

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Duloxetine Zentiva 30 mg enterosolventní tvrdé tobolky
Duloxetine Zentiva 60 mg enterosolventní tvrdé tobolky

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Duloxetine Zentiva 30 mg enterosolventní tvrdé tobolky

Jedna tobolka obsahuje duloxetin-hydrochlorid, což odpovídá 30 mg duloxetinu.

Pomocná látka/Pomocné látky se známým účinkem:

Jedna tobolka obsahuje 42,26 – 46,57 mg sacharózy.

Duloxetine Zentiva 60 mg enterosolventní tvrdé tobolky

Jedna tobolka obsahuje duloxetin-hydrochloridum, což odpovídá 60 mg duloxetinu.

Pomocná látka/Pomocné látky se známým účinkem:

Jedna tobolka obsahuje 84,51 – 93,14 mg sacharózy.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Enterosolventní tvrdá tobolka

Duloxetine Zentiva 30 mg enterosolventní tvrdé tobolky

Tvrdé neprůhledné želatinové tobolky o délce cca 15,9 mm s bílým neprůhledným tělem a světle modrým neprůhledným víčkem, obsahující téměř bílé až světle žlutohnědé kulaté pelety.

Duloxetine Zentiva 60 mg enterosolventní tvrdé tobolky

Tvrdé neprůhledné želatinové tobolky o délce cca 19,4 mm s neprůhledným tělem v barvě slonové kosti a světle modrým neprůhledným víčkem, obsahující téměř bílé až světle žlutohnědé kulaté pelety.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Léčba depresivní poruchy.

Léčba diabetické periferní neuropatické bolesti.

Léčba generalizované úzkostné poruchy.

Přípravek Duloxetine Zentiva je indikován k léčbě dospělých.
Další informace viz bod 5.1.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Léčba depresivní poruchy

Počáteční a doporučená udržovací dávka je 60 mg jednou denně nezávisle na jídle. V klinických studiích byly z hlediska bezpečnosti vyhodnocovány dávky vyšší než 60 mg až do maximální dávky 120 mg/den. Neexistuje však žádný klinický důkaz, který by naznačoval, že pacientům nereagujícím na počáteční doporučenou dávku prospěje její zvyšování.

Odpověď na léčbu lze obvykle pozorovat po 2-4 týdnech léčby.

Po stabilizaci antidepressivní odpovědi se doporučuje pokračovat v léčbě po dobu několika měsíců, aby se zabránilo relapsu. U pacientů odpovídajících na léčbu duloxetinem a s anamnézou opakovaných depresivních epizod může být zvážena další dlouhodobá léčba v dávce od 60 do 120 mg/den.

Léčba generalizované úzkostné poruchy

Doporučená zahajovací dávka u pacientů s generalizovanou úzkostnou poruchou je 30 mg jednou denně, nezávisle na jídle. U pacientů bez dostatečné odpovědi by měla být dávka zvýšena na 60 mg/den, což je obvyklá udržovací dávka u většiny pacientů.

U pacientů s průvodní depresivní poruchou je zahajovací a udržovací dávka 60 mg jednou denně (viz také výše uvedené doporučené dávkování).

Dávky do 120 mg denně byly prokázány jako účinné a byly hodnoceny z hlediska bezpečnosti v klinických studiích. U pacientů může být v případě nedostatečné odpovědi na dávku 60 mg zváženo zvýšení dávky až na 90 nebo 120 mg. Zvyšování dávky by mělo být založeno na klinické odpovědi a snášenlivosti.

Po stabilizaci terapeutické odpovědi se doporučuje pokračovat v léčbě po dobu několika měsíců, aby se zabránilo relapsu.

Diabetická periferní neuropatická bolest

Počáteční a doporučená udržovací dávka je 60 mg jednou denně nezávisle na jídle. V klinických studiích byly z hlediska bezpečnosti vyhodnocovány dávky vyšší než 60 mg (do maximální dávky 120 mg/den) v rovnoměrně rozdělených dávkách. Plazmatické koncentrace duloxetinu vykazují velkou interindividuální variabilitu (viz bod 5.2). U pacientů, kteří dostatečně nereagují na léčbu dávkou 60 mg, může být prospěšné zvýšení dávky.

Odpověď na léčbu by měla být vyhodnocena po dvou měsících. U pacientů s nedostatečnou počáteční odpovědí je po této době již další odpověď nepravděpodobná.

Přínos léčby by měl být pravidelně (nejméně každé tři měsíce) vyhodnocován (viz bod 5.1).

Zvláštní skupiny pacientů

Starší pacienti

Pouze vyšší věk není u starších pacientů důvodem pro úpravu dávkování. Nicméně stejně jako u jiných přípravků je nutná zvýšená opatrnost při léčbě starších pacientů, zejména při podávání duloxetinu v dávce 120 mg denně při léčbě depresivní poruchy nebo generalizované úzkostné poruchy, kde jsou k dispozici pouze omezené údaje (viz bod 4.4 a 5.2).

Porucha funkce jater

Přípravek Duloxetine Zentiva nesmí užívat pacienti s onemocněním jater, které způsobuje zhoršení jaterních funkcí (viz bod 4.3 a 5.2).

Porucha funkce ledvin

U pacientů s mírnou až středně těžkou dysfunkcí ledvin (clearance kreatininu je 30 až 80 ml/min) není třeba dávkování upravovat. Přípravek Duloxetine Zentiva nesmí užívat pacienti s těžkým postižením ledvin (clearance kreatininu <30 ml/min, viz bod 4.3).

Pediatrická populace

Duloxetin se nemá užívat u dětí a dospívajících ve věku do 18 let k léčbě depresivní poruchy vzhledem k nejistotě ohledně bezpečnosti a účinnosti (viz body 4.4, 4.8 a 5.1).

Bezpečnost a účinnost duloxetinu při léčbě generalizované úzkostné poruchy u pediatrických pacientů ve věku 7-17 let nebyla stanovena. Aktuální dostupné údaje jsou uvedeny v bodech 4.8, 5.1 a 5.2.

Bezpečnost a účinnost duloxetinu při léčbě diabetické periferní neuropatické bolesti nebyla stanovena. K dispozici nejsou žádné údaje.

Ukončení léčby

Léčba by neměla být ukončena náhle. Při ukončování léčby přípravkem Duloxetine Zentiva by měla být dávka snižována postupně v průběhu nejméně jednoho až dvou týdnů, aby se snížilo riziko možných příznaků z vysazení (viz bod 4.4 a 4.8). Jestliže se po snížení dávky nebo po ukončení léčby objeví příznaky nesnášenlivosti, může být zvážen návrat k předchozí předepsané dávce. Následně může lékař ve snižování dávky dále pokračovat, ale pomalejším tempem.

Způsob podání

K perorálnímu podání.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Současné podávání přípravku Duloxetine Zentiva a neselektivních ireverzibilních inhibitorů monoaminoxidázy (IMAO) je kontraindikováno (viz bod 4.5).

Onemocnění jater způsobující poškození jaterních funkcí (viz bod 5.2).

Přípravek Duloxetine Zentiva se nesmí užívat v kombinaci s fluvoxaminem, ciprofloxacinem nebo enoxacinem (tj. se silnými inhibitory CYP1A2), protože tato kombinace způsobuje zvýšení plazmatických koncentrací duloxetinu (viz bod 4.5).

Těžká porucha funkce ledvin (clearance kreatininu <30 ml/min) (viz bod 4.4).

Zahájení léčby přípravkem Duloxetine Zentiva je kontraindikováno u pacientů s nekontrolovanou hypertenzí, protože může vystavit tyto pacienty potenciálnímu riziku hypertenzní krize (viz bod 4.4 a 4.8).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Mánie a záchvaty

Přípravek Duloxetine Zentiva je třeba s opatrností podávat pacientům, v jejichž anamnéze je mánie nebo diagnóza bipolární poruchy a/nebo záchvatů.

Mydriáza

V souvislosti s duloxetinem byla zaznamenána mydriáza. Proto je nutno dbát opatrnosti, má-li být přípravek Duloxetine Zentiva předepisován pacientům se zvýšeným nitroočním tlakem nebo při riziku akutního glaukomu s úzkým úhlem.

Krevní tlak a srdeční frekvence

U některých pacientů bylo podávání duloxetinu spojeno se zvýšením krevního tlaku a klinicky významnou hypertenzí. Může to být způsobeno noradrenergním účinkem duloxetinu. Při podávání duloxetinu byly hlášeny případy hypertenzní krize, zvláště u pacientů s preexistující hypertenzí. U pacientů s hypertenzí a/nebo jiným kardiálním onemocněním se proto doporučuje monitorovat krevní tlak, obzvláště v průběhu prvního měsíce léčby. U pacientů, u kterých by jejich zdravotní stav byl ohrožen zrychlenou srdeční frekvencí nebo zvýšeným krevním tlakem, by měl být duloxetin používán se zvýšenou opatrností. Zvýšená opatrnost je také zapotřebí, pokud je duloxetin užíván společně s léčivými přípravky, které mohou ovlivnit jeho metabolismus (viz bod 4.5). U pacientů, u kterých se při užívání duloxetinu projevilo setrvalé zvýšení krevního tlaku, by měla být zvážena redukce dávky nebo postupné vysazení duloxetinu (viz bod 4.8). U pacientů s nekontrolovanou hypertenzí léčba duloxetinem nesmí být zahájena (viz bod 4.3).

Porucha funkce ledvin

U pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin na hemodialýze (clearance kreatininu <30 ml/min) dochází ke zvýšení plazmatické koncentrace duloxetinu. V případě pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin – viz bod 4.3. Informace o pacientech s mírnou až středně těžkou dysfunkcí ledvin – viz bod 4.2.

Serotoninový syndrom/Neuroleptický maligní syndrom

Stejně jako u ostatních serotonergních látek se může při léčbě duloxetinem vyskytnout serotoninový syndrom nebo neuroleptický maligní syndrom (NMS), potenciálně život ohrožující stav, zvláště při současném užívání dalších serotonergních látek (včetně SSRI, SNRI, tricyklických antidepresiv nebo triptanů), látek, které narušují serotoninový metabolismus, jako jsou IMAO, antipsychotik, dalších antagonistů dopaminu nebo s opioidy, jako jsou buprenorfin (s nebo bez naloxonu), tramadol a pethidin, které mohou ovlivňovat serotonergní neurotransmiterové systémy (viz body 4.3 a 4.5).

Príznaky serotoninového syndromu mohou zahrnovat změny duševního stavu (např. agitovanost, halucinace, kóma), autonomní nestabilitu (např. tachykardii, nestabilní krevní tlak, hypertermii), nervosvalové poruchy (např. hyperreflexii, poruchy koordinace) a/nebo gastrointestinální příznaky (např. nauzeu, zvracení, průjem). Serotoninový syndrom ve své nejzávažnější formě může připomínat NMS, který zahrnuje hypertermii, svalovou rigiditu, zvýšené hladiny sérové kreatinkinázy, autonomní nestabilitu s možným rychlým kolísáním vitálních funkcí a změnami duševního stavu.

Je-li současné užívání duloxetinu a dalších serotonergních látek/neuroleptik, které mohou ovlivňovat serotonergní a/nebo dopaminergní neurotransmiterové systémy, klinicky opodstatněné, doporučuje se pečlivé sledování pacienta, zejména na začátku léčby a při zvyšování dávek.

