exemplu, benzodiazepine, morfinomimetice, antipsihotice, fenobarbital, antihistaminice sedative).

Medicamente serotoninergice

În cazuri rare, la pacienții care au luat ISRS/IRSN concomitent cu medicamente serotoninergice, s-a raportat sindrom serotoninergic. Se recomandă prudență dacă duloxetina se utilizează concomitent cu medicamente serotoninergice cum sunt ISRS, IRSN, antidepressive tricyclice precum clomipramina sau amitriptilina, IMAO precum moclobemida sau linezolidul, sunătoare (Hypericum perforatum) sau triptani, buprenorfină, tramadol, petidină și triptofan (vezi pct. 4.4).

Efectul duloxetinei asupra altor medicamente

Medicamente metabolizate de CYP1A2

Farmacocinetica teofilinei, un substrat al CYP1A2, nu a fost afectată semnificativ de asocierea cu duloxetină (60 mg de două ori pe zi).

Medicamente metabolizate de CYP2D6

Duloxetina este un inhibitor moderat al CYP2D6. Când duloxetina a fost administrată în doză de 60 mg de două ori pe zi împreună cu o doză unică de desipramină, un substrat CYP2D6, ASC pentru desipramină a crescut de 3 ori. Administrarea concomitentă a duloxetinei (40 mg de două ori pe zi) crește cu 71% ASC la starea de echilibru a tolterodinei (2 mg de două ori pe zi), dar nu afectează farmacocinetica metabolitului activ 5-hidroxil și nu se recomandă ajustarea dozei. Se recomandă prudență dacă duloxetina este administrată în asociere cu medicamente metabolizate predominant de CYP2D6 (risperidonă, antidepresive triciclice [ATC] cum sunt nortriptilina, amitriptilina și imipramina) în special dacă acestea au index terapeutic îngust (cum sunt flecainida, propafenona și metoprololul).

Anticoncepționale orale și alte medicamente steroidiene

Rezultatele studiilor *in vitro* demonstrează că duloxetina nu induce activitatea catalitică a CYP3A. Nu s-au efectuat studii specifice *in vivo* ale interacțiunilor medicamentoase.

Anticoagulante și antiagregante plachetare

Este necesară prudență atunci când duloxetina este asociată cu anticoagulante orale sau antiagregante plachetare, din cauza unui risc potențial crescut de sângerare, care poate fi atribuit interacțiunii farmacodinamice. În plus, s-au raportat creșteri ale valorilor INR atunci când duloxetina a fost administrată la pacienți tratați concomitent cu warfarină. Suplimentar, în cadrul unui studiu de farmacologie clinică, administrarea concomitentă a duloxetinei și warfarinei în condițiile atingerii stării de echilibru, la voluntari sănătoși, nu a determinat modificări semnificative ale valorilor INR față de valorile inițiale sau modificări ale farmacocineticii R- sau S-warfarinei.

Efectele altor medicamente asupra duloxetinei

Antiacide și antagoniști H₂

Administrarea concomitentă a duloxetinei cu antiacide care conțin aluminiu și magneziu sau a duloxetinei cu famotidină nu a avut efect semnificativ asupra vitezei sau gradului de absorbție a duloxetinei după administrarea orală a unei doze de 40 mg.

Inductori ai CYP1A2

Analize ale farmacocineticii în cadrul populației au arătat că fumătorii au concentrații plasmatice de duloxetină cu aproape 50% mai mici, comparativ cu nefumătorii.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Fertilitatea

În studiile la animale, duloxetina nu a avut efect asupra fertilității masculine, și efectele la femei au fost evidente numai la doze care au provocat toxicitate maternă.

Sarcina

Studiile la animale au evidențiat toxicitate asupra funcției de reproducere la valori ale expunerii sistemice (ASC) la duloxetină mai mici decât expunerea clinică maximă (vezi pct. 5.3).

Două studii mari observaționale nu au indicat un risc general crescut al malformațiilor congenitale majore (un studiu efectuat în SUA care a inclus 2500 paciente expuse la duloxetină în timpul primului trimestru de sarcină și un al doilea studiu efectuat în UE care a inclus 1500 paciente expuse la duloxetină în primul trimestru de sarcină). Rezultatele analizei privind apariția malformațiilor congenitale specifice, cum ar fi malformațiile cardiace, au fost neconcludente.

În studiul efectuat în UE, expunerea maternă la duloxetină în timpul sarcinii avansate (oricând începând cu săptămâna 20 de sarcină până la naștere) a fost asociată cu un risc crescut de naștere prematură (mai puțin de 2 ori, corespunzând la aproximativ 6 nașteri premature adiționale la 100 de femei tratate cu duloxetină în timpul sarcinii avansate). Majoritatea nașterilor au avut loc între săptămânile 35 și 36 de sarcină. Asocierea nu a fost observată în studiul efectuat în SUA.

În studiul observațional efectuat în SUA datele au furnizat dovezi pentru un risc crescut (mai puțin de 2 ori) de hemoragie postpartum după expunerea la duloxetină cu mai puțin de o lună înainte de naștere.

Date epidemiologice au sugerat că utilizarea ISRS în cursul sarcinii, în special în ultima parte a acesteia, poate crește riscul de apariție a hipertensiunii arteriale pulmonare persistente la nou-născut (HAPPN). Cu toate că nu există studii care să fi investigat asocierea dintre HAPPN și tratamentul cu IRSN, acest risc potențial nu poate fi exclus în cazul duloxetinei, având în vedere mecanismul de acțiune înrudit (inhibarea recaptării serotoninei).

Similar altor medicamente serotoninergice, la nou-născut pot să apară simptome de întrerupere după utilizarea duloxetinei de către mamă în apropierea nașterii. Simptomele de întrerupere observate la duloxetină pot include hipotonie, tremor, agitație, dificultăți de hrănire, detresă respiratorie și convulsii. În majoritatea cazurilor, acestea s-au manifestat fie la naștere, fie în primele zile după naștere.

Duloxetina trebuie utilizată în cursul sarcinii numai dacă beneficiul potențial justifică riscul potențial pentru făt. Femeilor trebuie să li se recomande să anunțe medicul dacă rămân gravide sau dacă intenționează să rămână gravide în cursul tratamentului.

Alăptarea

Conform unui studiu efectuat la 6 paciente în perioada de lactație, care nu își alăptau copiii, duloxetina se elimină foarte puțin în laptele uman. La sugar, doza zilnică exprimată în mg/kg este de aproximativ 0,14% din doza maternă (vezi pct. 5.2). Deoarece siguranța duloxetinei la sugari nu este cunoscută, nu este recomandată utilizarea duloxetinei în cursul alăptării.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Nu au fost efectuate studii cu privire la efectele asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Utilizarea duloxetinei se poate asocia cu sedare și amețeli. Pacienții trebuie instruiți ca în cazul în care prezintă sedare sau amețeli să evite activități potențial periculoase, cum sunt conducerea vehiculelor sau folosirea utilajelor.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Reacțiile adverse cel mai frecvent raportate la pacienții tratați cu duloxetină au fost greață, cefalee, xerostomie, somnolență și amețeală. Totuși, majoritatea reacțiilor adverse frecvente au fost ușoare până la moderate, au apărut de obicei precoce în cursul tratamentului și cele mai multe au avut tendința să se remită chiar dacă tratamentul a continuat.

Rezumatul reacțiilor adverse sub formă de tabel

Tabelul 1 redă reacțiile adverse observate atât din rapotări spontane, cât și în cadrul studiilor clinice placebo-controlate.

Tabelul 1: Reacții adverse

Estimarea frecvenței: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$), foarte rare ($< 1/10000$).

În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Foarte Rare
<i>Infecții și infestări</i>				
		Laringită		
<i>Tulburări ale sistemului imunitar</i>				
			Reacție anafilactică Tulburare de hipersensibilitate	
<i>Tulburări endocrine</i>				
			Hipotiroidie	
<i>Tulburări metabolice și de nutriție</i>				
	Scăderea apetitului alimentar	Hiperglicemie (raportată în special la pacienții cu diabet zaharat)	Deshidratare Hiponatremie SIADH ⁶	
<i>Tulburări psihice</i>				
	Insomnie Agitație Scăderea libidoului Anxietate Orgasm anormal Vise neobișnuite	Ideație suicidală ^{5,7} Tulburare a somnului Bruxism Dezorientare Apatie	Comportament suicidal ^{5,7} Manie Halucinații Agresivitate și furie ⁴	
<i>Tulburări ale sistemului nervos</i>				
Cefalee Somnolență	Amețeli Letargie Tremor Parestezii	Mioclonii Acatizie ⁷ Nervozitate Tulburări ale atenției Disgeuzie Diskinezie Sindromul picioarelor neliniștite Somn neodihnitor	Sindrom serotoninergic ⁶ Convulsii ¹ Neliniște psihomotorie ⁶ Simptome extrapiramidale ⁶	
<i>Tulburări oculare</i>				
	Vedere încețoșată	Midriază Afectarea vederii	Glaucom	
<i>Tulburări acustice și vestibulare</i>				
	Tinitus ¹	Vertij Otalgie		
<i>Tulburări cardiace</i>				
	Palpitații	Tahicardie Aritmie supraventriculară, în special fibrilație atrială		

Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Foarte Rare
<i>Tulburări vasculare</i>				
	Creșterea tensiunii arteriale ³ Hiperemie facială	Sincopă ² Hipertensiune arterială ^{3,7} Hipotensiune arterială ortostatică ² Răcire a extremităților	Criză hipertensivă ^{3,6}	
<i>Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale</i>				
	Căscat	Constricție faringiană Epistaxis	Boală pulmonară interstițială ¹⁰ Pneumonie eozinofilică ¹¹	
<i>Tulburări gastro-intestinale</i>				
Greață Xerostomie	Constipație Diaree Durere abdominală Vărsături Dispepsie Flatulență	Hemoragie gastro-intestinală ⁷ Gastroenterită Eructații Gastrită Disfagie	Stomatită Hematochezie Halitoză Colită microscopică ⁹	
<i>Tulburări hepatobiliare</i>				
		Hepatită ³ Creșterea concentrației plasmatică a enzimelor hepatice (ALAT, ASAT, fosfataza alcalină) Leziuni hepatice acute	Insuficiență hepatică ⁶ Icter ⁶	
<i>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</i>				
	Hipersudorație Erupții cutanate	Transpirații nocturne Urticarie Dermatită de contact Transpirații reci Reacții de fotosensibilitate Tendință crescută la echimoze	Sindrom Stevens-Johnson ⁶ Angioedem ⁶	Vasculită cutanată
<i>Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv</i>				
	Dureri musculo-scheletice Spasme musculare	Tensiune musculară Fasciculații musculare	Trismus	
<i>Tulburări renale și ale căilor urinare</i>				
	Disurie Polakiurie	Retenție urinară Dificultate la urinare Nicturie Poliurie Reducerea fluxului urinar	Miros anormal al urinei	

Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Foarte Rare
<i>Tulburări ale aparatului genital și ale sânului</i>				
	Disfuncție erectilă Tulburare de ejaculare Ejaculare întârziată	Hemoragii în sfera ginecologică Tulburări menstruale Disfuncție sexuală Durere a testiculelor	Simptome specifice menopauzei Galactoree Hiperprolactinemie Hemoragii postpartum ⁶	
<i>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</i>				
	Căderi ⁸ Oboseală	Durere toracică ⁷ Indispoziție Sensație de rece Sete Frison Stare generală de rău Sensație de cald Tulburări de mers		
<i>Investigații diagnostice</i>				
	Scădere în greutate	Creștere în greutate Creșterea concentrației plasmatică a creatinin fosfokinazei Creșterea concentrației plasmatică a potasiului	Creșterea concentrației plasmatică a colesterolului	

¹ Cazuri de convulsii și cazuri de tinitus au fost raportate și după întreruperea tratamentului.

² Cazurile de hipotensiune arterială ortostatică și sincopă au fost raportate în special la inițierea tratamentului.

³ Vezi pct. 4.4.

⁴ Cazurile de agresivitate și furie au fost raportate în special la începutul tratamentului sau după întreruperea sa.

⁵ Cazurile de ideeație suicidară și comportament suicidar au fost raportate în cursul tratamentului cu duloxetină sau curând după întreruperea tratamentului (vezi pct. 4.4).

⁶ Frecvența estimată a reacțiilor adverse raportate în cadrul supravegherii după punerea pe piață; nu au fost observate în studiile clinice placebo-controlate.

⁷ Fără diferență semnificativă statistic față de placebo.

⁸ Căderile au fost mai frecvente la vârstnici (≥65 de ani).

⁹ Frecvența estimată pe baza datelor din toate studiile clinice.

¹⁰ Frecvența estimată pe baza studiilor clinice controlate cu placebo

¹¹ Frecvența estimată a reacțiilor adverse raportate în urmărirea după punerea pe piață; nu au fost observate în studiile clinice controlate cu placebo.

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Întreruperea tratamentului cu duloxetină (în special dacă este bruscă) duce frecvent la simptome de întrerupere. Reacțiile cel mai frecvent raportate sunt amețeli, tulburări senzoriale (inclusiv parestezii sau senzații asemănătoare șocurilor electrice, în special la nivelul capului), tulburări ale somnului (inclusiv insomnie și vise intense), fatigabilitate, somnolență, agitație sau anxietate, greață și/sau vărsături, tremor, cefalee, mialgie, iritabilitate, diaree, hiperhidroză și vertij.

În general, în cazul ISRS și IRSN, aceste evenimente sunt ușoare până la moderate și auto-limitate; totuși, la unii pacienți pot fi severe și/sau prelungite. În consecință, se recomandă ca, atunci când

tratamentul cu duloxetină nu mai este necesar, să se treacă la întreruperea treptată, prin descreșterea graduală a dozelor (vezi pct. 4.2 și 4.4).

În faza inițială de 12 săptămâni a trei studii clinice cu duloxetină la pacienți cu neuropatie diabetică dureroasă, la grupul tratat cu duloxetină s-au observat creșteri mici, dar semnificative statistic, ale glicemiei în condiții de repaus alimentar. Valoarea HbA1c a fost stabilă atât la pacienții tratați cu duloxetină, cât și la cei la care s-a administrat placebo. În faza de extensie a acestor studii, care a durat până la 52 săptămâni, a existat o creștere a valorii HbA1c atât în grupul cu duloxetină, cât și în cel cu asistență de rutină, dar creșterea medie a fost cu 0,3% mai mare în grupul tratat cu duloxetină. A existat, de asemenea, o mică creștere a glicemiei în condiții de repaus alimentar și a colesterolului total la pacienții tratați cu duloxetină, în timp ce la grupul cu asistență de rutină analizele de laborator respective au evidențiat o ușoară scădere a valorilor.

Intervalul QT corectat pentru frecvența cardiacă la pacienții tratați cu duloxetină nu a diferit de cel constatat la pacienții la care s-a administrat placebo. Nu s-au observat diferențe semnificative clinic ale măsurătorilor QT, PR, QRS sau QTcB între pacienții tratați cu duloxetină și cei la care s-a administrat placebo.

Copii și adolescenți

În cadrul studiilor clinice, au fost tratați cu duloxetină un total de 509 pacienți copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 7-17 ani, cu tulburare depresivă majoră, și 241 de pacienți copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 7 și 17 ani, cu tulburare anxioasă generalizată. În general, profilul reacțiilor adverse al duloxetinei la copii și adolescenți a fost similar cu cel observat la adulți.

Un total de 467 de pacienți copii și adolescenți, inițial randomizați pentru administrarea duloxetinei în cadrul studiilor clinice, au prezentat o scădere medie în greutate de 0,1 kg după 10 săptămâni, comparativ cu o creștere medie în greutate de 0,9 kg la 353 de pacienți la care s-a administrat placebo. Ulterior, pe o perioadă de patru până la șase luni de extensie a studiului, pacienții au tins, în medie, spre recuperare la percentila de greutate de la momentul inițial, pe baza datelor populaționale comparate în funcție de vârstă și de sex.

În studii cu durată de până la 9 luni, la copii și adolescenți tratați cu duloxetină, a fost observată o scădere medie globală de 1% a percentilei înălțimii (scădere de 2% la copii (7-11 ani) și creșterea de 0,3% la adolescenți (12-17 ani)) (vezi pct. 4.4).

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, așa cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

S-au raportat cazuri de supradozaj cu duloxetină, singură sau în asociere cu alte medicamente, în doze de 5400 mg. Unele cazuri letale au fost raportate, mai ales, în supradozajul cu asocieri medicamentoase, dar și cu duloxetină administrată singură, în doză de aproximativ 1000 mg. Semnele și simptomele supradozajului (duloxetină singură sau asociată cu alte medicamente) au inclus somnolență, comă, sindrom serotoninergic, convulsii, vărsături și tahicardie.

Nu se cunoaște un antidot specific al duloxetinei, dar dacă apare sindrom serotoninergic, se poate lua în considerare tratament specific (cum sunt administrarea de ciproheptadină și/sau controlul temperaturii). Trebuie asigurată permeabilitatea căilor respiratorii. Se recomandă monitorizarea cardiacă și a semnelor vitale, împreună cu măsuri simptomatice și suportive corespunzătoare. Spălătura gastrică poate fi indicată dacă se efectuează la puțin timp după ingestie sau la pacienții simptomatici. Cărbunele activat poate fi util pentru a limita absorbția. Duloxetina are un volum de

distribuție mare, fiind puțin probabil ca diureza forțată, hemoperfuzia și exsanguinotransfuzia să fie benefice.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: alte antidepresive, codul ATC: N06AX21

Mecanism de acțiune

Duloxetina este un inhibitor comun al recaptării serotoninei (5-HT) și noradrenalinei (NA). Inhibă slab recaptarea dopaminei, fără afinitate semnificativă față de receptorii histaminergici, dopaminergici, colinergici și adrenergici. La animale, duloxetina crește în mod dependent de doză valorile concentrației extracelulare ale serotoninei și noradrenalinei în diferite arii cerebrale.

