

**ILISA**  
**RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE**

## **1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Duloxetine Zentiva 30 mg gastroresistentsed kõvakapslid  
Duloxetine Zentiva 60 mg gastroresistentsed kõvakapslid

## **2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS**

### Duloxetine Zentiva 30 mg gastroresistentsed kõvakapslid

Iga kapsel sisaldab duloksetiinvesinikkloriidi, mis vastab 30 mg duloksetiinile.

#### Teadaolevat toimet omav abiaine:

Iga kapsel sisaldab 42,26...46,57 mg sahharoosi.

### Duloxetine Zentiva 60 mg gastroresistentsed kõvakapslid

Iga kapsel sisaldab duloksetiinvesinikkloriidi, mis vastab 60 mg duloksetiinile.

#### Teadaolevat toimet omav abiaine:

Iga kapsel sisaldab 84,51...93,14 mg sahharoosi.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

## **3. RAVIMVORM**

Gastroresistentne kõvakapsel.

### Duloxetine Zentiva 30 mg gastroresistentsed kõvakapslid

Läbipaistmatu želatiinist kõvakapsel pikkusega ligikaudu 15,9 mm, valge läbipaistmatu keha ja helesinise läbipaistmatu kaanega, sisaldab valkjaid kuni helepruunikas-kollaseid pelleteid.

### Duloxetine Zentiva 60 mg gastroresistentsed kõvakapslid

Läbipaistmatu želatiinist kõvakapsel pikkusega ligikaudu 19,4 mm, elevandiluuvärvi läbipaistmatu keha ja helesinise läbipaistmatu kaanega, sisaldab valkjaid kuni helepruunikas-kollaseid pelleteid.

## **4. KLIINILISED ANDMED**

### **4.1 Näidustused**

Depressiooni ravi.  
Diabeetilise perifeerse neuropaatilise valu ravi.  
Generaliseerunud ärevushäire ravi.

Duloxetine Zentiva on näidustatud täiskasvanutele.  
Lisainformatsiooni saamiseks vt lõik 5.1.

## 4.2 Annustamine ja manustamisviis

### Annustamine

#### *Depressioon*

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

Tavaliselt tekib ravivastus 2...4 ravinädala järel.

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

#### *Generaliseerunud ärevushäire*

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

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

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

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

#### *Diabeetiline perifeerne neuropaatiline valu*

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

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

Terapeutilist kasu peaks regulaarselt hindama (vähemalt iga kolme kuu tagant; vt lõik 5.1).

### Eripopulatsioonid

#### *Eakad*

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

#### *Maksakahjustus*

Duloxetine Zentivat ei tohi kasutada patsientidel, kes põevad maksakahjustust põhjustavat maksahaigust (vt lõigud 4.3 ja 5.2).

### *Neerukahjustus*

Kerge või mõõduka neerufunktsiooni häire korral (kreatiniini kliirens 30...80 ml/min) ei ole vaja annust kohandada. Raske neerukahjustusega patsientidel (kreatiniini kliirens < 30 ml/min) Duloxetine Zentivat kasutada ei tohi; vt lõik 4.3.

### *Lapsed*

Ohutus- ja efektiivsuskaalutlustel ei tohi duloksetiini kasutada depressiooni raviks lastel ja alla 18-aastastel noorukitel (vt lõigud 4.4, 4.8 ja 5.1).

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

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

### *Ravi lõpetamine*

Ravi järsku lõpetamist peab vältima. Duloxetine Zentiva-ravi lõpetamisel tuleb annust järk-järgult vähendada ühe- kuni kahe nädalase perioodi jooksul, et vähendada ärajätunähtude riski (vt lõigud 4.4 ja 4.8). Kui annuse vähendamise ajal või pärast ravi lõppu ilmnevad talumatud sümptomid, siis võib kaaluda eelnevalt määratud annuse võtmise jätkamist. Hiljem võib arst jätkata annuse vähendamist, kuid see peab toimuma aeglasemas tempos.

### Manustamisviis

Suukaudne.

## **4.3 Vastunäidustused**

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes suhtes.

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

Maksakahjustust põhjustav maksahaigus (vt lõik 5.2).

Duloxetine Zentivat ei tohi kasutada kombinatsioonis fluvoksamiini, tsiprofloksatsiini ega enoksatsiiniga (s.t tugevate CYP1A2 inhibiitoritega), sest see kombinatsioon suurendab duloksetiini kontsentratsiooni plasmas (vt lõik 4.5).