V případě podezření na serotoninový syndrom je třeba v závislosti na závažnosti symptomů zvážit snížení dávky nebo přerušení léčby.

Třezalka

K nežádoucím účinkům může častěji docházet při současném užití přípravku Duloxetine Zentiva a přípravků z léčivých rostlin obsahujících třezalku tečkovanou (*Hypericum perforatum*).

Sebevražda

Léčba depresivní poruchy a generalizované úzkostné poruchy: Deprese je spojena se zvýšeným rizikem suicidálních myšlenek, sebepoškozování a sebevraždy (příhod souvisejících se sebevraždou). Riziko přetrvává až do doby, dokud nedojde k významné remisi. Jelikož zlepšení se nemusí projevit během několika prvních i dalších týdnů léčby, měli by být pacienti pečlivě monitorováni až do té doby, dokud k tomuto zlepšení nedojde. Všeobecnou klinickou zkušeností je, že se riziko sebevraždy může v časných stadiích uzdravování zvýšit.

Také další psychiatrická onemocnění, u nichž je duloxetin předepisován, mohou být doprovázena zvýšeným rizikem příhod souvisejících se sebevraždou. Navíc mohou být tyto stavy komorbidní s depresivní epizodou. Při léčbě pacientů s dalšími psychiatrickými onemocněními se proto musí dodržovat stejná opatření, jako při léčbě pacientů s depresivní epizodou.

Pacienti, kteří mají v anamnéze před zahájením léčby příhody související se sebevraždou, nebo ti, kteří vykazují významný stupeň sebevražedné představivosti před zahájením léčby, mají vyšší riziko sebevražedných myšlenek nebo pokusů o sebevraždu a musí být během léčby pečlivě sledováni. Metaanalýza placebem kontrolovaných klinických studií použití antidepresiv u psychiatrických onemocnění prokázala mírné zvýšení rizika suicidálního chování při léčbě antidepresivy ve srovnání s placebem u pacientů mladších 25 let.

Během léčby duloxetinem nebo brzy po jejím ukončení byly zaznamenány případy suicidálních myšlenek a suicidálního jednání (viz bod 4.8).

Součástí terapie by mělo být bedlivé sledování pacientů a zejména vysoce rizikových pacientů na začátku medikamentózní léčby nebo při změnách dávkování. Pacienti (a jejich ošetřovatelé) by měli být upozorněni na to, že je nutné sledovat jakékoliv zhoršení jejich stavu, vznik suicidálního chování nebo myšlenek a nezvyklých změn v chování a na to, že pokud se tyto příznaky objeví, musí okamžitě vyhledat lékařskou pomoc.

Léčba diabetické periferní neuropatické bolesti: Stejně jako u jiných přípravků s podobným farmakologickým účinkem (antidepresiva) byly i při léčbě duloxetinem a krátce po jeho vysazení popsány ojedinělé případy výskytu suicidálních myšlenek a chování. Rizikové faktory týkající se sebevraždy při depresi viz výše. Lékaři by měli pacienty vybízet, aby kdykoliv uvedli, mají-li jakékoliv rušivé myšlenky nebo pocity.

Použití u dětí a dospívajících mladších 18 let

Duloxetin se nemá používat při léčbě dětí a dospívajících mladších 18 let. Sebevražedné chování (sebevražedné pokusy, sebevražedné myšlenky) a nepřátelství (především agresivita, opoziční chování a hněv), byly častěji pozorovány v klinických studiích u dětí a dospívajících léčených antidepresivy, v porovnání s těmi léčenými placebem. Jestliže je přece jen na základě klinické potřeby rozhodnuto o léčbě, musí být pacient pečlivě monitorován s ohledem na výskyt příznaků suicidálního chování (viz bod 5.1). Mimo to chybí údaje o bezpečnosti dlouhodobého podávání u dětí a dospívajících s ohledem na růst, dospívání a kognitivní a behaviorální vývoj (viz bod 4.8).

Krvácení

Při podávání selektivních inhibitorů zpětného vychytávání serotoninu (SSRI) a selektivních inhibitorů zpětného vychytávání serotoninu/noradrenalinu (SNRI) včetně duloxetinu, byly zaznamenány krvácivé projevy, jako je ekchymóza, purpura a gastrointestinální krvácení. Duloxetin může zvýšit riziko poporodního krvácení (viz bod 4.6). Dbát opatrnosti je třeba u pacientů, kteří používají antikoagulační a/nebo léky, o nichž je známo, že ovlivňují funkci trombocytů (např. NSAID nebo kyselinu acetylsalicylovou (ASA)), a také u pacientů náchylných ke krvácení.

Hyponatrémie

Při podávání duloxetinu byla hlášena hyponatrémie, včetně případů s nižší hladinou sodíku než 110 mmol/l. Hyponatrémie může být způsobena syndromem nepřiměřené sekrece antidiuretického hormonu (SIADH). Většina případů hyponatrémie byla hlášena u starších pacientů, obzvláště při současném výskytu porušené rovnováhy tekutin anebo při predispozici k ní. Opatrnosti je zapotřebí u pacientů se zvýšeným rizikem vzniku hyponatrémie, jako jsou starší pacienti, pacienti s cirhózou nebo dehydratovaní pacienti nebo pacienti léčení diuretiky.

Ukončení léčby

Při ukončení léčby jsou příznaky z vysazení časté, zvláště je-li léčba ukončena náhle (viz bod 4.8). V klinických studiích se při náhlém ukončení léčby objevily nežádoucí účinky přibližně u 45 % pacientů léčených duloxetinem a 23 % pacientů užívajících placebo. Riziko příznaků z vysazení, pozorované u SSRI a SNRI, může být závislé na různých faktorech zahrnujících délku léčby, dávku a rychlost redukce dávky. Nejčastěji hlášené účinky jsou vyjmenovány v bodu 4.8. Obecně jsou tyto příznaky mírné až střední intenzity, u některých pacientů však mohou být vážnější. Obvykle se objevují v průběhu prvních několika dnů po ukončení léčby, velmi vzácně ovšem byly tyto účinky popsány i u pacientů, kteří neúmyslně zapoměli užít dávku. Obecně tyto účinky samy mizí v průběhu 2 týdnů, ačkoliv u některých jednotlivců může být jejich trvání prodlouženo (2-3 měsíce nebo více). Při ukončování léčby se proto doporučuje snižovat dávku duloxetinu postupně v průběhu nejméně dvou týdnů podle potřeb pacienta (viz bod 4.2).

Starší pacienti

O použití duloxetinu v dávce 120 mg u starších pacientů s depresivní poruchou a s generalizovanou úzkostnou poruchou jsou k dispozici pouze omezené údaje. Proto je třeba při léčbě starších pacientů maximální denní dávkou dbát zvýšené opatrnosti (viz body 4.2 a 5.2).

Akatizie/psychomotorický neklid

Použití duloxetinu bylo spojeno s vývojem akatizie, charakterizované subjektivně nepříjemným nebo stresujícím neklidem a potřebou se často pohybovat spojenou s neschopností zůstat klidně sedět či stát. Nejpravděpodobnější výskyt těchto účinků je v průběhu prvních několika týdnů léčby. U pacientů s těmito příznaky může být další zvyšování dávky škodlivé.

Léčivé přípravky obsahující duloxetin

Duloxetin se používá pod různými obchodními názvy ve více indikacích (léčba diabetické neuropatické bolesti, depresivní porucha, generalizovaná úzkostná porucha a stresová močová inkontinence). Je nutné se vyvarovat užívání více než jednoho z těchto přípravků současně.

Hepatitida/zvýšení hladiny jaterních enzymů

Při podávání duloxetinu byly hlášeny případy poškození jater, včetně závažného zvýšení hladiny jaterních enzymů (>10násobek horní hranice normy), hepatitidy a žloutenky (viz bod 4.8). Většina z nich se objevila v průběhu prvních měsíců léčby. Charakter poškození jater byl převážně hepatocelulární. Duloxetin by měl být podáván s opatrností u pacientů léčených dalšími léčivými přípravky spojovanými s poškozením jater.

Sexuální dysfunkce

Selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (SSRI)/inhibitory zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu (norepinefrinu) (SNRI) mohou způsobit příznaky sexuální dysfunkce (viz bod 4.8). Byly hlášeny případy dlouhodobé sexuální dysfunkce, kdy příznaky přetrvávaly i po přerušení léčby SSRI/SNRI.

Sacharóza

Enterosolventní tvrdé tobolky přípravku Duloxetine Zentiva obsahují sacharózu. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí fruktózy, malabsorpcí glukózy a galaktózy, nebo sacharázo-izomaltázovou deficiencí nemají tento přípravek užívat.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Inhibitory monoaminoxidázy (IMAO)

Vzhledem k riziku vzniku serotoninového syndromu se duloxetin nesmí užívat v kombinaci s neselektivními ireverzibilními inhibitory monoaminoxidázy (IMAO) nebo po dobu nejméně 14 dní po ukončení léčby IMAO. S ohledem na biologický poločas duloxetinu lze léčbu IMAO zahájit nejdříve 5 dní po vysazení přípravku Duloxetine Zentiva (viz bod 4.3).

Současné podávání přípravku Duloxetine Zentiva se selektivními reverzibilními IMAO, jako je moklobemid, se nedoporučuje (viz bod 4.4). Antibiotikum linezolid je reverzibilní neselektivní IMAO a pacientům léčeným duloxetinem se nemá podávat (viz bod 4.4).

Inhibitory CYP 1A2

Vzhledem k tomu, že CYP1A2 je zapojen do metabolismu duloxetinu, současné podávání duloxetinu se silnými inhibitory CYP1A2 pravděpodobně zvyšuje koncentraci duloxetinu. Fluvoxamin (100 mg jedenkrát denně) – silný inhibitor CYP1A2 – snížil zdánlivou plazmatickou clearance duloxetinu asi o 77 % a hodnotu AUC_{0-t} zvýšil 6násobně. Proto by přípravek Duloxetine Zentiva neměl být podáván v kombinaci se silnými inhibitory CYP1A2, jakým je fluvoxamin (viz bod 4.3).

Léky ovlivňující CNS

Riziko při podávání duloxetinu v kombinaci s ostatními léky působícími na CNS nebylo systematicky hodnoceno s výjimkou případů popsaných v tomto bodě. Opatrnost se doporučuje při podávání duloxetinu v kombinaci s jinými centrálně působícími léky nebo látkami, včetně alkoholu a sedativních přípravků (např. benzodiazepiny, morfinomimetika, antipsychotika, fenobarbital, sedativní antihistaminika).

Serotonergní látky

Ve vzácných případech byl serotoninový syndrom zaznamenán u pacientů, kteří užívali SSRI/SNRI současně se serotonergními látkami. Je třeba dbát opatrnosti, je-li duloxetin podáván současně se serotonergními látkami jako jsou SSRI, SNRI, tricyklickými antidepresivy jako klomipramin nebo amitriptylin, IMAO jako moklobemid nebo linezolid, třezalkou tečkovanou (*Hypericum perforatum*), nebo triptany, buprenorfinem, tramadolem, pethidinem a tryptofanem (viz bod 4.4).