Efecte farmacodinamice

În câteva modele preclinice ale durerii neuropate și inflamatorii, duloxetina a normalizat pragurile algice și a atenuat comportamentul algic într-un model experimental de durere persistentă. Se consideră că acțiunea duloxetinei de inhibare a durerii este rezultatul potențării căilor descendente de inhibare a durerii de la nivelul sistemului nervos central.

Eficacitate și siguranță clinică

Tulburarea depresivă majoră

Duloxetina a fost studiată într-un program clinic care a implicat 3158 pacienți (1285 pacienți-ani de expunere), care au îndeplinit criteriile DSM-IV de depresie majoră. Eficacitatea duloxetinei în doză recomandată de 60 mg o dată pe zi a fost demonstrată în trei din trei studii randomizate, dublu-orb, placebo-controlate, cu doză fixă, efectuate la pacienți adulți cu tulburare depresivă majoră, în fază acută, tratați în ambulator. Global, eficacitatea duloxetinei a fost demonstrată la doze zilnice cuprinse între 60 și 120 mg, într-un total de cinci din șapte studii, randomizate, dublu-orb, placebo-controlate, cu doză fixă, efectuate la adulții cu tulburare depresivă majoră, în fază acută, tratați în ambulator.

Duloxetina a demonstrat superioritate statistică față de placebo, măsurată prin îmbunătățirea scorului total (incluzând atât simptomele emoționale, cât și cele somatice ale depresiei) pe scala Hamilton pentru depresie cu 17 elemente (*17-item Hamilton Depression Rating Scale* HAM-D). Ratele de răspuns și de remisiune au fost, de asemenea, semnificativ statistic mai mari pentru duloxetină, comparativ cu placebo. Numai o mică proporție a pacienților incluși în studiile clinice pivot au avut depresie severă (scor inițial HAM-D > 25).

Într-un studiu pentru prevenirea recăderilor, pacienții în fază acută care au răspuns la tratamentul deschis, cu durată de 12 săptămâni, efectuat cu duloxetină în doză de 60 mg, administrată o dată pe zi, au fost randomizați fie pentru a li se administra duloxetină 60 mg o dată pe zi, fie placebo, timp de încă 6 luni. Duloxetina în doză de 60 mg o dată pe zi a demonstrat superioritate semnificativă statistic în comparație cu placebo ($p=0,004$) în ceea ce privește obiectivul primar, prevenirea recăderii depresive, evaluat prin timpul până la recădere. Incidența recăderilor în cursul perioadei de 6 luni de urmărire, dublu-orb, a fost de 17% pentru duloxetină și, respectiv, de 29% pentru placebo.

Pe parcursul perioadei de tratament dublu orb, placebo-controlat, cu durată de 52 de săptămâni, pacienții cu tulburare depresivă majoră (TDM) recurentă tratați cu duloxetină au înregistrat o perioadă de timp semnificativ mai lungă ($p < 0,001$) până la apariția unui nou episod depresiv, comparativ cu pacienții randomizați pentru administrarea de placebo. Toți pacienții au răspuns anterior la duloxetină în decursul fazei deschise (28 până la 34 de săptămâni) de tratament cu duloxetină în doze de 60 mg până la 120 mg pe zi. În timpul fazei de tratament dublu-orb, placebo-controlat, cu durată de 52 de

săptămâni, 14,4% din pacienții tratați cu duloxetină și 33,1% din pacienții cărora li s-a administrat placebo au prezentat reapariția simptomelor depresive ($p < 0,001$).

Efectul duloxetinei în doză de 60 mg o dată pe zi la pacienții depresivi vârstnici (≥ 65 ani) a fost investigat specific într-un studiu care a evidențiat o diferență semnificativă statistic în scăderea scorului HAM-D 17 la pacienții tratați cu duloxetină, în comparație cu placebo. Tolerabilitatea duloxetinei în doză de 60 mg administrată o dată pe zi la pacienții vârstnici a fost comparabilă cu cea constatată la adulții mai tineri. Cu toate acestea, datele obținute la pacienții vârstnici expuși la doza maximă (120 mg pe zi) sunt limitate și, în consecință, se recomandă prudență în tratamentul acestei grupe de pacienți.

Tulburarea de anxietate generalizată

Duloxetina a demonstrat superioritate semnificativă statistic față de placebo în cinci din cinci studii clinice, incluzând patru studii randomizate, de tip dublu-orb, placebo-controlate, de evaluare în faza acută și un studiu de prevenire a recăderilor la pacienți adulți cu tulburare de anxietate generalizată.

Duloxetina a demonstrat superioritate semnificativă statistic față de placebo, așa cum s-a măsurat prin îmbunătățirea scorului total pe scala Hamilton pentru anxietate (HAM-A) și a scorului global al afectării funcționale pe scala Sheehan de dizabilitate (SDS). Răspunsul și ratele de remisiune au fost, de asemenea, mai mari pentru duloxetină, comparativ cu placebo. Duloxetina a demonstrat rezultate privind eficacitatea comparabile cu venlafaxina, în ceea ce privește îmbunătățirea scorului total pe scala HAM-A.

Într-un studiu de prevenire a recăderilor, pacienții în faza acută care au răspuns la tratamentul deschis cu duloxetină, cu durată de 6 luni, au fost randomizați pentru administrarea timp de încă 6 luni fie a duloxetinei, fie a placebo. Duloxetina în doză de 60 mg până la 120 mg o dată pe zi a demonstrat superioritate semnificativă statistic față de placebo ($p < 0,001$) asupra prevenirii recăderilor, măsurată prin timpul până la recădere. Incidența recăderilor în timpul perioadei de urmărire cu durată de 6 luni, cu tratament dublu-orb, a fost de 14% pentru duloxetină și de 42% pentru placebo.

Eficacitatea duloxetinei în doză de 30 mg-120 mg (administrare flexibilă), administrată o dată pe zi la pacienții vârstnici (>65 ani) cu tulburare anxioasă generalizată a fost evaluată într-un studiu care a demonstrat o îmbunătățire semnificativă statistic în scorul total HAM-A la pacienții tratați cu duloxetină, comparativ cu pacienții la care s-a administrat placebo. Eficacitatea și siguranța duloxetinei în doză de 30 mg-120 mg, administrată o dată pe zi la pacienții vârstnici cu tulburare anxioasă generalizată au fost similare cu cele observate în studiile efectuate la pacienți adulți mai tineri. Cu toate acestea, datele cu privire la pacienții vârstnici expuși la doza maximă (120 mg pe zi) sunt limitate și, prin urmare, se recomandă prudență atunci când se utilizează această doză la vârstnici.

Durerea din neuropatia diabetică periferică

Eficacitatea duloxetinei în tratamentul durerii din neuropatia diabetică a fost stabilită în 2 studii randomizate, cu durată de 12 săptămâni, dublu-orb, placebo-controlate, cu doză fixă, efectuate la adulți (22-88 ani) care prezentau durere neuropată diabetică de cel puțin 6 luni. Pacienții care îndeplineau criteriile de diagnostic pentru tulburarea depresivă majoră au fost excluși din aceste studii. Obiectivul primar a fost media săptămânală a durerii medii pe 24 ore, înregistrată de către pacienți în jurnal zilnic, pe o scală Likert de 11 puncte.

În ambele studii, duloxetina în doză de 60 mg administrată o dată pe zi și de 60 mg administrată de două ori pe zi a redus semnificativ durerea în comparație cu placebo. La unii pacienți, efectul s-a manifestat în prima săptămână de tratament. Diferența ameliorării medii dintre cele două brațe de tratament activ nu a fost semnificativă. La aproximativ 65% din pacienții tratați cu duloxetină, față de 40% din pacienții la care s-a administrat placebo, s-a consemnat diminuarea cu cel puțin 30% a durerii raportate. Cifrele corespunzătoare pentru diminuarea cu cel puțin 50% a durerii au fost 50% și, respectiv, 26%. Ratele răspunsului clinic (ameliorarea durerii cu 50% sau mai mult) au fost analizate în funcție de apariția somnolenței în cursul tratamentului. La pacienții care nu au prezentat somnolență, răspunsul clinic s-a manifestat la 47% din cei tratați cu duloxetină și la 27% din cei la care s-a administrat placebo. La pacienții care au prezentat somnolență, ratele răspunsului clinic au fost de 60% pentru duloxetină și de 30% pentru placebo. Este puțin probabil ca pacienții care nu au

manifestat reducerea cu 30% a durerii în decurs de 60 zile de tratament să atingă acest nivel prin tratament mai îndelungat.

Într-un studiu deschis, de lungă durată, necontrolat, reducerea durerii la pacienții care au răspuns la tratamentul din faza acută, cu durată de 8 săptămâni, cu duloxetină administrată în doză de 60 mg o dată pe zi, a fost menținută pentru o perioadă de timp suplimentară de 6 luni, conform determinării prin modificarea parametrului durere medie pe 24 ore pe scala *Brief Pain Inventory* (BPI).

Copii și adolescenți

Duloxetina nu a fost studiată la pacienți cu vârsta sub 7 ani.