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

Duloxetine Zentiva-ravi alustamine on vastunäidustatud ohjamata hüpertensiooniga patsientidele, sest see võib esile kutsuda potentsiaalse ohu hüpertensiivse kriisi tekkeks (vt lõigud 4.4 ja 4.8).

## **4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel**

### Mania ja krambid

Duloxetine Zentivat tuleb kasutada ettevaatusega patsientidel, kellel on anamneesis mania või bipolaarse meeleoluhäire diagnoos ja/või krambid.

### Müdüriaas

Seoses duloksetiiniga on täheldatud müdüriaasi, mistõttu tuleb olla ettevaatlik Duloxetine Zentiva määramisel kõrgeenenud silmasisese rõhu või ägeda kinnisenurga glaukoomi ohuga patsientidele.

## Vererõhk ja südame löögisagedus

Mõnede patsientide puhul on vererõhu tõusu ja kliiniliselt olulist hüpertensiooni seostatud duloksetiiniga. Selle põhjuseks võib olla duloksetiini noradrenergiline toime. Duloksetiini puhul on teatatud hüpertensiivse kriisi juhtudest, eriti eelneva hüpertensiooniga patsientidel. Seetõttu soovitatakse teadaoleva hüpertensiooniga ja/või südamehaigusega patsientidel jälgida vererõhku, eriti esimese ravikuu jooksul. Duloksetiini tuleb ettevaatusega kasutada patsientidel, kelle seisund võib halveneda südame löögisageduse kiirenemise või vererõhu tõusu korral. Ettevaatlik peab olema ka juhul, kui duloksetiini kasutatakse koos ravimitega, mis võivad mõjutada selle metabolismi (vt lõik 4.5). Patsientidel, kellel esineb püsiv vererõhu tõus duloksetiini kasutamise ajal, tuleks kaaluda annuse vähendamist või ravi järk-järgulist lõpetamist (vt lõik 4.8). Ohjamata hüpertensiooniga patsientidel ei tohi duloksetiinravi alustada (vt lõik 4.3).

## Neerukahjustus

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

## Serotoniinisündroom

Sarnaselt teiste serotoninergiliste ainetega võib ka duloksetiinravi ajal tekkida potentsiaalselt eluohtlik seisund – serotoniinisündroom – eriti kaasuva ravi korral teiste serotoninergiliste ainetega (sh SSRI-d, SNRI-d, tritsüklilised antidepressandid või triptaanid), serotoniini metabolismi mõjutavate ainetega, nt MAOI-d, antipsühhootikumide või teiste dopamiinantagonistidega või koos opioididega nagu buprenorfiin (koos naloksooniga või ilma), tramadool ja petidiin, mis võivad mõjutada serotoninergilist mediaatorsüsteemi (vt lõigud 4.3 ja 4.5).

Serotoniinisündroomi sümptomid võivad olla vaimse seisundi muutused (nt agiteeritus, hallutsinatsioonid, kooma), autonoomne ebastabiilsus (nt tahhükardia, labiilne vererõhk, hüpertermia), neuromuskulaarsed kõrvalekalded (nt hüperrefleksia, koordinatsioonihäired) ja/või seedetraktinähud (nt iiveldus, oksendamine, diarröa).

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

Serotoniinisündroomi kahtluse korral tuleb olenevalt sümptomite raskusest kaalutleda annuse vähendamist või ravi lõpetamist.

## Liht-naistepuna ürt

Duloxetine Zentiva ja liht-naistepuna (*Hypericum perforatum*) sisaldavate taimsete preparaatide samaaegsel kasutamisel võib kõrvaltoimeid esineda sagedamini.

## Suitsiid

### *Depressioon ja generaliseerunud ärevushäire*

Depressioon on seotud suitsidaalsete mõtete, enesekahjustamise ja suitsiidi (suitsidaalse käitumise) suurenenud riskiga. See risk püsib kuni olulise remissiooni tekkeni. Esimestel ravinädalatel või hiljemgi ei pruugi paranemist ilmned, mistõttu tuleb patsienti hoolikalt jälgida kuni sellise paranemise tekkeni. Üldine kliiniline kogemus näitab, et varases paranemisstaadiumis võib suitsiidirisk suurened.

Ka teiste psühhiaatriliste seisundite puhul, mille raviks duloksetiini kasutatakse, võib kaasned suitsidaalsete episoodide riski suurenemine. Lisaks võivad need seisundid kaasned raske

depressiooniga. Seega tuleb muude psühhiaatriliste seisunditega patsientide ravi puhul järgida samasuguseid ettevaatusabinõusid nagu depressiooniga patsiente ravides.