Účinek duloxetinu na jiné léčivé přípravky

Léčiva metabolizovaná prostřednictvím CYP1A2

Současné podávání duloxetinu (60 mg dvakrát denně) neovlivnilo významně farmakokinetiku theofylinu, substrátu CYP1A2.

Léčiva metabolizovaná prostřednictvím CYP2D6

Duloxetin je středně silný inhibitor CYP2D6. Jestliže byl duloxetin podáván v dávce 60 mg dvakrát denně s jednorázovou dávkou desipraminu, který je substrátem CYP2D6, hodnota AUC desipraminu vzrostla trojnásobně. Současné podávání duloxetinu (40 mg dvakrát denně) zvyšuje hodnotu rovnovážné (steady-state) AUC tolterodinu (2 mg dvakrát denně) o 71 %, ale neovlivňuje farmakokinetiku jeho aktivního 5-hydroxylovaného metabolitu; úprava dávky není nutná. Je třeba dbát opatrnosti, je-li duloxetin podáván současně s léčivými látkami, která jsou převážně metabolizována prostřednictvím CYP2D6 (risperidon, tricyklická antidepresiva jako jsou nortriptylin, amitriptylin a imipramin), zejména pokud mají úzký terapeutický index (např. flekainid, propafenon a metoprolol).

Perorální antikoncepční přípravky a ostatní steroidní látky

Výsledky studií *in vitro* ukazují, že duloxetin neindukuje katalytickou aktivitu CYP3A. Specifické studie lékové interakce *in vivo* nebyly provedeny.

Antikoagulancia a inhibitory agregace trombocytů

Vzhledem ke zvýšenému riziku krvácení, které je přisuzováno farmakodynamické interakci, by měl být duloxetin podáván společně s perorálními antikoagulanci nebo inhibitory agregace trombocytů se zvýšenou opatrností. Mimo to při současném podávání duloxetinu pacientům léčeným warfarinem byly hlášeny zvýšené hodnoty INR. Současné podávání duloxetinu společně s warfarinem (za ustálených podmínek) zdravým dobrovolníkům v rámci farmakologické klinické studie však nemělo za následek klinicky významné změny INR oproti počátečním hodnotám nebo změny farmakokinetiky R- nebo S-warfarinu.

Účinky jiných léčivých přípravků na duloxetin

Antacida a antagonisté H2 receptorů

Současné podání duloxetinu s antacidou s obsahem hliníku a hořčíku nebo duloxetinu v kombinaci s famotidinem nemělo žádný výrazný vliv na rychlost či míru absorpce duloxetinu po podání perorální dávky 40 mg.

Induktory CYP1A2

Analýzy populačních farmakokinetických studií prokázaly, že u kuřáků jsou plazmatické koncentrace duloxetinu ve srovnání s nekuřáky téměř o 50 % nižší.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Fertilita

Duloxetin neměl ve studiích na zvířatech žádný účinek na fertilitu samců a účinky u samic byly pozorovatelné až u dávek, které byly pro matku toxické.

Těhotenství

Studie u zvířat prokázaly reprodukční toxicitu při systémových expozičních hladinách (AUC) duloxetinu nižších než maximální klinická expozice (viz bod 5.3).

Dvě velké observační studie (jedna z USA zahrnující 2 500 pacientek vystavených duloxetinu během prvního trimestru a jedna z EU zahrnující 1 500 pacientek vystavených duloxetinu během prvního trimestru) nenaznačují celkové zvýšené riziko závažných vrozených malformací. Analýza specifických malformací, jako jsou srdeční malformace, poskytla neprůkazné výsledky.

Ve studii v EU byla expozice matek duloxetinu v pozdních stádiích těhotenství (kdykoliv od 20. týdne gestačního věku do porodu) spojena se zvýšeným rizikem předčasného porodu (méně než 2násobně, což odpovídá přibližně 6 předčasným porodům navíc na 100 žen léčených duloxetinem v pozdním těhotenství). Většina se vyskytla mezi 35. a 36. týdnem těhotenství. Toto spojení nebylo pozorováno ve studii v USA.

Observační údaje ze studie v USA prokázaly zvýšené riziko (méně než 2násobně) poporodního krvácení po expozici duloxetinu během posledního měsíce před porodem.

Epidemiologické údaje naznačují, že užívání SSRI během těhotenství, zvláště v jeho pozdním stadiu, může zvýšit riziko vzniku perzistující plicní hypertenze u novorozenců (PPHN). Ačkoliv nebyly provedeny studie zkoumající souvislost mezi léčbou SNRI a rizikem vzniku PPHN, nelze vzhledem k podobnému mechanismu účinku (inhibice zpětného vychytávání serotoninu) toto riziko vyloučit.

Podobně jako u ostatních serotonergních léčivých přípravků se symptomy z vysazení mohou vyskytnout u novorozence v případě, že jeho matka před porodem užívala duloxetin. Symptomy z vysazení vyskytující se u duloxetinu mohou zahrnovat hypotonii, třes, neklid, potíže s příjmem potravy, dechovou tíseň a křeče. Většina případů se vyskytla při narození nebo během několika dní po porodu.

Duloxetin by se měl během těhotenství podávat pouze v případě, že možný přínos převyšuje možné riziko pro plod. Pacientky by měly být informovány, aby v případě, že během léčby otěhotní nebo plánují otěhotnět, tuto skutečnost oznámily svému lékaři.

Kojení

Na základě studie 6 pacientek v laktaci, které nekojily své děti, bylo zjištěno, že duloxetin je velmi slabě vylučován do mateřského mléka. Odhadovaná denní dávka pro dítě je v přepočtu na mg/kg je přibližně 0,14% mateřské dávky (viz bod 5.2). Jelikož bezpečnost podávání duloxetinu u kojenců není známa, podávání duloxetinu během kojení se nedoporučuje.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Studie hodnotící účinky na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje nebyly provedeny. Užití duloxetinu může být spojeno se sedací a závratí. Pacienti by měli být poučeni, aby se v případě, pokud se u nich vyskytnou sedace nebo závratě, vyvarovali potenciálně nebezpečných činností, jako je řízení nebo obsluha strojů.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Nejčastěji hlášené nežádoucí účinky u pacientů léčených duloxetinem byly nauzea, bolest hlavy, sucho v ústech, somnolence a závratě. Většina častých nežádoucích účinků však byla charakterizována jako lehké až středně těžké nežádoucí účinky; objevovaly se obvykle na začátku léčby a většinou měly tendenci ustoupit i během pokračující léčby.

Tabulkový přehled nežádoucích účinků

Tabulka 1 znázorňuje nežádoucí účinky získané ze spontánních hlášení a pozorované v placebem kontrolovaných klinických studiích.

Tabulka 1: Nežádoucí účinky

Ohodnocení četnosti výskytu: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\,000$ a $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\,000$ a $< 1/1\,000$) a velmi vzácné ($< 1/10\,000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit). V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácné	Velmi vzácné	Není známo
<i>Infekce a infestace</i>					
		Laryngitida			
<i>Poruchy imunitního systému</i>					
			Anafylaktická reakce Hypersenzitivita		
<i>Endokrinní poruchy</i>					
			Hypotyreóza		
<i>Poruchy metabolismu a výživy</i>					
	Snížená chuť k jídlu	Hyperglykémie (hlášená zvláště u pacientů s diabetem)	Dehydratace Hyponatrémie SIADH ⁶		
<i>Psychiatrické poruchy</i>					
	Nespavost Agitovanost Snížení libida Úzkost Abnormální orgasmus Abnormální sny	Suicidální myšlenky ^{5,7} Poruchy spánku Skřípání zuby Dezorientace Apatie	Suicidální chování ^{5,7} Mánie Halucinace Agresivita a hněv ⁴		

Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácné	Velmi vzácné	Není známo
<i>Poruchy nervového systému</i>					
Bolest hlavy Somnolence	Závratě Letargie Třes Parestézie	Myoklonus Akatie ⁷ Nervozita Poruchy pozornosti Porucha chuti Dyskineze Syndrom neklidných nohou Špatná kvalita spánku	Serotoninový syndrom ⁶ Křeče ¹ Psychomotorický neklid ⁵ Extrapyramidové symptomy ⁶		
<i>Poruchy oka</i>					
	Rozmazané vidění	Mydriáza Zhoršení zraku	Glaukom		
<i>Poruchy ucha a labyrintu</i>					
	Tinitus ¹	Vertigo Bolest ucha			
<i>Srdeční poruchy</i>					
	Palpitace	Tachykardie Supraventrikulární arytmie, převážně fibrilace síní			Stresová kardiomyopatie (takotsubo kardiomyopatie)
<i>Cévní poruchy</i>					
	Zvýšení krevního tlaku ³ Návaly horka	Synkopa ² Hypertenze ^{3,7} Ortostatická hypotenze ² Pocit chladu na periferii	Hypertenzní krize ^{3,6}		
<i>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</i>					
	Zívání	Stažení hrdla Krvácení z nosu	Intersticiální plicní onemocnění ¹⁰ Eozinofilní pneumonie ⁶		
<i>Gastrointestinální poruchy</i>					
Nauzea Sucho v ústech	Zácpa Průjem Bolest břicha Zvracení Dyspepsie Flatulence	Gastrointestinální krvácení ⁷ Gastroenteritida Říhání Gastritida Dysfagie	Stomatitida Krev ve stolici Zápach z úst Mikroskopická kolitida ⁹		
<i>Poruchy jater a žlučových cest</i>					
		Hepatitida ³ Zvýšené hladiny jaterních enzymů (ALT, AST, alkalická fosfatáza) Akutní poškození jater	Jaterní selhání ⁶ Žloutenka ⁶		

Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácné	Velmi vzácné	Není známo
<i>Poruchy kůže a podkožní tkáně</i>					
	Zvýšené pocení Vyrážka	Noční pocení Kopřivka Kontaktní dermatitida Studený pot Fotosenzitivní reakce Zvýšený sklon k tvorbě modřin	Stevensův-Johnsonův syndrom ⁶ Angioneurotický edém ⁶	Kožní vaskulitida	
<i>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně</i>					
	Muskuloskeletální bolest Svalová křeč	Napětí svalů Záškuby svalů	Trismus		
<i>Poruchy ledvin a močových cest</i>					
	Dysurie Časté močení	Retence moči Močení s opožděným startem Nykturie Polyurie Snížení průtoku moči	Abnormální pach moči		
<i>Poruchy reprodukčního systému a prsu</i>					
	Erektilní dysfunkce Poruchy ejakulace Zpožděná ejakulace	Gynekologické krvácení Poruchy menstruace Sexuální dysfunkce Testikulární bolest	Menopauzální symptomy Galaktorea Hyperprolaktinémie Poporodní krvácení ⁶		
<i>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</i>					
	Pády ⁸ Únava	Bolest na hrudi ⁷ Divné pocity Pocit chladu Žízeň Zimnice Malátnost Pocit horka Poruchy stoje			
<i>Vyšetření</i>					
	Pokles tělesné hmotnosti	Vzestup tělesné hmotnosti Zvýšení hladiny kreatinu fosfokinázy v krvi Zvýšení hladiny draslíku v krvi	Zvýšení hladiny cholesterolu v krvi		

¹ Případy křečí a případy ušního šelestu byly hlášeny také po ukončení léčby.