Două studii clinice randomizate, dublu-orb, pe grupuri paralele, au fost efectuate la 800 de pacienți copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 7-17 ani, cu tulburare depresivă majoră (vezi pct. 4.2). Aceste două studii au inclus o fază acută, cu durată de 10 săptămâni, controlată cu placebo și activ (fluoxetină), urmată de o perioadă de extensie, cu durată de șase luni, cu administrare controlată cu tratament activ. Nici brațul cu duloxetină (30-120 mg), nici brațul cu control activ (20-40 mg fluoxetină) nu s-au separat statistic de placebo, în ceea ce privește diferența dintre valoarea la momentul inițial și criteriul final principal de evaluare în ceea ce privește valoarea scorului total pe scala *Children's Depression Rating Scale-Revised* (CDRS-R). Întreruperea tratamentului din cauza evenimentelor adverse a fost mai mare la pacienții tratați cu duloxetină, în comparație cu cei tratați cu fluoxetină, în principal din cauza senzațiilor de greață. În timpul perioadei de 10 săptămâni de tratament acut, a fost raportat comportament suicidar (duloxetină 0/333 [0%], fluoxetină 2/225 [0,9%], placebo 1/220 [0,5%]). Pe parcursul perioadei de 36 de săptămâni de desfășurare a studiului, 6 din 333 de pacienți inițial randomizați pentru administrarea de duloxetină și 3 din 225 de pacienți inițial randomizați pentru administrarea de fluoxetină au prezentat comportament suicidar (incidență ajustată în funcție de expunere de 0,039 de evenimente pe pacient-an pentru duloxetină și 0,026 pentru fluoxetină). În plus, un pacient care a trecut de la placebo la duloxetină a avut un comportament suicidar în timpul administrării duloxetinei.

Un studiu randomizat, dublu-orb, placebo-controlat a fost efectuat la 272 de pacienți cu vârsta cuprinsă între 7-17 ani, cu tulburare de anxietate generalizată. Studiul a inclus o fază acută, cu durată de 10 săptămâni, placebo-controlată, urmată de o perioadă de extensie de 18 săptămâni. În acest studiu a fost utilizat o schemă de tratament flexibil, pentru a permite o creștere treptată lentă a dozei, de la 30 mg o dată pe zi, la doze mai mari (maxim 120 mg o dată pe zi). Tratamentul cu duloxetină a arătat o îmbunătățire semnificativă statistic mai mare a simptomelor TAG, determinată prin scorul de severitate PARS pentru TAG (diferența medie între duloxetină și placebo de 2,7 puncte [ÎI 95% 1,3 - 4,0]), după 10 săptămâni de tratament. Menținerea efectului nu a fost evaluată. În timpul fazei acute de tratament, cu durată de 10 săptămâni, nu a existat o diferență semnificativă statistic între grupul cu administrare de duloxetină și grupul cu placebo în ceea ce privește întreruperea tratamentului din cauza reacțiilor adverse. Doi pacienți, care au trecut de la administrarea de placebo la administrarea de duloxetină după faza acută, au prezentat comportament suicidar în timp ce luau duloxetină în timpul fazei de extensie. Nu a fost stabilită o concluzie asupra raportului global beneficiu/risc în această grupă de vârstă (vezi și pct. 4.2 și 4.8).

Un singur studiu a fost efectuat la copii și adolescenți cu sindrom de fibromialgie primară juvenilă (JPFS), în care grupul tratat cu duloxetină nu a fost separat statistic de grupul placebo în ceea ce privește obiectivul primar de eficacitate. Prin urmare, nu există dovezi de eficacitate la această populație de pacienți copii și adolescenți. Studiul randomizat, dublu-orb, controlat placebo, paralel, cu duloxetină, a fost efectuat la 184 de adolescenți cu vârsta cuprinsă între 13 și 18 ani (vârsta medie de 15,53 ani) cu JPFS. Studiul a inclus o perioadă de 13 săptămâni dublu-orb în care pacienții au fost randomizați la duloxetină 30 mg/60 mg sau placebo zilnic. Duloxetina nu a demonstrat eficacitate în reducerea durerii măsurată prin măsura obiectivului primar al scorului mediu al durerii pe Inventarul Scurt al Durerii la endpoint (BPI): scăderea scorului durerii evaluat inițial pe scala BPI, calculată prin metoda celor mai mici pătrate (LS), la 13 săptămâni, a fost de -0,97 în grupul placebo, comparativ cu -1,62 în grupul cu 30/60 mg duloxetină ($p = 0,052$). Rezultatele de siguranță din acest studiu au fost în concordanță cu profilul de siguranță cunoscut al duloxetinei.

Agencia Europeană pentru Medicamente a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu medicamentul de referință care conține duloxetină la toate subgrupele de copii și adolescenți în tratamentul tulburării depresive majore, durerii neuropate diabetice și tulburării de anxietate generalizată.

Vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Duloxetina se administrează ca enantiomer unic. Duloxetina este metabolizată în proporție mare de enzimele oxidative (izoenzima CYP1A2 și izoenzima CYP2D6 polimorfă), urmată de conjugare. Farmacocinetica duloxetinei manifestă variabilitate interindividuală mare (în general 50-60%), determinată în parte de sex, vârstă, fumat și statusul de metabolizator prin intermediul CYP2D6.

Absorbție

Duloxetina se absoarbe bine după administrarea orală, cu C_{max} care apare la 6 ore după administrare. Biodisponibilitatea orală absolută a duloxetinei este cuprinsă între 32% și 80% (medie de 50%). Alimentele prelungesc timpul necesar pentru atingerea concentrației maxime de la 6 ore la 10 ore și scad secundar gradul de absorbție (cu aproximativ 11%). Aceste modificări nu au nicio semnificație clinică.

Distribuție

Duloxetina se leagă de proteinele plasmatice umane în proporție de aproximativ 96%. Duloxetina se leagă atât de albumine, cât și de glicoproteina acidă alfa-1. Legarea de proteine nu este afectată de insuficiența renală sau hepatică.

Metabolizare

Duloxetina este metabolizată în proporție mare, iar metaboliții se excretă în principal pe cale renală. Ambele izoenzime 2D6 și 1A2 ale citocromului P450 catalizează formarea celor doi metaboliți principali, conjugatul glicozilat al 4-hidroxi duloxetinei și conjugatul sulfat al 5-hidroxi 6-metoxi duloxetinei. Pe baza studiilor *in vitro*, metaboliții circulanți ai duloxetinei sunt considerați inactivi farmacologic. Farmacocinetica duloxetinei la pacienții care sunt metabolizatori slabi prin intermediul CYP2D6 nu a fost investigată specific. Date limitate sugerează că la acești pacienți valorile concentrației plasmatice ale duloxetinei sunt mai mari.

Eliminare

Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare al duloxetinei este cuprins între 8 ore și 17 ore (în medie 12 ore). După o doză administrată intravenos, clearance-ul plasmatic al duloxetinei este cuprins între 22 l/oră și 46 l/oră (în medie 36 l/oră). După o doză administrată oral, clearance-ul plasmatic aparent al duloxetinei este cuprins între 33 și 261 l/oră (în medie 101 l/oră).

Grupe speciale de pacienți

Sex

Au fost identificate diferențe ale farmacocineticii între bărbați și femei (clearance-ul plasmatic aparent este cu aproximativ 50% mai mic la femei). Pe baza suprapunerii intervalului clearance-ului, diferențele farmacocineticii legate de sex nu justifică recomandarea de a utiliza o doză mai mică la pacienții de sex feminin.

Vârstă

Au fost identificate diferențe ale farmacocineticii între femeile mai tinere și cele mai vârstnice (≥ 65 ani) (ASC crește cu aproximativ 25% și timpul de înjumătățire este cu aproximativ 25% mai lung la vârstnice), cu toate că magnitudinea acestor modificări nu este suficientă pentru a justifica

modificări ale dozei. Ca recomandare generală, este necesară prudență în tratamentul vârstnicilor (vezi pct. 4.2 și 4.4).

Insuficiența renală

Pacienții cu boală renală în stadiu terminal (BRST), cărora li se efectuează dializă, au avut valori ale C_{max} și ASC pentru duloxetină de 2 ori mai mari în comparație cu subiecții sănătoși. Datele de farmacocinetică ale duloxetinei sunt limitate la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată.

Insuficiența hepatică

Hepatopatiile moderate (Clasa B Child Pugh) au afectat farmacocinetica duloxetinei. În comparație cu subiecții sănătoși, clearance-ul plasmatic aparent al duloxetinei a fost cu 79% mai mic, timpul aparent de înjumătățire plasmatică prin eliminare a fost de 2,3 ori mai lung, iar ASC a fost de 3,7 ori mai mare la pacienții cu hepatopatie moderată. Farmacocinetica duloxetinei și a metabolizilor acesteia nu a fost studiată la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară sau severă.

Femei care alăptează

Distribuția duloxetinei a fost studiată la 6 femei care alăptau, la cel puțin 12 săptămâni postpartum. Duloxetina este depistată în laptele matern, iar concentrația la starea de echilibru în laptele matern este de aproximativ o pătrime din cea plasmatică. La administrarea a 40 mg de două ori pe zi, cantitatea de duloxetină în laptele matern este de aproximativ 7 $\mu\text{g}/\text{zi}$. Alăptarea nu a influențat farmacocinetica duloxetinei.