Patsiendid, kelle anamneesis on suitsidaalseid juhtumeid või kes avaldavad enne ravi algust märkimisväärselt suitsiidimõtteid, on suitsiidimõtete või suitsidaalse käitumise risk teadaolevalt suurem, mistõttu neid tuleb ravi ajal hoolikalt jälgida. Psühhiaatriliste häirete raviks kasutatud depressioonivastaste ravimpreparaatide platseeboga kontrollitud kliiniliste uuringute metaanalüüs tõestas, et alla 25-aastastel patsientidel oli suitsidaalse käitumise risk antidepressantidega suurem kui platseeboga.

Ravi ajal duloksetiiniga või vahetult pärast ravi lõppu on teatatud suitsidaalse mõtlemise ja käitumise juhtudest (vt lõik 4.8).

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

#### *Diabeetiline perifeerne neuropaatiline valu*

Nagu ka teiste samalaadse farmakoloogilise toimega ravimite (antidepressantide) puhul, on üksikjuhtudel duloksetiini ravi ajal või vahetult pärast ravi lõppu täheldatud suitsiidimõtteid ja suitsidaalset käitumist. Depressiooni korral esineva suitsidaalsuse riskifaktorite kohta vt eespoolt. Patsientidele tuleb öelda, et nad teavitaksid koheselt arsti oma murettekitavatest mõtetest või tunnetest.

#### Kasutamine lastel ja alla 18-aastastel noorukitel

Duloksetiini ei tohi raviks kasutada lastel ja alla 18 aasta vanustel noorukitel. Kliinilistes uuringutes täheldati antidepressantidega ravitud laste ja noorukite seas rohkem suitsidaalset käitumist (enesetapukatsed ja suitsidaalsed mõtted) ja vaenulikkust (domineerivalt agressiivsus, vastanduv käitumine ja viha) kui platseeborühmas. Kui kliinilise vajaduse järgi tehakse siiski otsus ravida, peab patsienti suitsidaalsete sümptomite suhtes hoolikalt jälgima (vt lõik 5.1). Lisaks puuduvad pikaajalised ohutusandmed selle kohta, mis puudutab laste ja noorukite kasvu, sugulist küpsemist ning kognitiivset ja käitumuslikku arengut (vt lõik 4.8).

#### Veritsus

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

#### Hüponatreemia

Duloksetiini manustamisel on teatatud hüponatreemia tekkimisest, sh juhud, kus seerumi naatriumisisaldus on langenud alla 110 mmol/l. Hüponatreemia võib olla põhjustatud antidiureetilise hormooni liignõrhistuse sündroomist (SIADH). Enamik juhtumitest on esinenud eakatel patsientidel, eriti kui hiljutises anamneesis on olnud või kaasuvad predisoneerivad faktorid vedelikutasakaalu häireteks. Eriti ettevaatlik peab olema suurenenud hüponatreemiariskiga patsientide puhul, nagu näiteks vanurite, tsirroosiga või dehüdreeritud patsientide või diureetikumidega ravitavate patsientide puhul.

#### Ravi lõpetamine

Sageli võib pärast ravi lõpetamist esineda ärajätunähtusid, eriti ravi järsul lõpetamisel (vt lõik 4.8). Ravi järsul lõpetamisel täheldati kliinilistes uuringutes kõrvaltoimeid umbes 45%-l duloksetiiniga

ravitud ja 23%-l platseebot saanud patsientidest. SSRI-de ja SNRI-dega ilmnenud ärajätunähtude esinemise risk võib sõltuda mitmest faktorist, sealhulgas ravi kestusest ja annuse suuruselt ning annuse vähendamise tempost. Kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimed on toodud lõigus 4.8. Üldiselt on need kõrvaltoimed kerged kuni mõõdukad, kuid võivad mõnedel patsientidel kujuneda raskeks. Need kõrvaltoimed ilmnevad tavaliselt mõne päeva jooksul pärast ravi lõpetamist, kuid väga harva on teatatud sellistest sümptomitest, kui patsient on annuse juhuslikult vahele jätnud. Üldiselt on need sümptomid ise mööduvad ning tavaliselt taanduvad kahe nädala jooksul, kuigi mõnedel inimestel võivad kesta kauem (2...3 kuud või rohkem). Seetõttu soovitatakse ravi lõpetamisel duloksetiini annust järk-järgult vähendada mitte vähem kui kahe nädala jooksul, vastavalt patsiendi vajadustele (vt lõik 4.2).