² Případy ortostatické hypotenze a synkopy byly hlášeny hlavně na začátku léčby.

³ Viz bod 4.4.

⁴ Byly hlášeny případy výskytu agresivity a hněvu zejména krátce po zahájení nebo po ukončení této léčby.

⁵ V průběhu léčby duloxetinem nebo krátce po ukončení této léčby byly hlášeny případy výskytu suicidálních myšlenek a suicidálního chování (viz bod 4.4).

⁶ Odhadovaná frekvence výskytu z postmarketingového sledování hlášených nežádoucích účinků, nebylo pozorováno v placebem kontrolovaných klinických hodnoceních.

⁷ Není statisticky významný rozdíl oproti placebu.

⁸ Pády byly častější u starších osob (≥ 65 let).

⁹ Frekvence výskytu odhadovaná na základě údajů ze všech klinických studií.

¹⁰ Odhadovaná četnost je založena na klinických studiích kontrolovaných placebem.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Ukončení podávání duloxetinu (zvláště je-li náhlé) často vede k příznakům z vysazení. Nejčastěji hlášené příznaky jsou závratě, smyslové poruchy (včetně parestézie nebo pocitů podobných elektrickému šoku, zvláště v hlavě), poruchy spánku (včetně nespavosti a intenzivních snů), únava, somnolence, agitovanost nebo úzkost, nauzea anebo zvracení, třes, bolest hlavy, myalgie, podrážděnost, průjem, zvýšené pocení a závratě.

Obecně u SSRI a SNRI platí, že tyto účinky bývají mírné a až středně závažné a samy mizí, nicméně u některých pacientů mohou být závažné nebo déletrvající. Při ukončování léčby duloxetinem se proto doporučuje snižovat dávku postupně (viz bod 4.2 a 4.4).

Ve dvanáctém týdnu akutní fáze tří klinických studií duloxetinu u pacientů s diabetickou neuropatickou bolestí bylo pozorováno malé, ale statisticky významné zvýšení hladiny glukózy v krvi nalačno. Hodnoty HbA_{1c} byly stabilní v obou skupinách pacientů léčených duloxetinem i placebem. V pokračovací fázi těchto studií, trvající až 52 týdnů, došlo ve skupině duloxetinu i skupině běžné péče ke zvýšení hodnot HbA_{1c}, ale průměrné zvýšení ve skupině pacientů léčených duloxetinem bylo o 0,3 % větší. Ve skupině pacientů léčených duloxetinem došlo také k malému zvýšení hladiny glukózy v krvi nalačno a hladiny celkového cholesterolu, zatímco u skupiny s běžnou péčí laboratorní testy vykazaly mírný pokles těchto hodnot.

Interval QT s korekcí na srdeční frekvenci u pacientů léčených duloxetinem se nelišil od intervalu, který byl stanoven u pacientů, kterým bylo podáváno placebo. Žádné klinicky signifikantní rozdíly nebyly pozorovány u intervalů QT, PR, QRS a QTcB mezi skupinami pacientů léčených duloxetinem a placebem.

Pediatrická populace

V klinických studiích bylo duloxetinem léčeno celkem 509 pediatrických pacientů s depresivní poruchou ve věku od 7 do 17 let a 241 pediatrických pacientů s generalizovanou úzkostnou poruchou ve věku od 7 do 17 let. Obecně byl profil nežádoucích účinků duloxetinu u dětí a dospívajících podobný profilu pozorovanému u dospělých.

Celkem u 467 pediatrických pacientů zpočátku randomizovaných na duloxetin v klinických studiích došlo po 10 týdnech ke snížení hmotnosti v průměru o 0,1 kg ve srovnání se zvýšením v průměru o 0,9 kg u 353 pacientů léčených placebem. Následně během čtyř až šestiměsíčního prodloužení studie měli pacienti v průměru tendenci ke znovunabytí původního percentilu hmotnosti očekávaného na základě populačních dat od vrstevníků stejného věku a pohlaví.

Ve studiích trvajících až 9 měsíců bylo u pediatrických pacientů léčených duloxetinem pozorováno průměrné snížení o 1 % v percentilovém růstovém grafu tělesné výšky (snížení o 2 % u dětí (7-11 let) a zvýšení o 0,3 % u dospívajících (12-17 let) (viz bod 4.4).

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).**

4.9 Předávkování

Byly hlášeny případy předávkování samotným duloxetinem nebo v kombinaci s dalšími léčivými přípravky dávkami 5400 mg. Došlo k několika fatálním případům, převážně při kombinovaném předávkování, ale také při předávkování samotným duloxetinem v dávce přibližně 1000 mg. Znamky a příznaky předávkování (při podávání duloxetinu samotného nebo v kombinaci s jinými léčivými přípravky) zahrnovaly somnolenci, kóma, serotoninový syndrom, křeče, zvracení a tachykardii.

Specifické antidotum duloxetinu není známo, ale jestliže dojde k serotoninovému syndromu, měla by být zvážena specifická léčba (podání cyproheptadinu a/nebo kontrola tělesné teploty). Je třeba zajistit průchodnost dýchacích cest. Doporučuje se monitorovat srdeční parametry a životní funkce a učinit odpovídající symptomatická a podpůrná opatření. Krátce po požití nebo u symptomatických pacientů může být indikován výplach žaludku. Aktivní uhlí může být prospěšné pro omezení absorpce. Duloxetin má velký distribuční objem a je velmi málo pravděpodobné, že by forsírovaná diuréza, hemoperfúze a výměnná perfúze mohly být přínosné.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Jiná antidepresiva, ATC kód: N06AX21

Mechanismus účinku

Duloxetin je kombinovaný inhibitor zpětného vychytávání serotoninu (5-HT) a noradrenalinu (NA). Slabě inhibuje zpětné vychytávání dopaminu bez významné afinity k histaminergním, dopaminergním, cholinergním a adrenergním receptorům. V závislosti na dávce zvyšuje duloxetin extracelulární hladiny serotoninu a noradrenalinu v různých oblastech zvířecího mozku.

Farmakodynamické účinky

Duloxetin normalizoval práh bolesti v různých preklinických modelech neuropatické a zánětlivé bolesti a oslaboval bolestivé reakce v modelu perzistující bolesti. Má se za to, že inhibiční účinek duloxetinu na bolest je výsledkem potenciace sestupných bolest inhibujících drah v centrálním nervovém systému.

Klinická účinnost a bezpečnost

Léčba depresivní poruchy

Duloxetin byl studován v klinickém programu, kterého se zúčastnilo 3 158 pacientů (expozice 1 285 pacientoroků) splňujících kritéria DSM-IV pro depresi. Účinnost duloxetinu při doporučené dávce 60 mg jednou denně byla prokázána ve všech třech randomizovaných dvojité zaslepených placebem kontrolovaných akutních studiích s pevně stanovenou dávkou u dospělých ambulantních pacientů s depresivní poruchou. Celkově byla účinnost duloxetinu prokázána při denních dávkách mezi 60 a 120 mg v pěti ze sedmi randomizovaných dvojité zaslepených placebem kontrolovaných akutních studiích s pevně stanovenou dávkou u dospělých ambulantních pacientů s depresivní poruchou.

Duloxetin prokázal statistickou superioritu nad placebem při měření zlepšení celkového skóre 17položkové Hamiltonovy stupnice na posuzování deprese (Hamilton Depression Rating Scale HAM-D) (včetně

emočních a somatických symptomů deprese). Míra odpovědi na léčbu a remise byly také statisticky významně vyšší v případě duloxetinu ve srovnání s placebem. Pouze malá část pacientů zahrnutých do pivotních klinických studií měla těžkou depresi (vstupní skóre HAM-D>25).

Ve studii zaměřené na prevenci relapsu byli pacienti reagující na 12týdenní akutní otevřenou léčbu duloxetinem 60 mg užívaným jednou denně randomizováni buď do skupiny užívající duloxetin 60 mg jednou denně, nebo do skupiny s placebem na dobu dalších 6 měsíců. Duloxetin 60 mg jednou denně prokázal statisticky signifikantní superioritu ve srovnání s placebem ($p=0,004$) v hodnocení hlavního cíle studie – v prevenci relapsu deprese, hodnoceného dobou do relapsu. Incidence relapsu během následujícího 6měsíčního, dvojité zaslepeného období byla 17 % v případě duloxetinu a 29 % v případě placeba.

V průběhu 52týdenní dvojité zaslepené placebem kontrolované léčby měli pacienti s rekurentní depresivní poruchou léčení duloxetinem ve srovnání s pacienty užívajícími placebo významně delší ($p<0,001$) období bez příznaků. Všichni pacienti odpověděli na duloxetin v průběhu předchozí otevřené (open-label) terapie duloxetinem v dávce od 60 do 120 mg/den po dobu 28 až 34 týdnů. V průběhu 52týdenní dvojité zaslepené placebem kontrolované léčby došlo k návratu příznaků deprese u 14,4 % pacientů léčených duloxetinem a u 33,1 % pacientů léčených placebem ($p<0,001$).

Klinická studie, která specificky hodnotila účinek duloxetinu 60 mg podávaného jednou denně u starších pacientů s depresí (≥ 65 let), ukázala statisticky významný rozdíl v redukci skóre škály HAM-D17 u pacientů léčených duloxetinem ve srovnání s placebem. Snášenlivost duloxetinu 60 mg jednou denně byla u starších pacientů obdobná snášenlivosti pozorované u mladších dospělých. Nicméně data týkající se podání maximální dávky 120 mg starším pacientům jsou omezená, a proto je při léčbě této populace nutná zvýšená opatrnost.

Léčba generalizované úzkostné poruchy

Duloxetin prokázal statisticky signifikantní superioritu nad placebem ve všech pěti klinických studiích, které zahrnovaly čtyři randomizované, dvojité zaslepené placebem kontrolované akutní studie a studii prevence relapsu u dospělých pacientů s generalizovanou úzkostnou poruchou.

Duloxetin prokázal statisticky signifikantní superioritu nad placebem měřeno zlepšením celkového skóre na škále HAM-A (Hamilton Anxiety Scale) a zlepšením skóre celkového funkčního narušení škály SDS (Sheehan Disability Scale). Poměry odpovědi na léčbu a remise byly také vyšší u duloxetinu ve srovnání s placebem. Pokud jde o zlepšení celkového skóre na škále HAM-A, duloxetin prokázal srovnatelné výsledky účinnosti s venlafaxinem.

Ve studii prevence relapsu byli pacienti odpovídající na 6měsíční nezaslepenou akutní léčbu duloxetinem randomizováni k následující léčbě buď duloxetinem nebo placebem po dobu dalších 6 měsíců. Duloxetin 60 mg až 120 mg podávaný jednou denně prokázal statisticky signifikantní superioritu nad placebem ($p<0,001$) v prevenci relapsu, měřenou dobou do relapsu. Incidence relapsu v následujícím 6měsíčním dvojité zaslepeném období byla 14 % u duloxetinu a 42 % při placebu.