Copii și adolescenți

Farmacocinetica duloxetinei la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 7-17 ani cu tulburare depresivă majoră, după administrarea orală de 20 până la 120 mg o dată pe zi, a fost caracterizată utilizând modelul de analiză în cadrul populației, pe baza datelor din 3 studii. Concentrațiile plasmatică la starea de echilibru ale duloxetinei, anticipate de model la copii și adolescenți, au fost în mare parte în intervalul de concentrații observate la pacienții adulți.

5.3 Date preclinice de siguranță

Într-o baterie standard de teste, duloxetina nu a fost genotoxică și nu a fost carcinogenă la șobolan. În studiul de carcinogenitate la șobolan, s-au constatat celule polinucleate în ficat, în absența altor modificări histopatologice. Mecanismul subiacent și relevanța clinică nu sunt cunoscute. Femelele de șoarece tratate cu duloxetină timp de 2 ani au avut o incidență crescută a adenoamelor și carcinoamelor hepatocelulare numai la doza mare (144 mg/kg și zi), dar s-a considerat că aceasta este secundară inducției enzimelor microzomale hepatice. Relevanța la om a acestor date obținute la șoarece nu este cunoscută. Femelele de șobolan cărora li s-a administrat duloxetină (45 mg/kg și zi) înaintea și în cursul împerecherii și a perioadei inițiale a gestației au prezentat reduceri ale consumului de alimente și greutatea materne, tulburări ale ciclului estral, indici reduși ai nașterilor de pui vii și ai supraviețuirii puilor și întârzierea creșterii puilor, pentru valori ale expunerii sistemice estimate a fi cel mult expunerea clinică maximă (ASC). Într-un studiu de embriototoxicitate la iepure, s-a observat o incidență mai mare a malformațiilor cardiovasculare și ale scheletului la valori ale expunerii sistemice sub expunerea clinică maximă (ASC). Nu a fost observată apariția de malformații în cadrul unui alt studiu care a evaluat o doză mai mare a unei alte sări de duloxetină. În studii ale toxicității prenatale/postnatale la șobolan, duloxetina a indus efecte adverse comportamentale la pui, la expuneri sub expunerea clinică maximă (ASC).

Studiile efectuate la șobolanii tineri au evidențiat efecte tranzitorii asupra comportamentului neurologic, precum și scădere semnificativă a greutății corporale și a consumului de alimente, inducere a enzimelor hepatice și vacuolizare hepatocelulară la doze de 45 mg/kg și zi. Profilul de toxicitate generală al duloxetinei la șobolanii tineri a fost similar cu cel de la șobolanii adulți. Doza la care nu se manifestă reacții adverse a fost determinată a fi de 20 mg/kg și zi.

6.PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Conținutul capsulei

Zahăr
Amidon de porumb
Hipromeloză
Talc
Acetat succinat de hipromeloză
Trietil citrat

Învelișul capsulei

Duloxetine Zentiva 30 mg capsule gastrorezistente

Capacul capsulei

- Carmin indigo (E132)
- Dioxid de titan (E171)
- Gelatină

Corpul capsulei

- Dioxid de titan (E171)
- Gelatină

Duloxetine Zentiva 60 mg capsule gastrorezistente

Capacul capsulei

- Carmin indigo (E132)
- Dioxid de titan (E171)
- Gelatină

Corpul capsulei

- Oxid galben de fer (E172)
- Dioxid de titan (E171)
- Gelatină

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la temperaturi sub 30°C. A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Blistere opace din PVC/PCTFE/Al sau blistere transparente din PVC/PVDC/Al.

Mărimea ambalajului:

Duloxetine Zentiva 30 mg capsule gastrorezistente

7, 28, 56, 84 și 98 capsule

Duloxetine Zentiva 60 mg capsule gastrorezistente

14, 28, 56, 84 și 98 capsule

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale.

7.DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Zentiva, k.s.
U Kabelovny 130
102 37 Prague 10
Republica Cehă

8.NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Duloxetine Zentiva 30 mg capsule gastrorezistente

EU/1/15/1028/001
EU/1/15/1028/002
EU/1/15/1028/003
EU/1/15/1028/008
EU/1/15/1028/009
EU/1/15/1028/010
EU/1/15/1028/011
EU/1/15/1028/012
EU/1/15/1028/013
EU/1/15/1028/014

Duloxetine Zentiva 60 mg capsule gastrorezistente

EU/1/15/1028/004
EU/1/15/1028/005
EU/1/15/1028/006
EU/1/15/1028/007
EU/1/15/1028/015
EU/1/15/1028/016
EU/1/15/1028/017
EU/1/15/1028/018
EU/1/15/1028/019
EU/1/15/1028/020

9.DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 20 August 2015
Data ultimei reautorizări: 13 August 2020

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXA II

- A. FABRICANTUL(ȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANTUL(ȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului(fabricanților) responsabil(i) pentru eliberarea seriei

S.C. Zentiva S.A
Theodor Palldy Nr 50
032266 Bucharest
România

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

• **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)**

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

• **Planul de management al riscului (PMR)**

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Duloxetine Zentiva 30 mg capsule gastrorezistente
duloxetină

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare capsulă conține clorhidrat de duloxetină, echivalent cu duloxetină 30 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține zahăr.
Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Capsulă gastrorezistentă

7 capsule gastrorezistente
28 capsule gastrorezistente
56 capsule gastrorezistente
84 capsule gastrorezistente
98 capsule gastrorezistente

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la temperaturi sub 30°C. A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Zentiva, k.s.
U Kabelovny 130
102 37 Prague 10
Republica Cehă

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/15/1028/001
EU/1/15/1028/002
EU/1/15/1028/003
EU/1/15/1028/008
EU/1/15/1028/009
EU/1/15/1028/010
EU/1/15/1028/011
EU/1/15/1028/012
EU/1/15/1028/013
EU/1/15/1028/014

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Duloxetine Zentiva 30 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE TERMOSUDATĂ

BLISTER

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Duloxetine Zentiva 30 mg capsule gastrorezistente
duloxetină

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Logo Zentiva

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Duloxetine Zentiva 60 mg capsule gastrorezistente
duloxetină

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare capsulă conține clorhidrat de duloxetină, echivalent cu duloxetină 60 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține zahăr.
Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Capsulă gastrorezistentă

14 capsule gastrorezistente
28 capsule gastrorezistente
56 capsule gastrorezistente
84 capsule gastrorezistente
98 capsule gastrorezistente

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la temperaturi sub 30°C. A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Zentiva, k.s.
U Kabelovny 130
102 37 Prague 10
Republica Cehă

12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/15/1028/004
EU/1/15/1028/005
EU/1/15/1028/006
EU/1/15/1028/007
EU/1/15/1028/015
EU/1/15/1028/016
EU/1/15/1028/017
EU/1/15/1028/018
EU/1/15/1028/019
EU/1/15/1028/020

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Duloxetine Zentiva 60 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC

SN
NN

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE TERMOSUDATĂ

BLISTER

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Duloxetine Zentiva 60 mg capsule gastrorezistente
duloxetină

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Logo Zentiva

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru utilizator

Duloxetine Zentiva 30 mg capsule gastrorezistente Duloxetine Zentiva 60 mg capsule gastrorezistente

duloxetină

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect:

1. Ce este Duloxetine Zentiva și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați Duloxetine Zentiva
3. Cum să luați Duloxetine Zentiva
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Duloxetine Zentiva
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Duloxetine Zentiva și pentru ce se utilizează

Duloxetine Zentiva conține substanța activă duloxetină. Duloxetine Zentiva crește valorile serotoninei și noradrenalinei de la nivelul sistemului nervos.

Duloxetine Zentiva este utilizat la adulți pentru tratamentul:

- depresiei;
- tulburării de anxietate generalizată (senzația cronică de anxietate sau nervozitate);
- durerii din neuropatia diabetică (descrisă frecvent ca senzație de arsură, junghi, înțepătură, săgetare, durere sau asemănătoare unui șoc electric. Poate apărea pierderea sensibilității în zona afectată sau durere la stimuli precum atingere, cald, rece sau apăsare).

La cele mai multe persoane cu depresie sau anxietate, Duloxetine Zentiva începe să acționeze în decurs de două săptămâni de la începerea tratamentului, dar pot trece 2-4 săptămâni până să vă simțiți mai bine. Spuneți medicului dumneavoastră dacă nu începeți să vă simțiți mai bine după această perioadă de timp. Este posibil ca medicul dumneavoastră să continue să vă recomande Duloxetine Zentiva și atunci când vă simțiți mai bine, pentru a preveni reapariția depresiei sau anxietății.

La persoanele cu durere din neuropatia diabetică, pot trece câteva săptămâni până să se simtă mai bine. Discutați cu medicul dumneavoastră dacă nu vă simțiți mai bine după 2 luni.