### Eakad

Andmed duloksetiini ööpäevase 120 mg annuse kasutamise kohta depressiooniga ja generaliseerunud ärevushäirega eakatel patsientidel on piiratud. Seetõttu peab eakate ravimine maksimaalse annusega toimuma ettevaatusega (vt lõigud 4.2 ja 5.2).

### Akatiisia/psühhomotoorne rahutus

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

### Ravimid, mis sisaldavad duloksetiini

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

### Hepatiit / suurenenud maksaensüümide aktiivsus

Duloksetiinravi ajal on täheldatud maksakahjustuse juhte, sealhulgas tõsist maksaensüümide aktiivsuse suurenemist (> 10 korda üle normivahemiku ülempiiri), hepatiiti ja ikterust (vt lõik 4.8). Enamik neist ilmnes esimeste ravikuude jooksul. Maksakahjustuse vorm oli domineerivalt hepatotsellulaarne. Duloksetiini tuleb ettevaatusega kasutada patsientidel, keda ravitakse teiste maksakahjustusega seotud ravimitega.

### Seksuaalfunktsiooni häired

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

### Sahharoos

Duloxetine Zentiva gastroresistentsed kõvakapslid sisaldavad sahharoosi. Päriliku fruktoositalumatuse, glükoos-galaktoos malabsorptsiooni või sukraas-isomaltas puudulikkusega patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada.

## **4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed**

### Monoamiini oksüdaasi inhibiitorid (MAOI-d)

Serotoniinisündroomi ohu tõttu ei tohi duloksetiini kasutada kombinatsioonis mitteselektiivsete pöördumatu toimega monoamiini oksüdaasi inhibiitoritega (MAOI-dega) ning vähemalt 14 päeva

pärast ravi lõppu MAOI-dega. Vastavalt duloksetiini poolväärtusajale ei tohi ravi MAOI-dega alustada varem kui vähemalt 5 päeva pärast Duloxetine Zentiva-ravi lõpetamist (vt lõik 4.3).

Duloxetine Zentivat ei soovitata kasutada koos selektiivsete pöörduva toimega MAOI-dega, nt moklobemiidiga (vt lõik 4.4). Antibiootikum linesoliid on pöörduva toimega mitte-selektiivne MAOI ning seda ei tohi kasutada patsientidel, keda ravitakse duloksetiiniga (vt lõik 4.4).

#### CYP1A2 inhibiitorid

Kuna CYP1A2 osaleb duloksetiini metabolismis, siis duloksetiini kasutamine kombinatsioonis tugevate CYP1A2 inhibiitoritega põhjustab tõenäoliselt duloksetiini plasmakontsentratsiooni suurenemist. Tugev CYP1A2 inhibiitor – fluvoksamiin (100 mg üks kord ööpäevas) – vähendas duloksetiini plasmakliirensit ligikaudu 77% võrra ja suurendas AUC<sub>0-t</sub> 6 korda. Seetõttu ei tohi Duloxetine Zentivat manustada koos tugevate CYP1A2 inhibiitoritega, nagu fluvoksamiin (vt lõik 4.3).

#### KNS-i ravimid

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

#### Serotoninergilised ained

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

#### Duloksetiini mõju teistele ravimitele

##### *CYP1A2 abil metaboliseeruvad ravimid*

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

##### *CYP2D6 abil metaboliseeruvad ravimid*

Duloksetiin on mõõdukas CYP2D6 inhibiitor. Kui duloksetiini manustati kaks korda päevas 60 mg koos CYP2D6 substraadi desipramiini ühekordse annusega, siis desipramiini kontsentratsioonikõvera alune pindala (AUC) suurenes kolmekordselt. Duloksetiini manustamine (40 mg kaks korda ööpäevas) samaaegselt tolterodiiniga (2 mg kaks korda ööpäevas) suurendab tolterodiini tasakaalukontsentratsiooni AUC-d 71% võrra, kuid ei mõjuta tema aktiivse 5-hüdroksüül-metaboliidi farmakokineetikat, mistõttu annuse kohandamine ei ole vajalik. Kõrgendatud tähelepanu on eriti vajalik siis, kui duloksetiini kasutatakse samaaegselt kitsa terapeutilise indeksiga (nagu flekainiid, propafenoon ja metoprolol) ja peamiselt CYP2D6 abil metaboliseeruvate ravimitega (risperidoon, tritsüklilised antidepressandid [TTA-d], nagu nortriptüliin, amitriptüliin ja imipramiin).