Účinnost duloxetinu 30-120 mg (flexibilní dávkování) jednou denně u starších pacientů (>65 let) s generalizovanou úzkostnou poruchou byla hodnocena ve studii, která prokázala statisticky signifikantní zlepšení celkového skóre HAM-A pacientů léčených duloxetinem ve srovnání s pacienty léčenými placebem. Účinnost a bezpečnost duloxetinu 30-120 mg jednou denně u starších pacientů s generalizovanou úzkostnou poruchou byla podobná té zaznamenané ve studiích s mladšími dospělými pacienty. Nicméně údaje o starších pacientech užívajících maximální dávku (120 mg denně) jsou omezené a z tohoto důvodu je u starší populace při užívání této dávky doporučována opatrnost.

Léčba diabetické periferní neuropatické bolesti

Účinek duloxetinu v léčbě diabetické neuropatické bolesti byl stanoven ve dvou randomizovaných, dvojité zaslepených klinických placebem kontrolovaných studiích, které trvaly 12 týdnů s fixní dávkou u dospělých (22 až 88 let) s diabetickou neuropatickou bolestí trvající minimálně 6 měsíců. Pacienti splňující diagnostická kritéria depresivní epizody byli ze studie vyloučeni. Primární parametr byla týdenní střední hodnota 24hodinové průměrné bolesti, která byla hodnocena a zapisována pacientem v denním diáři na 11bodové Likertově stupnici.

Ve srovnání s placebem v obou studiích duloxetin 60 mg jednou denně a 60 mg dvakrát denně signifikantně redukoval bolest. U některých pacientů byl účinek patrný v prvním týdnu léčby. Rozdíl ve střední hodnotě v obou aktivních ramenech léčby nebyl signifikantní. Snížení bolesti o aspoň 30 % bylo zaznamenáno u přibližně 65 % pacientů léčených duloxetinem ve srovnání se 40 % pacientů s placebem. Odpovídající počty pro snížení minimálně o 50 % byly 50 %, resp. 26 %. Hodnoty klinické odpovědi (zmírnění bolesti o 50% a více) byly analyzovány s ohledem na to, zda se u pacienta v průběhu léčby vyskytla ospalost. U pacientů, u kterých se ospalost nevyskytla, byla klinická odpověď pozorována u 47 % pacientů léčených duloxetinem a 27 % pacientů, kteří obdrželi placebo. Podíl klinické odpovědi u pacientů s ospalostí byl 60 % pacientů léčených duloxetinem a 30 % u pacientů léčených placebem. U pacientů, u kterých se nedosáhlo snížení bolesti o 30 % v průběhu 60 dnů, bylo nepravděpodobné dosažení této hladiny v průběhu další léčby.

V dlouhodobé nekontrolované otevřené studii bylo snížení bolesti u pacientů, kteří odpověděli na 8týdenní akutní léčbu duloxetinem 60 mg jednou denně, udrženo po následujících 6 měsících, měřeno položkou průměrná 24hodinová bolest na škále Brief Pain Inventory (BPI).

Pediatrická populace

Duloxetin nebyl studován u pacientů mladších než 7 let.

Byly provedeny dvě randomizované dvojité zaslepené paralelní studie s 800 pediatrickými pacienty s depresivní poruchou ve věku od 7 do 17 let (viz bod 4.2). Tyto dvě studie zahrnovaly akutní fázi v délce 10 týdnů s placebem a s aktivní látkou (fluoxetin) následovanou šestiměsíční pokračující léčbou s aktivní kontrolou. Ani u duloxetinu (30-120 mg) a ani u kontrolní větve s aktivní látkou (fluoxetin 20-40 mg) nedošlo od počátku léčby do závěrečného vyhodnocení k statisticky významnému odlišení od placeba ve změně celkového skóre na stupnici Children's Depression Rating Scale-Revised (CDRS-R). Přerušeni léčby pro nežádoucí účinky bylo vyšší u pacientů užívajících duloxetin ve srovnání s těmi užívajícími fluoxetin, většinou z důvodů nauzey. V průběhu 10týdenní akutní léčby bylo hlášeno suicidální chování (duloxetin 0/333 [0 %], fluoxetin 2/225 [0,9 %], placebo 1/220 [0,5 %]). Během celého 36týdenního trvání studie 6 z 333 pacientů randomizovaných na začátku na duloxetin a 3 z 225 pacientů randomizovaných na fluoxetin projevilo suicidální chování (incidence upravená na expozici 0,039 případu na pacienta a rok pro duloxetin a 0,026 pro fluoxetin). Navíc jeden pacient, který byl převeden z placeba na duloxetin, projevil suicidální chování při užívání duloxetinu.

Byla provedena randomizovaná, dvojité zaslepená, placebem kontrolovaná klinická studie u 272 pacientů ve věku 7-17 let s generalizovanou úzkostnou poruchou. Studie zahrnovala 10týdenní akutní placebem kontrolovanou fázi následovanou 18týdenním pokračovacím léčebným obdobím. Ve studii bylo použito flexibilní dávkování tak, aby bylo umožněno pomalé zvyšování dávky z 30 mg jednou denně na vyšší dávky (maximum 120 mg jednou denně). Při léčbě duloxetinem bylo prokázáno statisticky významné zlepšení příznaků generalizované úzkostné poruchy, měřeno pomocí skóre závažnosti pro generalizovanou úzkostnou poruchu škály PARS (průměrný rozdíl mezi duloxetinem a placebem byl 2,7 bodu [95% CI 1,3-4,0], po 10 týdnech léčby. Udržení účinku nebylo hodnoceno. V průběhu akutní 10týdenní fáze nebyly mezi skupinami duloxetinu a placeba pozorovány statisticky významné rozdíly v nutnosti ukončení léčby z důvodu výskytu nežádoucích účinků. U dvou pacientů, kteří byli po akutní fázi převedeni z léčby placebem na duloxetin, došlo při užívání duloxetinu během pokračovací léčby k výskytu suicidálního chování. Závěry vzhledem k celkovému poměru přínosů a rizik pro tuto věkovou skupinu nebyly stanoveny (viz též body 4.2 a 4.8).

Byla provedena jedna studie s pediatrickými pacienty s primárním juvenilním fibromyalgickým syndromem (juvenile primary fibromyalgia syndrome, JPFS), ve které nedošlo k odlišení primární účinnosti skupiny léčené duloxetinem od skupiny s placebem. Tudíž není prokázána účinnost v této populaci pediatrických pacientů. Randomizovaná dvojité zaslepená, placebem kontrolovaná paralelní studie s duloxetinem byla

provedena u 184 dospívajících ve věku od 13 do 18 let (průměrný věk 15,53 roku) s JPFS. Studie zahrnovala 13týdenní dvojité zaslepené období, při kterém byli pacienti randomizováni do skupiny s duloxetinem v dávce 30mg/60 mg denně, nebo do skupiny s placebem. Nebyla prokázána účinnost duloxetinu na snížení bolesti, hodnocená jako primární výsledek měření cílového parametru průměrného skóre bolesti pomocí dotazníků Brief Pain Inventory (BPI): střední změna z výchozí hodnoty průměrného skóre bolesti BPI metodou nejmenších čtverců (LS) po 13 týdnech byla -0,97 ve skupině s placebem, v porovnání s -1,62 ve skupině s duloxetinem v dávce 30mg/60 mg ($p = 0,052$). Bezpečnostní výsledky z této studie jsou konzistentní se známým bezpečnostním profilem duloxetinu.

Evropská agentura pro léčivé přípravky udělila odklad povinnosti předložit výsledky studií s referenčním léčivým přípravkem obsahujícím duloxetin u všech podskupin pediatrické populace v následujících terapiích: léčba depresivní poruchy, léčba generalizované úzkostné poruchy a léčba diabetické periferní neuropatické bolesti. Informace o použití u dětí viz bod 4.2.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Duloxetin se podává jako samostatný enantiomer. Duloxetin je ve velké míře metabolizován oxidačními enzymy (CYP1A2 a polymorfním CYP2D6) s následnou konjugací. Farmakokinetika duloxetinu vykazuje velkou interindividuální variabilitu (obecně 50 – 60 %), částečně kvůli pohlaví, věku, kuřáckým návykům a typu metabolizátora CYP2D6.

Absorpce

Duloxetin se po perorálním podání dobře absorbuje s $C_{\max}$ za 6 hodin po podání dávky. Absolutní perorální biologická dostupnost duloxetinu je v rozmezí od 32 % do 80 % (v průměru 50 %). Jídlo prodlužuje dobu nutnou pro dosažení maximální koncentrace z 6 na 10 hodin a nepatrně snižuje míru absorpce (asi 11 %). Tyto změny nemají žádný klinický význam.

Distribuce

Duloxetin se přibližně z 96 % váže na proteiny lidské plazmy. Duloxetin se váže jak na albumin, tak i na α -1- kyselý glykoprotein. Vazba na proteiny není ovlivněna zhoršenou funkcí ledvin nebo jater.

Biotransformace

Duloxetin je ve velké míře metabolizován a metabolity se vylučují především močí. Oba cytochromy P450 - 2D6 a 1A2 katalyzují tvorbu dvou hlavních metabolitů glukuronidového konjugátu 4-hydroxy duloxetinu a sulfátového konjugátu 5-hydroxy, 6-methoxyduloxetinu. Na základě studií *in vitro* jsou cirkulující metabolity duloxetinu považovány za farmakologicky neaktivní. Farmakokinetika duloxetinu u pacientů, kteří jsou slabými metabolizátory CYP2D6, nebyla speciálně zkoumána. Omezené údaje naznačují, že plazmatické hladiny duloxetinu jsou u těchto pacientů vyšší.

Eliminace

Poločas eliminace duloxetinu je v rozmezí od 8 do 17 hodin (v průměru 12 hodin). Po intravenózním podání je plazmatická clearance duloxetinu v rozmezí od 22 l/hod do 46 l/hod (v průměru 36 l/hod). Po perorálním podání je zdánlivá plazmatická clearance duloxetinu v rozmezí od 33 do 261 l/hod (v průměru 101 l/hod).

Zvláštní skupiny pacientů

Pohlaví

Mezi muži a ženami byly zjištěny farmakokinetické rozdíly (zdánlivá clearance v plazmě je u žen přibližně o 50 % nižší). Z důvodu překrývání rozsahu clearance nejsou farmakokinetické rozdíly mezi pohlavími dostatečným důvodem k tomu, aby bylo ženám doporučeno užívat nižší dávky.

Věk

Mezi mladšími a staršími pacientkami (≥ 65 let) byly identifikovány farmakokinetické rozdíly (AUC se zvyšuje asi o 25 % a poločas je asi o 25 % delší u starších pacientek), i když magnituda těchto změn není dostatečná na to, aby opravňovala úpravu dávkování. Všeobecně se při léčbě starší populace doporučuje zvýšená opatrnost (viz body 4.2 a 4.4).

Porucha funkce ledvin

Pacienti s ledvinovým onemocněním v konečné fázi (ESRD), kteří jsou na dialýze, měli 2krát vyšší hodnoty $C_{\max}$ a AUC duloxetinu ve srovnání se zdravými jedinci. Farmakokinetické údaje o duloxetinu jsou u pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce ledvin omezené.

Porucha funkce jater

Farmakokinetické parametry duloxetinu ovlivnila středně těžká jaterní choroba (třída B Child Pugh klasifikace). Ve srovnání se zdravými jedinci byla zdánlivá plazmatická clearance duloxetinu o 79 % nižší, zdánlivý konečný poločas byl 2,3krát delší a hodnota AUC byla 3,7krát vyšší u pacientů se středně těžkým jaterním onemocněním. Farmakokinetika duloxetinu a jeho metabolitů nebyla u pacientů s lehkou nebo těžkou nedostatečností jater studována.