2. Ce trebuie să știți înainte să luați Duloxetine Zentiva

Nu luați Duloxetine Zentiva dacă:

- sunteți alergic la duloxetină sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6);
- aveți o boală de ficat;
- aveți o boală severă de rinichi;
- luați sau ați luat în ultimele 14 zile un alt medicament cunoscut ca inhibitor de monoaminooxidază (IMAO) (vezi „Duloxetine Zentiva împreună cu alte medicamente”);

- luați fluvoxamină, utilizată de obicei pentru tratamentul depresiei, ciprofloxacina sau enoxacina, utilizate pentru tratamentul unor infecții.
- sunteți în tratament cu alte medicamente care conțin duloxetină (vezi „Duloxetine Zentiva împreună cu alte medicamente”)

Discutați cu medicul dumneavoastră dacă aveți tensiune arterială mare sau boli de inimă. Medicul dumneavoastră vă va spune dacă este indicat să luați Duloxetine Zentiva.

Atenționări și precauții

Următoarele afirmații sunt motive pentru care este posibil ca Duloxetine Zentiva să nu fie potrivit pentru dumneavoastră. Înainte să luați Duloxetine Zentiva, adresați-vă medicului dumneavoastră dacă:

- luați alte medicamente pentru tratamentul depresiei (vezi „Duloxetine Zentiva împreună cu alte medicamente”);
- luați sunătoare, un preparat pe bază de plante (*Hypericum perforatum*);
- aveți o boală de rinichi;
- ați avut convulsii (crize convulsive);
- ați avut manie;
- aveți tulburare afectivă bipolară;
- aveți probleme cu ochii, cum sunt anumite tipuri de glaucom (tensiune mare în ochi);
- aveți antecedente de tulburări de sângerare (tendință să faceți vânătăi), în special dacă sunteți gravidă (vezi „Sarcina și alăptarea”);
- aveți risc de apariție a valorilor mici de sodiu în sânge (de exemplu dacă luați diuretice, în special dacă sunteți vârstnic);
- urmați tratament cu un alt medicament care poate provoca leziuni la nivelul ficatului;
- luați orice medicamente opioide cum ar fi un medicament care conține buprenorfină, tramadol și petidină. Utilizarea acestor medicamente împreună cu Duloxetine Zentiva poate să ducă la sindrom serotoninergic, o afecțiune cu potențial letal (vezi „Duloxetine Zentiva împreună cu alte medicamente”);
- luați alte medicamente care conțin duloxetină (vezi „Duloxetine Zentiva împreună cu alte medicamente”).

Duloxetine Zentiva poate provoca o senzație de neliniște sau incapacitate de a sta liniștit așezat sau în picioare. Trebuie să spuneți medicului dumneavoastră dacă vi se întâmplă acestea.

Medicamentele precum Duloxetine Zentiva (așa numitele ISRS/IRSN) pot cauza simptome de disfuncție sexuală (vezi pct. 4). În unele cazuri, aceste simptome s-au menținut după oprirea tratamentului.

Gânduri de sinucidere și agravarea tulburării dumneavoastră de depresie sau de anxietate

Dacă aveți depresie și/sau tulburări de anxietate, este posibil să aveți uneori gânduri de auto-vătămare sau de sinucidere. Acestea se pot accentua atunci când începeți pentru prima dată tratament cu medicamente antidepresive, deoarece acțiunea tuturor acestor medicamente se instalează în timp, de obicei, în aproximativ două săptămâni, dar uneori și în mai mult.

Sunteți mai predispuși să gândiți astfel dacă:

- ați mai avut anterior gânduri de sinucidere sau auto-vătămare;
- sunteți un adult tânăr. Informațiile din studii clinice au arătat un risc crescut de comportament suicidal la adulții cu vârsta sub 25 de ani, cu afecțiuni psihice, care au fost tratați cu un medicament antidepresiv.

Dacă, în orice moment, aveți gânduri de auto-vătămare sau de sinucidere, adresați-vă imediat medicului dumneavoastră sau mergeți la spital.

Poate fi util să spuneți unei rude sau unui prieten apropiat că aveți depresie sau că aveți o tulburare de anxietate și să îi rugați să citească acest prospect. Puteți ruga persoana respectivă să vă spună dacă crede că depresia sau starea dumneavoastră de anxietate s-au agravat sau dacă o îngrijorează modificări apărute în comportamentul dumneavoastră.

Copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani

Duloxetine Zentiva nu trebuie, în mod normal, utilizat la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani. De asemenea, trebuie să știți că pacienții cu vârsta sub 18 ani au un risc crescut de reacții adverse, cum sunt tentativele de sinucidere, gânduri suicidare și ostilitate (predominant agresivitate, comportament opozițional și furie) atunci când utilizează medicamente din această clasă. În ciuda acestui fapt, medicul dumneavoastră poate prescrie Duloxetine Zentiva la pacienți cu vârsta sub 18 ani dacă decide că acest lucru este în interesul lor. Dacă medicul a prescris Duloxetine Zentiva unui pacient cu vârsta sub 18 ani și doriți să discutați despre aceasta, va rugăm să vă întoarceți la medicul dumneavoastră. Trebuie să-l informați pe medicul dumneavoastră dacă apar sau se agravează oricare dintre simptomele enumerate mai sus atunci când pacienți cu vârsta sub 18 ani iau Duloxetine Zentiva. De asemenea, la această grupă de vârstă nu a fost demonstrată siguranța pe termen lung a duloxetinei în ceea ce privește creșterea, maturizarea și dezvoltarea cognitivă și comportamentală.

Duloxetine Zentiva împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente.

Componenta principală a Duloxetine Zentiva, duloxetina, este utilizată în alte medicamente, pentru tratarea altor afecțiuni: durere din neuropatia diabetică, depresie, anxietate și incontinență urinară. Trebuie evitată utilizarea a mai mult de unul dintre aceste medicamente în aceeași perioadă de timp. Discutați cu medicul dumneavoastră dacă luați deja alte medicamente care conțin duloxetină.

Medicul dumneavoastră va decide dacă puteți lua Duloxetine Zentiva împreună cu alte medicamente. **Nu începeți și nu încetați administrarea niciunui medicament, inclusiv a celor eliberate fără prescripție medicală și a preparatelor pe bază de plante, înainte de a discuta cu medicul dumneavoastră.**

De asemenea, trebuie să spuneți medicului dumneavoastră dacă luați oricare din următoarele:

- **Inhibitori de monoaminooxidază (IMAO):** nu trebuie să luați Duloxetine Zentiva dacă luați sau ați luat recent (în ultimele 14 zile) un alt medicament antidepresiv numit inhibitor al monoaminooxidazei (IMAO). Exemple de IMAO includ moclobemida (un antidepresiv) și linezolidul (un antibiotic). Administrarea unui IMAO împreună cu multe medicamente eliberate pe bază de prescripție medicală, inclusiv cu Duloxetine Zentiva, poate provoca reacții adverse grave sau care pun în pericol viața. Trebuie să așteptați cel puțin 14 zile după ce ați încetat să luați un IMAO, până când puteți să luați Duloxetine Zentiva. De asemenea, trebuie să așteptați cel puțin 5 zile după ce ați încetat să luați Duloxetine Zentiva până să luați un IMAO.
- **Medicamente care provoacă somnolență:** acestea includ medicamente prescrise de către medicul dumneavoastră, inclusiv benzodiazepine, medicamente cu efect puternic de ameliorare a durerii, antipsihotice, fenobarbital și antihistaminice.
- **Medicamente care cresc cantitatea de serotonină:** triptani, triptofan, inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei (ISRS) (cum sunt paroxetina și fluoxetina), inhibitori ai recaptării serotoninei/noradrenalinei (IRSN) (cum este venlafaxina), antidepresive tricyclice (cum este clomipramina, amitriptilina), sunătoare, IMAO (cum sunt moclobemida și linezolidul) și medicamente opioide cum ar fi medicamentele care conțin buprenorfină, tramadol și petidină. Aceste medicamente cresc riscul de reacții adverse cum este sindromul serotoninergic (vezi pct. „Atenționări și precauții”); dacă aveți orice simptom neobișnuit în timp ce luați oricare dintre aceste medicamente împreună cu Duloxetine Zentiva, trebuie să vă adresați medicului dumneavoastră.
- **Anticoagulante orale sau medicamente antiagregante plachetare:** medicamente care subțiază sângele sau împiedică sângele să se coaguleze. Aceste medicamente pot crește riscul de sângerare.

Duloxetine Zentiva împreună cu alimente, băuturi și alcool

Duloxetine Zentiva poate fi luat împreună cu sau fără alimente. Este necesară prudență în cazul în care consumați alcool etilic în timp ce luați tratament cu Duloxetine Zentiva.

Sarcina și alăptarea

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.

- Spuneți medicului dumneavoastră dacă rămâneți gravidă sau dacă încercați să rămâneți gravidă în timp ce urmați tratament cu Duloxetine Zentiva. Trebuie să utilizați Duloxetine Zentiva numai după ce ați discutat cu medicul dumneavoastră despre potențialele beneficii și orice risc potențial pentru copilul dumneavoastră nenăscut.
- Asigurați-vă că moașa și/sau medicul dumneavoastră cunosc faptul că luați Duloxetine Zentiva. Când sunt administrate în timpul sarcinii, medicamentele similare (ISRS) pot crește riscul apariției la copii a unei afecțiuni grave, numită hipertensiune arterială pulmonară persistentă a nou-născutului (HAPPN), care determină la copil o respirație rapidă și un aspect albăstrui al pielii. Aceste simptome se instalează, de obicei, în primele 24 de ore de la naștere. Dacă observați acest lucru la copilul dumneavoastră, trebuie să vă adresați imediat moașei sau medicului dumneavoastră.
- Dacă luați Duloxetine Zentiva în ultima perioadă a sarcinii, copilul dumneavoastră poate prezenta unele simptome la naștere. Acestea apar, de obicei, la naștere sau în decurs de câteva zile de la naștere. Aceste simptome pot include slăbiciune musculară, tremurături, agitație, dificultăți de hrănire, dificultate la respirație și convulsii. În cazul în care copilul dumneavoastră prezintă la naștere oricare dintre aceste simptome sau dacă vă îngrijorează starea de sănătate a copilului dumneavoastră, adresați-vă moașei sau medicului dumneavoastră, care vor putea să vă sfătuiască.
- Dacă luați Duloxetine Zentiva în ultima parte a sarcinii, există un risc crescut de sângerare vaginală excesivă imediat după naștere, mai ales dacă aveți antecedente de tulburări de sângerare. Medicul sau moașa dumneavoastră trebuie să știe că luați duloxetină, pentru a vă putea sfătui.
- Datele disponibile în utilizarea duloxetinei în timpul primelor trei luni de sarcină nu au arătat, în general, un risc crescut de malformații congenitale la nou-născuți. Dacă duloxetina este administrat în a doua jumătate a sarcinii, poate exista un risc crescut de naștere înainte de termen (în plus cu 6 nou-născuți prematuri la fiecare 100 de femei care au luat duloxetină în a doua jumătate a sarcinii), cele mai multe nașteri premature fiind între săptămânile 35 și 36 de sarcină.
- Spuneți medicului dumneavoastră dacă alăptați. Nu este recomandată utilizarea Duloxetine Zentiva în timpul alăptării. Trebuie să vă adresați medicului dumneavoastră sau farmacistului pentru recomandări.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Duloxetine Zentiva vă poate face să vă simțiți somnoros sau amețit. Nu conduceți vehicule și nu folosiți niciun fel de unelte sau utilaje până când aflați cum vă afectează Duloxetine Zentiva.

Duloxetine Zentiva conține zahăr

Dacă medicul dumneavoastră v-a atenționat că aveți intoleranță la unele categorii de glucide, vă rugăm să-l întrebați înainte de a lua acest medicament.

3. Cum să luați Duloxetine Zentiva

Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră sau farmacistul. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Duloxetine Zentiva se administrează pe cale orală. Trebuie să înghițiți capsula întreagă, cu o cantitate suficientă de apă.

Pentru depresie și durerea din neuropatia diabetică:

Doza uzuală de Duloxetine Zentiva este de 60 mg o dată pe zi, însă medicul dumneavoastră vă va prescrie doza care este potrivită pentru dumneavoastră.

Pentru tulburarea de anxietate generalizată:

Doza inițială uzuală de Duloxetine Zentiva este de 30 mg o dată pe zi, după care, celor mai mulți pacienți li se vor administra 60 mg, o dată pe zi, însă medicul dumneavoastră vă va prescrie doza care este potrivită pentru dumneavoastră. Doza poate fi crescută până la 120 mg pe zi, în funcție de răspunsul dumneavoastră la Duloxetine Zentiva.

Pentru a vă ajuta să vă amintiți să luați Duloxetine Zentiva, poate fi mai ușor să efectuați administrarea la aceeași oră în fiecare zi.

Discutați cu medicul dumneavoastră despre cât timp trebuie să continuați să luați Duloxetine Zentiva. Nu încetați să luați Duloxetine Zentiva și nu vă modificați doza fără să discutați cu medicul dumneavoastră. Tratamentul corect al afecțiunii dumneavoastră este important pentru a vă ajuta să vă simțiți mai bine. Dacă nu este tratată, afecțiunea dumneavoastră poate să nu treacă și poate să devină mai gravă și mai dificil de tratat.

Dacă luați mai mult Duloxetine Zentiva decât trebuie

Anunțați imediat medicul dumneavoastră sau farmacistul dacă luați mai mult decât doza de Duloxetine Zentiva prescrisă de medicul dumneavoastră. Simptomele de supradozaj includ somnolență, comă, sindrom serotoninergic (o reacție rară care poate determina senzație intensă de fericire, letargie, neîndemânare, neliniște, senzație de beție, febră, transpirații sau rigiditate musculară), convulsii, vărsături și ritm rapid al bătăilor inimii.

Dacă uitați să luați Duloxetine Zentiva

Dacă ați omis o doză, luați-o de îndată ce vă amintiți. Totuși, dacă este timpul pentru doza următoare, nu mai luați doza omisă și luați numai o singură doză, ca de obicei. Nu luați o doză dublă pentru a compensa doza uitată. Nu luați într-o zi mai mult decât doza zilnică de Duloxetine Zentiva care v-a fost prescrisă.

Dacă încetați să luați Duloxetine Zentiva

NU încetați să luați capsulele fără recomandarea medicului dumneavoastră, chiar dacă vă simțiți mai bine. Dacă medicul dumneavoastră consideră că nu mai aveți nevoie de Duloxetine Zentiva, vă va cere să reduceți doza pe parcursul a cel puțin 2 săptămâni înainte de a înceta cu totul tratamentul.

Unii pacienți care au încetat brusc să mai utilizeze Duloxetine Zentiva au avut simptome cum sunt:

- amețeli, furnicături, senzații asemănătoare cu înțepăturile sau cu șocurile electrice (în special la nivelul capului), tulburări ale somnului (vise intense, coșmaruri, incapacitate de a adormi), oboseală, somnolență, stare de neliniște sau agitație, stare de anxietate, senzație de rău (greață) sau stare de rău (vărsături), tremurături (tremor), dureri de cap, dureri la nivelul mușchilor, stare de iritabilitate, diaree, transpirație abundentă sau vertij.

De obicei, aceste simptome nu sunt grave și dispar în câteva zile, dar dacă aveți simptome care vă deranjează, trebuie să vă adresați medicului dumneavoastră pentru recomandări.

Dacă aveți orice alte întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

4.Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele. În mod normal, aceste reacții sunt ușoare până la moderate și adesea dispar după câteva săptămâni.

Reacții adverse foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane):

- dureri de cap, stare de somnolență;
- senzație de rău (greață), uscăciune a gurii.

Reacții adverse frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane):

- lipsa poftei de mâncare;
- dificultăți de a adormi, stare de agitație, dorință sexuală mai mică, anxietate, dificultate sau eșec în atingerea orgasmului, vise neobișnuite;
- amețeli, senzație de lipsă de energie, tremor, amorțeală, inclusiv senzație de amorțeală, înțepături sau furnicături la nivelul pielii;
- vedere neclară;
- tinitus (perceperea de sunete în ureche atunci când nu există niciun sunet extern);
- senzație că inima bate puternic în piept;
- creștere a tensiunii arteriale, înroșire a feței;
- căscat frecvent;
- constipație, diaree, dureri de stomac, stare de rău (vărsături), senzație de arsură în capul pieptului sau indigestie, eliminare de gaze;
- transpirație crescută, erupții trecătoare pe piele (cu mâncărime);
- durere musculară, spasm muscular;
- urinare dureroasă, urinare frecventă;
- dificultăți în obținerea unei erecții, modificări ale ejaculării;
- căderi (mai ales la vârstnici), oboseală;
- scădere în greutate.

Copiii și adolescenții cu vârsta sub 18 ani, cu depresie, tratați cu acest medicament, au prezentat un anumit grad de scădere în greutate, atunci când au început să ia acest medicament. Greutatea a crescut până la a fi comparabilă cu a altor copii și adolescenți de aceeași vârstă și sex după 6 luni de tratament.