Kojící matky

Dispozice duloxetinu byla studována u 6 žen v laktaci, v období nejdříve 12 týdnů po porodu. Duloxetin je detekovatelný v mateřském mléce, a ustálené koncentrace v mateřském mléce dosahují přibližně jedné čtvrtiny plazmatických koncentrací. Při dávce 40 mg dvakrát denně je množství duloxetinu v mateřském mléce přibližně 7 $\mu\text{g}/\text{den}$. Laktace neovlivňuje farmakokinetiku duloxetinu.

Pediatrická populace

Farmakokinetika duloxetinu u pediatrických pacientů ve věku od 7 do 17 let s depresivní poruchou po perorálním podání 20 až 120 mg v dávkování jednou denně byla charakterizována pomocí populačních modelových analýz na základě údajů ze 3 studií. Modelové předpovědi ustálených koncentrací duloxetinu v plazmě u pediatrických pacientů byly většinou v rozmezí koncentrací pozorovaných u dospělých pacientů.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Ve standardní sérii testů duloxetin nevykazoval genotoxicitu a u potkanů nebyl kancerogenní. Ve studii kancerogenity u potkanů byly v játrech pozorovány mnohojaderné buňky za nepřítomnosti jiných histopatologických změn. Mechanismus, který to způsobuje, ani klinický význam nejsou známy. Samice myši, které dostávaly duloxetin po dobu 2 let, měly zvýšený výskyt hepatocelulárních adenomů a karcinomů pouze při vyšších dávkách (144 mg/kg/den), tyto nálezy byly ale považovány za sekundární, následkem indukce jaterních mikrozomálních enzymů. Relevance těchto nálezů u myši pro člověka není známa. Samice potkanů, kterým byl podáván duloxetin (45 mg/kg/den) před a během páření a na začátku březosti, měly nižší spotřebu mateřské potravy a nižší tělesnou hmotnost, poruchy estrálního cyklu, snížení indexů živě narozených mláďat a jejich přežití a zpomalení růstu mláďat při hladinách systémové expozice, které dle odhadu dosahovaly většinou maximální klinické expozice (AUC). Ve studii zabývající se embryotoxicitou u králíka byl pozorován vyšší výskyt kardiovaskulárních a skeletálních malformací při hladinách systémové expozice nižších, než maximální klinická expozice (AUC). V další studii, ve které se testovala vyšší dávka jiné soli duloxetinu, žádné malformace pozorovány nebyly. Ve studiích prenatální/postnatální toxicity u potkanů měl duloxetin nežádoucí účinky na chování mláďat při expozici nižší než maximální klinická expozice (AUC).

Studie s nedospělými potkany zjistily přechodný neurobehaviorální účinek a významně sníženou tělesnou hmotnost a spotřebu jídla, indukci jaterních enzymů a hepatocelulární vakuolizaci při dávce 45 mg/kg/den. Celkový toxikologický profil duloxetinu byl u nedospělých potkanů podobný profilu u dospělých potkanů. Dávka, při které nebyl pozorován žádný nežádoucí účinek, byla stanovena na 20mg/kg/den.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Obsah tobolek

sacharosa
kukuřičný škrob
hypromelosa
mastek
acetátosukcinát hypromelosy
triethyl-citrát

Tobolka

Duloxetine Zentiva 30 mg enterosolventní tvrdé tobolek

Víčko tobolek

- indigokarmín (E132)
- oxid titaničitý (E171)
- želatina

Tělo tobolek

- oxid titaničitý (E171)
- želatina

Duloxetine Zentiva 60 mg enterosolventní tvrdé tobolek

Víčko tobolek

- indigokarmín (E132)
- oxid titaničitý (E171)
- želatina

Tělo tobolek

- žlutý oxid železitý (E172)
- oxid titaničitý (E171)
- želatina

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchování

Uchovávejte při teplotě do 30 °C. Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Neprůhledné PVC/PCTFE/Al blistry nebo průhledné PVC/PVDC/Al blistry.

Velikost balení:

Duloxetine Zentiva 30 mg enterosolventní tvrdé tobolek

7, 28, 56, 84 a 98 tobolek

Duloxetine Zentiva 60 mg enterosolventní tvrdé tobolek

14, 28, 56, 84 a 98 tobolek

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Zentiva, k. s.
U Kabelovny 130
102 37 Praha 10
Česká republika

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

Duloxetine Zentiva 30 mg enterosolventní tvrdé tobolky

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 enterosolventní tvrdé tobolky

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. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 20.8.2015
Datum posledního prodloužení registrace: 13.8.2020

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <https://www.ema.europa.eu>.

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce odpovědného/výrobců odpovědných za propouštění šarží

Zentiva S.A.
Bulevardul Pallady Theodor Nr. 50
032266 Bukurešť
Rumunsko

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis.

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

- **Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)**

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

- **Plán řízení rizik (RMP)**

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení význačného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**PAPÍROVÁ KRABÍČKA****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Duloxetine Zentiva 30 mg enterosolventní tvrdé tobolky
duloxetin

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tobolka obsahuje duloxetin-hydrochlorid, což odpovídá 30 mg duloxetinu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje sacharózu.
Další informace naleznete v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Enterosolventní tvrdá tobolka

7 enterosolventních tvrdých tobolek
28 enterosolventních tvrdých tobolek
56 enterosolventních tvrdých tobolek
84 enterosolventních tvrdých tobolek
98 enterosolventních tvrdých tobolek

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte při teplotě do 30 °C. Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHDNÉ**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Zentiva, k. s.
U Kabelovny 130
102 37 Praha 10
Česká republika

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

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. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

duloxetine zentiva 30 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM
--

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

BLISTR

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Duloxetine Zentiva 30 mg enterosolventní tvrdé tobolky
duloxetin

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI
--

Zentiva logo

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**PAPÍROVÁ KRABÍČKA****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Duloxetine Zentiva 60 mg enterosolventní tvrdé tobolky
duloxetin

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tobolka obsahuje duloxetin-hydrochlorid, což odpovídá 60 mg duloxetinu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje sacharózu.
Další informace naleznete v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Enterosolventní tvrdá tobolka

14 enterosolventních tvrdých tobolek
28 enterosolventních tvrdých tobolek
56 enterosolventních tvrdých tobolek
84 enterosolventních tvrdých tobolek
98 enterosolventních tvrdých tobolek

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte při teplotě do 30 °C. Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Zentiva, k. s.
U Kabelovny 130
102 37 Praha 10
Česká republika

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

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. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

duloxetine zentiva 60 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM
--

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

BLISTR

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Duloxetine Zentiva 60 mg enterosolventní tvrdé tobolky
duloxetin

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI
--

Zentiva logo

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro uživatele

Duloxetine Zentiva 30 mg enterosolventní tvrdé tobolky Duloxetine Zentiva 60 mg enterosolventní tvrdé tobolky duloxetin

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Duloxetine Zentiva a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Duloxetine Zentiva užívat
3. Jak se přípravek Duloxetine Zentiva užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Duloxetine Zentiva uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Duloxetine Zentiva a k čemu se používá

Přípravek Duloxetine Zentiva obsahuje léčivou látku duloxetin. Přípravek Duloxetine Zentiva zvyšuje hladiny serotoninu a noradrenalinu v nervovém systému.

Přípravek Duloxetine Zentiva se používá u dospělých osob k léčbě:

- deprese,
- generalizované úzkostné poruchy (chronický pocit úzkosti nebo nervozity),
- diabetické neuropatické bolesti (často popisována jako palčivá, bodavá, píchavá či vystřelující bolest, nebo je podobná bolesti po ráně elektrickým proudem. V postižené oblasti může dojít ke ztrátě citlivosti, nebo bolest mohou způsobit dotyk, teplo, chlad nebo tlak).

U většiny lidí s depresí nebo úzkostnou poruchou začíná přípravek Duloxetine Zentiva účinkovat během 2 týdnů od začátku léčby, může ale trvat 2-4 týdny, než se budete cítit lépe. Nezačnete-li se po této době cítit lépe, informujte o tom svého lékaře. Váš lékař Vám může dále podávat přípravek Duloxetine Zentiva, i když se již cítíte lépe, aby se zabránilo návratu deprese nebo úzkosti.

U lidí s diabetickou neuropatickou bolestí, může trvat několik týdnů, než se budou cítit lépe. Nezačnete-li se po 2 měsících cítit lépe, informujte o tom svého lékaře.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Duloxetine Zentiva užívat

Neužívejte přípravek Duloxetine Zentiva jestliže

- jestliže jste alergický(á) na duloxetin nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6),
- trpíte onemocněním jater,
- trpíte závažným onemocněním ledvin,
- užíváte nebo jste během posledních 14 dní užíval(a) jiné léky známé jako inhibitory monoaminoxidázy (IMAO) (viz bod „Další léčivé přípravky a přípravek Duloxetine Zentiva“),
- užíváte fluvoxamin, který se obvykle používá k léčbě deprese, nebo ciprofloxacín nebo enoxacin, které se používají k léčbě některých infekčních onemocnění,

- užíváte jiný přípravek obsahující duloxetin (viz „Další léčivé přípravky a přípravek Duloxetine Zentiva“).

Informujte svého lékaře, pokud máte vysoký krevní tlak nebo onemocnění srdce. Váš lékař rozhodne, jestli můžete užívat přípravek Duloxetine Zentiva.

Upozornění a opatření

Pokud se Vás týká některý z dále uvedených stavů, nemusí pro Vás být přípravek Duloxetine Zentiva vhodný. Před užitím přípravku Duloxetine Zentiva se poraďte se svým lékařem v případě, že:

- užíváte nyní jiné přípravky k léčbě deprese (viz bod „Další léčivé přípravky a přípravek Duloxetine Zentiva“),
- užíváte přípravky z léčivých rostlin obsahujících třezalku (*Hypericum perforatum*),
- máte onemocnění ledvin,
- měl(a) jste záchvaty (křeče),
- trpěl(a) jste mánií,
- trpíte bipolární poruchou,
- máte potíže se zrakem jako například určitý druh glaukomu (zelený zákal - zvýšený nitrooční tlak),
- měl(a) jste poruchy krvácení (sklon ke snadnému vzniku modřin), zvlášť jste-li těhotná (viz „Těhotenství a kojení“),
- je u Vás riziko snížení hladiny sodíku (například pokud užíváte léky na odvodnění – diuretika, obzvláště jste-li starší pacient(ka)),
- užíváte současně jiné léčivé přípravky, které mohou způsobit poškození jater,
- užíváte opioidní léčivé přípravky, jako jsou přípravky obsahující buprenorfin, tramadol a pethidin. Používání těchto léčivých přípravků společně s přípravkem Duloxetine Zentiva může vést k serotoninovému syndromu, což je potenciálně život ohrožující onemocnění (viz „Další léčivé přípravky a přípravek Duloxetine Zentiva“),
- užíváte jiné přípravky obsahující duloxetin (viz bod „Další léčivé přípravky a přípravek Duloxetine Zentiva“).

Přípravek Duloxetine Zentiva může způsobovat pocit neklidu nebo neschopnost vydržet klidně sedět či stát na místě. Pokud se u Vás tyto stavy projeví, informujte svého lékaře.

Svého lékaře také kontaktujte:

Pokud zaznamenáte známky a příznaky jako neklid, halucinace, ztráta koordinace, zrychlený srdeční tep, zvýšená tělesná teplota, rychlé změny krevního tlaku, zvýšené reflexy, průjem, kóma, pocit na zvracení a zvracení, protože se může jednat o serotoninový syndrom.

Ve své nejzávažnější formě může serotoninový syndrom připomínat neuroleptický maligní syndrom (NMS). Známky a příznaky NMS mohou zahrnovat kombinaci horečky, rychlého srdečního tepu, pocení, těžké svalové ztuhlosti, zmatenosti a zvýšených svalových enzymů (stanovených krevním testem).

Léčivé přípravky jako Duloxetine Zentiva (tzv. SSRI/SNRI) mohou vyvolat příznaky sexuální dysfunkce (viz bod 4). V některých případech tyto příznaky přetrvávaly i po ukončení léčby.

Sebevražedné myšlenky a zhoršení deprese nebo úzkostné poruchy

Jestliže trpíte depresí nebo úzkostnou poruchou, můžete někdy uvažovat o sebepoškození nebo sebevraždě. Tyto myšlenky se mohou objevit častěji v době, kdy poprvé začínáte užívat antidepresiva. Trvá totiž určitou dobu, než tyto přípravky začnou působit, obvykle přibližně za dva týdny, ale někdy i déle.

Tyto myšlenky můžete mít častěji, pokud:

- jste již dříve uvažoval(a) o sebevraždě nebo o sebepoškození,
- jste dosáhl(a) dospělosti v nedávné době. Informace z klinických studií ukazují na zvýšené riziko sebevražedného chování u dospělých mladších 25 let s psychiatrickými onemocněními, kteří byli léčeni antidepresivy.

Pokud se u Vás kdykoliv objeví myšlenky na sebepoškození nebo sebevraždu, vyhledejte ihned svého lékaře nebo nejbližší nemocnici.

Možná bude užitečné, když řeknete blízkému příteli nebo příbuznému, že máte deprese a požádáte ho, aby si přečetl tuto příbalovou informaci. Možná byste je mohl(a) požádat, aby Vám řekli, pokud si budou myslet, že se Vaše deprese nebo úzkost zhoršuje, nebo budou-li znepokojeni změnami ve Vašem chování.

Děti a dospívající mladší 18 let

Přípravek Duloxetine Zentiva není běžně používán u dětí a dospívajících mladších 18 let. Měl(a) byste být také informován(a), že u pacientů mladších 18 let užívajících přípravky z této skupiny je zvýšené riziko nežádoucích účinků, jako jsou sebevražedné pokusy, myšlenky na sebevraždu a nepřátelské chování (převážně agresivita, odpor a zlost). Navzdory tomu se lékař může rozhodnout, jestliže to je v nejlepším zájmu pacienta, předepsat přípravek Duloxetine Zentiva i pacientovi mladšímu 18 let. Pokud lékař předepsal přípravek Duloxetine Zentiva pacientovi mladšímu 18 let a chcete se o tom poradit, navštivte znovu svého lékaře. Jestliže se u pacientů do 18 let, kteří jsou léčeni přípravkem Duloxetine Zentiva, rozvine nebo zhorší některý z výše uvedených příznaků, měli byste o tom informovat lékaře. U této věkové skupiny také ještě nebyl hodnocen vliv dlouhodobého podávání duloxetinu na růst, dospívání a vývoj poznávacích funkcí a chování.

Další léčivé přípravky a přípravek Duloxetine Zentiva

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat, a to i o lécích, které jsou dostupné bez lékařského předpisu.

Hlavní součástí přípravku Duloxetine Zentiva, duloxetin, je obsažen také v jiných přípravcích k léčbě odlišných potíží:

- diabetická neuropatická bolest, deprese, úzkost a močová inkontinence (únik moči).

Měl(a) byste se vyhnout současnému užívání více než jednoho z těchto přípravků. Zkontrolujte se svým lékařem, zda neužíváte další lék obsahující duloxetin.

Váš lékař by měl rozhodnout, můžete-li přípravek Duloxetine Zentiva užívat v kombinaci s jinými léky. **Nezahajujte nebo neukončujte užívání žádných léčivých přípravků včetně léků vydávaných bez lékařského předpisu a bylinných přípravků, dokud se neporadíte s lékařem.**

Informujte také svého lékaře, pokud užíváte některý z následujících přípravků:

- **Inhibitory monoaminoxidázy (IMAO):** Přípravek Duloxetine Zentiva nesmíte užívat, pokud současně užíváte (nebo jste v průběhu posledních 14 dní užíval(a) jiný antidepressivní lék nazývaný inhibitor monoaminoxidázy (IMAO). Příklady IMAO zahrnují moklobemid (antidepressivum) a linezolid (antibiotikum). Užívání IMAO může v kombinaci s užíváním mnoha léků vydávaných na předpis, včetně přípravku Duloxetine Zentiva, vyvolat závažné, až život ohrožující nežádoucí účinky. Pokud jste přestal(a) užívat některý IMAO, musíte počkat alespoň 14 dní, než budete moci začít užívat přípravek Duloxetine Zentiva. Rovněž je třeba vyčkat nejméně 5 dní poté, co jste přestal(a) užívat přípravek Duloxetine Zentiva, než začnete užívat některý IMAO.
- **Přípravky způsobující ospalost:** Patří sem přípravky předepsané Vaším lékařem včetně benzodiazepinů, silných léků proti bolesti, antipsychotik, fenobarbitalu a antihistaminik.
- **Léčivé přípravky zvyšující hladinu serotoninu:** Triptany, tryptofan, SSRI (jako je paroxetin a fluoxetin), SNRI (jako je venlafaxin), tricyklická antidepressiva (jako je klomipramin nebo amitriptylin), třezalka, IMAO (jako je moklobemid a linezolid) a opioidní léčivé přípravky, jako jsou přípravky obsahující buprenorfin, tramadol a pethidin. Tyto léky zvyšují riziko vzniku nežádoucích účinků, jako je serotoninový syndrom (viz bod „Upozornění a opatření“); vyskytnou-li se neobvyklé příznaky během užívání těchto léčiv společně s přípravkem Duloxetine Zentiva, vyhledejte lékaře.
- **Antikoagulační nebo protideštičkové přípravky podávané ústy:** Přípravky „ředící“ krev nebo zabraňující srážení krve. Tyto přípravky mohou zvýšit riziko krvácení.

Přípravek Duloxetine Zentiva s jídlem, pitím a alkoholem

Přípravek Duloxetine Zentiva lze užívat s jídlem nebo bez jídla. Je třeba dbát zvýšené opatrnosti, pijete-li alkohol během léčby přípravkem Duloxetine Zentiva.

Těhotenství a kojení

Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete tento přípravek užívat.

- Informujte svého lékaře, pokud v průběhu léčby přípravkem Duloxetine Zentiva otěhotníte nebo těhotenství plánujete. Přípravek Duloxetine Zentiva byste měla užívat pouze tehdy, až s lékařem proberete možný přínos a všechna potenciální rizika pro nenarozené dítě.
- Ubezpečte se, že Váš lékař a/nebo porodní asistentka vědí, že užíváte přípravek Duloxetine Zentiva. Užívání podobných látek (SSRI) během těhotenství může u dětí zvýšit riziko výskytu závažného stavu, tzv. perzistující plicní hypertenze novorozenců, který se projevuje zrychleným dýcháním a promodráním. Tyto příznaky se obvykle projeví během prvních 24 hodin po porodu. Pokud tyto příznaky spozorujete u svého dítěte, okamžitě kontaktujte porodní asistentku a/nebo lékaře.
- Užíváte-li přípravek Duloxetine Zentiva ke konci svého těhotenství, mohou se u Vašeho dítěte po narození objevit určité příznaky. Ty se obvykle objeví při narození nebo během několika dní po narození. Tyto příznaky mohou zahrnovat ochablé svaly, třesavku, neklid, potíže s krmením, potíže s dýcháním a křeče. Má-li Vaše dítě po narození některý z těchto příznaků nebo máte-li obavy o jeho zdraví, kontaktujte svého lékaře nebo porodní asistentku, kteří Vám budou schopni poradit.
- Užíváte-li přípravek Duloxetine Zentiva na konci těhotenství, je tu zvýšené riziko nadměrného vaginálního krvácení krátce po porodu, zvláště pokud jste v minulosti měla krvácivé příhody. Váš lékař nebo porodní asistentka mají být informováni, že užíváte duloxetin, aby Vám byli schopni poradit.
- Dostupné údaje z užívání duloxetinu během prvních tří měsíců těhotenství neukazují na celkově zvýšené riziko vrozených vad u dětí obecně. Pokud je přípravek duloxetin užíván během druhé poloviny těhotenství, může být zvýšené riziko, že se dítě narodí předčasně (6 dalších předčasně narozených dětí na každých 100 žen, které užívají duloxetin ve druhé polovině těhotenství), většinou mezi 35. a 36. týdnem těhotenství.
- Informujte svého lékaře, pokud kojíte. Užívání přípravku Duloxetine Zentiva v průběhu kojení se nedoporučuje. Poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Přípravek Duloxetine Zentiva Vám může způsobit ospalost nebo závratě. Dokud si neověříte, jak na Vás přípravek Duloxetine Zentiva působí, neřídte dopravní prostředky a neobsluhujte žádné přístroje nebo stroje.

Přípravek Duloxetine Zentiva obsahuje sacharózu

Pokud Vám lékař sdělil, že nesnášíte některé cukry, poraďte se se svým lékařem, než začnete tento léčivý přípravek užívat.

3. Jak se přípravek Duloxetine Zentiva užívá

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře nebo lékárníka. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Přípravek Duloxetine Zentiva je určen k podání ústy. Tobolku polkněte celou a zapijte ji vodou.

Léčba deprese a diabetické neuropatické bolesti:

Obvyklá dávka přípravku Duloxetine Zentiva je 60 mg jednou denně, avšak dávku, která je správná právě pro Vás, Vám předepíše lékař.

Léčba generalizované úzkostné poruchy:

Obvyklá zahajovací dávka přípravku Duloxetine Zentiva je 30 mg jednou denně, po které bude většina pacientů následně užívat dávku 60 mg jednou denně, avšak dávku, která je správná právě pro Vás, Vám

předepíše lékař. Dávka může být podle odpovědi na léčbu přípravkem Duloxetine Zentiva upravena až na 120 mg denně.

Pro pravidelné užívání přípravku Duloxetine Zentiva je jednodušší jej užívat každý den ve stejnou dobu.

Informujte se u svého lékaře na dobu, po kterou budete přípravek Duloxetine Zentiva užívat. Bez konzultace s lékařem léčbu přípravkem Duloxetine Zentiva nepřerušujte ani neměňte dávku. Řádné léčení Vaší poruchy je důležité, abyste se mohl(a) cítit lépe. Pokud není porucha léčena, nemusí odeznít a může se stát závažnější a hůře léčitelnou.