Reacții adverse mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 de persoane):

- inflamația gâtului, care provoacă voce răgușită;
- gânduri de sinucidere, tulburări ale somnului, scrâșnit sau încheștare a dinților, senzație de dezorientare, lipsă de motivare;
- spasme și mișcări bruște involuntare ale mușchilor, stare de neliniște sau incapacitate de a sta liniștit așezat sau în picioare, stare de nervozitate, tulburări ale capacității de concentrare, modificări ale gustului, dificultăți în controlul mișcărilor, de exemplu lipsă de coordonare sau mișcări involuntare ale mușchilor, sindromul picioarelor neliniștite, calitate scăzută a somnului;
- mărirea pupilelor (centrul întunecat al ochiului), probleme de vedere;
- senzație de amețală sau „învârtire” (vertij), durere de urechi;
- bătăi rapide și/sau neregulate ale inimii;
- leșin, amețeli, buimăceală sau leșin la ridicarea în picioare, degete reci ale mâinilor și/sau picioarelor;
- senzație de constricție a gâtului, sângerări de la nivelul nasului;
- vărsătură cu sânge sau scaune (fecale) de culoare neagră, gastroenterită, eructații, dificultăți la înghițire;
- inflamație a ficatului, care poate să producă dureri abdominale și îngălbenirea pielii sau a albului ochilor;
- transpirații în cursul nopții, urticarie, transpirații reci, sensibilitate la soare, tendință crescută de a face vânătăi;
- tensiune musculară, spasme musculare;
- dificultate sau incapacitate de a urina, dificultate la începutul urinării, nevoie de a urina în timpul nopții, nevoia de a urina mai des decât normal, scăderea fluxului de urină;
- sângerări vaginale anormale, cicluri menstruale anormale, inclusiv sângerări abundente, dureroase, neregulate sau prelungite, cicluri neobișnuit de ușoare sau absente, durere la nivelul testiculelor sau scrotului;
- durere în piept, senzație de frig, sete, frisoane, senzație de cald, mers anormal;

- creștere în greutate;
- Duloxetine Zentiva poate provoca reacții de care nu vă dați seama, precum creșterea valorilor din sânge ale enzimelor ficatului sau potasiului, creatinfosfokinazei, zahărului sau colesterolului.

Reacții adverse rare (pot afecta până la 1 din 1000 de persoane):

- reacție alergică gravă, care determină dificultăți la respirație sau amețeli, cu umflarea limbii sau buzelor, reacții alergice;
- scădere a activității glandei tiroide, care poate determina oboseală sau creștere în greutate;
- deshidratare, valori scăzute ale sodiului din sânge (mai ales la vârstnici; simptomele pot să includă senzație de amețală, slăbiciune, confuzie, somnolență sau senzație de oboseală pronunțată, greață sau vărsături, simptome mai grave sunt leșin, convulsii sau cădere), sindrom de secreție inadecvată a hormonului antidiuretic (SIADH);
- comportament suicidar, manie (hiperactivitate, fugă de idei și scăderea nevoii de somn), halucinații, agresivitate și furie;
- „Sindrom serotoninergic” (o reacție rară care poate determina senzație intensă de fericire, somnolență, neîndemânare, neliniște, senzație de beție, febră, transpirații sau rigiditate musculară), convulsii;
- tensiune mare în interiorul ochiului (glaucom);
- tuse, respirație șuierătoare și dificultăți la respirație care pot fi însoțite de creșterea temperaturii;
- inflamație a gurii, eliminare de sânge roșu în scaun, respirație urât mirositoare, inflamația intestinului gros (ce determină diaree);
- insuficiență hepatică, îngălbenirea pielii sau a albului ochilor (icter);
- sindrom Stevens-Johnson (afecțiune gravă cu apariția de vezicule pe piele, în gură, la nivelul ochilor și zonei genitale), reacție alergică gravă care provoacă umflarea feței sau a gâtului (angioedem);
- contracția mușchilor maxilarului;
- miros anormal al urinei;
- simptome specifice menopauzei, secreție lactată anormală la bărbați sau la femei;
- sângerări vaginale importante, imediat după naștere (hemoragii postpartum).

Reacții adverse foarte rare (pot afecta până la 1 din 10000 de persoane):

- inflamație a vaselor de sânge din piele (vasculită cutanată).

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice reacții adverse nementionate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul **sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V**. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Duloxetine Zentiva

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie/blister după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A se păstra la temperaturi sub 30°C. A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Duloxetine Zentiva

Substanța activă este duloxetina. Fiecare capsulă conține clorhidrat de duloxetină, echivalent cu duloxetină 30 sau 60 mg.

Celelalte componente sunt:

Conținutul capsulei: zahăr, amidon de porumb, hipromeloză, talc, acetat succinat de hipromeloză, trietil citrat.

Învelișul capsulei:

Duloxetine Zentiva 30 mg:

Capacul capsulei: Carmin indigo (E132), dioxid de titan (E171), gelatină

Corpul capsulei: dioxid de titan (E171), gelatină

Duloxetine Zentiva 60 mg:

Capacul capsulei: Carmin indigo (E132), dioxid de titan (E171), gelatină

Corpul capsulei: oxid galben de fier (E172), dioxid de titan (E171), gelatină

Cum arată Duloxetine Zentiva și conținutul ambalajului

Duloxetine Zentiva este o capsulă gastrorezistentă. Fiecare capsulă de Duloxetine Zentiva conține pelete de clorhidrat de duloxetină cu un înveliș pentru a le proteja de acidul din stomac.

Duloxetine Zentiva este disponibil în 2 concentrații: 30 mg și 60 mg.

Capsulele de 30 mg sunt capsule gelatinoase opace, cu lungimea de aproximativ 15,9 mm, cu corp opac, de culoare albă și capac opac, de culoare albastru-deschis, care conțin pelete sferice, de culoare aproape albă până la maro-deschis-galben.

Capsulele de 60 mg sunt capsule gelatinoase opace, cu lungimea de aproximativ 19,4 mm, cu corp opac, de culoare ivorie și capac opac, de culoare albastru-deschis, care conțin pelete sferice, de culoare aproape albă până la maro-deschis-galben.

Duloxetine Zentiva 30 mg este disponibil în ambalaje cu 7, 28, 56, 84 și 98 capsule.

Duloxetine Zentiva 60 mg este disponibil în ambalaje cu 14, 28, 56, 84 și 98 capsule.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

Zentiva, k.s.

U Kabelovny 130

102 37 Prague 10

Republica Cehă

Fabricantul

S.C. Zentiva S.A

Theodor Pallady Nr 50

032266 Bucharest

România

Pentru orice informații despre acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanții locali ai deținătorului autorizației de punere pe piață:

België/Belgique/Belgien

Zentiva, k.s.
Tél/Tel: +32 280 86 420
PV-Belgium@zentiva.com

България

Zentiva, k.s.
Тел: + 35924417136
PV-Bulgaria@zentiva.com

Česká republika

Zentiva, k.s.
Tel: +420 267 241 111
PV-Czech-Republic@zentiva.com

Danmark

Zentiva Denmark ApS
Tlf: +45 787 68 400
PV-Denmark@zentiva.com

Deutschland

Zentiva Pharma GmbH
Tel: +49 (0) 800 53 53 010
PV-Germany@zentiva.com

Eesti

Zentiva, k.s.
Tel: +372 52 70308
PV-Estonia@zentiva.com

Ελλάδα

Zentiva, k.s.
Τηλ: +30 211 198 7510
PV-Greece@zentiva.com

España

Zentiva, k.s.
Tel: +34 931 815 250
PV-Spain@zentiva.com

France

Zentiva France
Tél: +33 (0) 800 089 219
PV-France@zentiva.com

Hrvatska

Zentiva d.o.o.
Tel: +385 1 6641 830
PV-Croatia@zentiva.com

Ireland

Zentiva, k.s.
Tel: +353 818 882 243
PV-Ireland@zentiva.com

Ísland

Zentiva Denmark ApS
Sími: +354 539 0650
PV-Iceland@zentiva.com

Lietuva

Zentiva, k.s.
Tel: +370 52152025
PV-Lithuania@zentiva.com

Luxembourg/Luxemburg

Zentiva, k.s.
Tél/Tel: +352 208 82330
PV-Luxembourg@zentiva.com

Magyarország

Zentiva Pharma Kft.
Tel.: +36 1 299 1058
PV-Hungary@zentiva.com

Malta

Zentiva, k.s.
Tel: +356 2778 0890
PV-Malta@zentiva.com

Nederland

Zentiva, k.s.
Tel: +31 202 253 638
PV-Netherlands@zentiva.com

Norge

Zentiva Denmark ApS
Tlf: +47 219 66 203
PV-Norway@zentiva.com

Österreich

Zentiva, k.s.
Tel: +43 720 778 877
PV-Austria@zentiva.com

Polska

Zentiva Polska Sp. z o.o.
Tel: + 48 22 375 92 00
PV-Poland@zentiva.com

Portugal

Zentiva Portugal, Lda
Tel: +351210601360
PV-Portugal@zentiva.com

România

ZENTIVA S.A.
Tel: +4 021.304.7597
PV-Romania@zentiva.com

Slovenija

Zentiva, k.s.
Tel: +386 360 00 408
PV-Slovenia@zentiva.com

Slovenská republika

Zentiva, a.s.
Tel: +421 2 3918 3010
PV-Slovakia@zentiva.com

Italia

Zentiva Italia S.r.l.
Tel: +39-02-38598801
PV-Italy@zentiva.com

Κύπρος

Zentiva, k.s.
Τηλ: +357 240 30 144
PV-Cyprus@zentiva.com

Latvija

Zentiva, k.s.
Tel: +371 67893939
PV-Latvia@zentiva.com

Suomi/Finland

Zentiva Denmark ApS
Puh/Tel: +358 942 598 648
PV-Finland@zentiva.com

Sverige

Zentiva Denmark ApS
Tel: +46 840 838 822
PV-Sweden@zentiva.com

United Kingdom (Northern Ireland)

Zentiva, k.s.
Tel: +44 (0) 800 090 2408
PV-United-Kingdom@zentiva.com

Acest prospect a fost revizuit în .

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru
Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.