Jestliže jste užil(a) více přípravku Duloxetine Zentiva, než jste měl(a)

V případě, že užijete vyšší než Vám předepsanou dávku, kontaktujte ihned lékaře nebo lékárníka. Příznaky předávkování zahrnují ospalost, kóma, serotoninový syndrom (vzácná reakce, která může vyvolat pocity velkého štěstí, ospalost, nemotornost, neklid, pocit opilosti, horečku, pocení nebo svalovou ztuhlost), záchvat křečí, zvracení a zrychlený tep.

Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek Duloxetine Zentiva

Zapomenete-li užít dávku léku, vezměte si ji ihned, jakmile si vzpomenete. Pokud to ovšem bude v době, kdy máte již užít další dávku, vynechejte zapomenutou a vezměte pouze svou obvyklou jednotlivou dávku. Nezdvoujnásobujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou dávku. Neužívejte větší dávku přípravku Duloxetine Zentiva za jeden den, než jaká Vám je předepsána.

Jestliže jste přestal(a) užívat přípravek Duloxetine Zentiva

Nepřerušujte užívání tobolek bez konzultace s lékařem ani v případě, že se již cítíte lépe. Jestliže se lékař domnívá, že přípravek Duloxetine Zentiva již déle nepotřebujete, nejméně 2 týdny před úplným vysazením léčby Vám dávku začne snižovat.

Někteří pacienti užívající přípravek Duloxetine Zentiva měli při náhlém vysazení léku příznaky, jako jsou:

- závratě, pocity brnění a mravenčení nebo pocity podobné elektrickému šoku (zvláště v hlavě), poruchy spánku (živé sny, noční můry, neschopnost spát), únava, ospalost, pocit neklidu nebo vzrušení, pocit úzkosti, nevolnost (pocit na zvracení) nebo zvracení, třes, bolest hlavy, bolest svalů, pocit podráždění, průjem, nadměrné pocení nebo závratě.

Tyto příznaky nejsou obvykle příliš závažné a ustupují během několika dní, ale pokud se u Vás objeví příznaky, které Vás obtěžují, poraďte se s lékařem.

Máte-li jakékoli další otázky, týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého. Tyto účinky jsou obvykle mírné až středně těžké a často po několika týdnech ustupují.

Velmi časté nežádoucí účinky (mohou se projevit u více než 1 z 10 osob):

- bolest hlavy, ospalost,
- nevolnost (pocit na zvracení), sucho v ústech.

Časté nežádoucí účinky (mohou se projevit až u 1 z 10 osob):

- ztráta chuti k jídlu,
- potíže se spánkem, pocit neklidu, menší sexuální touha, úzkost, potíže s orgasmem nebo neschopnost jej dosáhnout, neobvyklé sny,
- závratě, pocit netečnosti, třes, pocit necitlivosti, včetně necitlivosti, brnění nebo mravenčení na kůži,
- rozmazané vidění,
- šelest v uchu (vnímání zvuku v uchu bez vnějšího podnětu),
- pocit bušení srdce,

- zvýšený krevní tlak, návaly horka,
- častější zívání,
- zácpa, průjem, bolest žaludku, zvracení, pálení žáhy nebo špatné trávení, plynatost,
- zvýšené pocení, vyrážka (svědivá),
- bolest svalů, svalová křeč,
- bolesti při močení, časté močení,
- problémy s dosažením erekce, změny ejakulace,
- pády (obzvlášť u starších osob), únava,
- úbytek tělesné hmotnosti.

U dětí a dospívajících mladších 18 let s depresí léčených tímto přípravkem došlo na začátku jeho prvního užívání k určitému snížení tělesné hmotnosti. K návratu tělesné hmotnosti na úroveň odpovídající dětem a dospívajícím stejného věku a pohlaví došlo po 6 měsících léčby.

Méně časté nežádoucí účinky (mohou se projevit až u 1 ze 100 osob):

- zánět v krku působící chraptivý hlas,
- sebevražedné myšlenky, problémy se spánkem, skřípaní zubů nebo svírání zubů, pocit dezorientace, nedostatek motivace,
- náhlé mimovolné tiky nebo záškuby svalů, pocit neklidu nebo neschopnosti sedět nebo stát klidně na jednom místě, pocit nervozity, potíže se soustředit, změna chuti, potíže kontrolovat pohyby např. nedostatek koordinace nebo mimovolní pohyby svalů, syndrom neklidných nohou, špatná kvalita spánku,
- rozšířené oční zorničky, problémy se zrakem,
- pocit závratí nebo točení hlavy (vertigo), bolest ucha,
- rychlý a/nebo nepravidelný tep,
- mdloby, závratě, pocit točení hlavy nebo mdloby při rychlém postavení se, pocit studených prstů na rukou nebo nohou,
- stažení hrdla, krvácení z nosu,
- zvracení krve nebo tmavá dehtovitá stolice, zánět žaludku a střeva, říhání, obtížné polykání,
- zánět jater, který může způsobit bolest břicha a žluté zbarvení kůže, nebo očního bělma,
- noční pocení, kopřivka, studený pot, citlivost na světlo, zvýšený sklon k tvorbě modřin,
- napětí svalů, záškuby svalů,
- potíže s močením nebo nemožnost močit, obtížné zahájení močení, potřeba močit v noci, potřeba močit větší množství moči než obvykle, snížení toku moči,
- abnormální vaginální krvácení, abnormální menstruace včetně silné, bolestivé, nepravidelné nebo prodloužené menstruace, nezvykle slabá nebo vynechaná menstruace, bolest ve varlatech nebo šourku,
- bolest na hrudi, pocit chladu, žížeň, svalový třes, pocit horka, nezvyklý způsob chůze,
- zvýšení tělesné hmotnosti,
- přípravek Duloxetine Zentiva může způsobit účinky, kterých si nemusíte všimnout, jako je zvýšení hodnot jaterních enzymů, hladiny draslíku v krvi, hodnot enzymu nazývaného kreatininfosfokináza, cukru nebo cholesterolu.

Vzácné nežádoucí účinky (mohou se projevit až u 1 z 1 000 osob):

- závažné alergické reakce způsobující potíže s dýcháním, nebo závratě s otokem jazyka nebo rtů, alergické reakce,
- snížení aktivity štítné žlázy, které může způsobit únavu, nebo zvýšení tělesné hmotnosti,
- dehydratace (ztráta a nedostatek vody v organismu), snížená hladina sodíku v krvi (převážně u starších pacientů; příznaky mohou zahrnovat závrať, slabost, zmatenost, ospalost nebo velkou únavu nebo pocit nevolnosti nebo zvracení, závažnějšími příznaky jsou mdloba, záchvaty křečí nebo pády), syndrom nedostatečné sekrece antidiuretického hormonu (SIADH),
- sebevražedné chování, mánie (nadměrná aktivita, překotné myšlení a snížená potřeba spánku), halucinace, agresivita nebo hněv,
- „serotoninový syndrom“ (vzácná reakce, která může vyvolat pocity velkého štěstí, ospalost, nemotornost, neklid, pocit opilosti, horečku, pocení nebo svalovou ztuhlost), záchvaty křečí,
- zvýšený nitrooční tlak (glaukom),

- kašel, sípání a dušnost, které může doprovázet vysoká teplota,
- zánět v ústech, jasně červená krev ve stolici, zápach z úst, zánět tlustého střeva (vedoucí k průjmům),
- selhávání jater, žluté zbarvení kůže nebo očního bělma (žloutenka),
- „Stevensův-Johnsonův syndrom“ (závažné onemocnění s tvorbou puchýřů na kůži, ústech, očích a genitáliích), závažná alergická reakce způsobující otok tváře nebo hrdla (angioedém),
- křeč žvýkacích svalů,
- nezvyklý pach moči,
- příznaky menopauzy (přechodu), abnormální tvorba mateřského mléka u mužů a žen
- nadměrné vaginální krvácení krátce po porodu (poporodní krvácení).

Velmi vzácné nežádoucí účinky (mohou se projevit až u 1 z 10 000 osob):

- zánět krevních cév v kůži (kožní vaskulitida).

Četnost není známa (z dostupných údajů nelze určit)

- známky a příznaky onemocnění zvaného „stresová kardiomyopatie“, které může zahrnovat bolest na hrudi, dušnost, závratě, mdloby a nepravidelný srdeční tep.

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci.

[Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V.](#) Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Duloxetine Zentiva uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce/ blistru za zkratkou „EXP“. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Uchovávejte při teplotě do 30 °C. Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Duloxetine Zentiva obsahuje

Léčivou látkou je duloxetin. Jedna tobolka obsahuje duloxetin-hydrochlorid, což odpovídá 30 mg nebo 60 mg duloxetinu.

Pomocnými látkami jsou:

Obsah tobolek: sacharosa, kukuřičný škrob, hypromelosa, mastek, acetátosukcinát hypromelosy, triethylcitrát.

Obal tobolek:

Duloxetine Zentiva 30 mg:

Víčko tobolek: indigokarmín (E132), oxid titaničitý (E171), želatina.

Tělo tobolek: oxid titaničitý (E171), želatina.

Duloxetine Zentiva 60 mg:

Víčko tobolek: indigokarmín (E132), oxid titaničitý (E171), želatina.

Tělo tobolek: žlutý oxid železitý (E172), oxid titaničitý (E171), želatina.

Jak přípravek Duloxetine Zentiva vypadá a co obsahuje toto balení

Duloxetine Zentiva je enterosolventní tvrdá tobolka. Tobolka Duloxetine Zentiva obsahuje pelety (granulky) duloxetin-hydrochloridu s potahem na ochranu proti žaludeční kyselině.

Přípravek Duloxetine Zentiva je dostupný ve dvou silách: 30 mg a 60 mg.

30mg tobolky jsou tvrdé neprůhledné želatinové tobolky o délce cca 15,9 mm s bílým neprůhledným tělem a světle modrým neprůhledným víčkem, obsahující téměř bílé až světle žlutohnědé kulaté pelety.

60mg tobolky jsou tvrdé neprůhledné želatinové tobolky o délce cca 19,4 mm s neprůhledným tělem v barvě slonové kosti a světle modrým neprůhledným víčkem, obsahující téměř bílé až světle žlutohnědé kulaté pelety.

Přípravek Duloxetine Zentiva 30 mg je dodáván v baleních po 7, 28, 56, 84 a 98 tobolkách.

Přípravek Duloxetine Zentiva 60 mg je dodáván v baleních po 14, 28, 56, 84 a 98 tobolkách.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci

Zentiva, k. s.
U Kabelovny 130
102 37 Praha 10
Česká republika

Výrobce

Zentiva S.A.
Bulevardul Pallady Theodor Nr. 50
032266 Bukurešť
Rumunsko

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

België/Belgique/Belgien

Zentiva, k.s.
Tél/Tel: +32 (78) 700 112
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

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 2034 1796
PV-Malta@zentiva.com

Nederland

Zentiva, k.s.
Tel: +31 202 253 638
PV-Netherlands@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 Spain S.L.U.
Tel: +34 671 365 828
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 5025
PV-Iceland@zentiva.com

Italia

Zentiva Italia S.r.l.
Tel: +39 800081631
PV-Italy@zentiva.com

Κύπρος

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

Latvija

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

Norge

Zentiva Denmark ApS
Tlf: +45 787 68 400
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

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

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <https://www.ema.europa.eu>.