##### *Suukaudsed kontratseptiivid ja muud steroidid*

*In vitro* uuringud on näidanud, et duloksetiin ei indutseeri CYP3A katalüütilist aktiivsust. Spetsiifilisi *in vivo* ravimite koostoimete uuringuid ei ole läbi viidud.

##### *Antikoagulandid ja antitrombootilised ained*

Farmakodünaamilisel koostoimel põhineva võimaliku verejooksuohu tõttu tuleb olla ettevaatlik duloksetiini kombineerimisel suukaudsete antikoagulantide või antitrombootiliste ainetega. Peale selle



on duloksetiini koosmanustamisel varfariiniga ravitud patsientidel teatatud INR-i suurenemisest. Igatahes ei tekitanud duloksetiini ja varfariini koosmanustamine tasakaalukontsentratsiooni tingimustes (ühe osana farmakoloogilisest uuringust, mis viidi läbi tervete vabatahtlikega), algväärtusega võrreldes INR-i kliiniliselt olulist muutust, ega ka muutusi R- või S-varfariini farmakokineetikas.

#### Teiste ravimite mõju duloksetiinile

##### *Antatsiidid ja H<sub>2</sub>-antagonistid*

Pärast duloksetiini 40 mg suukaudse annuse manustamist koos alumiiniumit ja magneesiumit sisaldavate antatsiidide või famotidiiniga ei ole täheldatud olulist duloksetiini imendumise kiiruse või ulatuse muutust.

##### *CYP1A2 indutseerijad*

Populatsiooni farmakokineetilised analüüsid on näidanud, et suitsetajatel on peaaegu 50% võrra väiksem duloksetiini plasmakontsentratsioon kui mittesuitsetajatel.

## **4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine**

### Fertiilsus

Duloksetiin ei mõjutanud loomkatsetes isasloomade fertiilsust ning toimeid emasloomadele täheldati ainult emasloomadele toksilistes annustes.

### Rasedus

Loomkatsed on näidanud kahjulikku toimet reproduktiivsusele duloksetiini süsteemse ekspositsiooni (AUC) puhul, mis on maksimaalsest kliinilisest ekspositsioonist väiksem (vt lõik 5.3).

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

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

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

Epidemioloogilised andmed on näidanud, et SSRI-de kasutamine raseduse ajal, eriti raseduse hilisstaadiumis, võib suurendada vastsündinu püsiva pulmonaarse hüpertensiooni (PPHN) tekkeriski. Kuigi ühtki kliinilist uuringut SNRI ravi seosest PPHN-ile ei ole läbi viidud, ei saa duloksetiini puhul seda riski välistada, võttes arvesse sarnast toimemehhanismi (serotoniini tagasihaarde inhibeerimine).

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

Duloksetiini tohib raseduse ajal kasutada ainult sel juhul, kui loodetav kasu emale ületab võimaliku ohu lootele. Naistele tuleb öelda, et nad teavitaksid arsti, kui nad on ravi ajal rasestunud või kavatsevad rasestuda.

## Imetamine

Uuringu põhjal, kus osales 6 lakteerivat patsienti, kes oma lapsi ei imetanud, leiti, et duloksetiin eritub väga väheses koguses rinnapiima. Arvatav päevane imiku annus mg/kg kohta on 0,14% ema annusest (vt lõik 5.2). Kuna duloksetiini ohutus imikutele ei ole teada, siis ei soovitata duloksetiini imetamise ajal kasutada.

### 4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Ravimi toime kohta autojuhtimisele ja masinate käsitlemise võimele ei ole uuringuid läbi viidud. Duloksetiini kasutamisega võivad kaasneda sedatsioon ja peeringlus. Patsiente tuleb hoiatada, et kui nad tunnevad sedatsiooni või peeringlust, peavad nad vältima potentsiaalselt ohtlikke tegevusi nagu autojuhtimine ja masinate käsitlemine.

### 4.8 Kõrvaltoimed

#### Ohutusprofili kokkuvõte

Duloksetiiniga ravitud patsientidel olid kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimeteks iiveldus, peavalu, suukuivus, unisus ja peeringlus. Enamik sagedatest kõrvaltoimetest olid siiski kerged kuni mõõdukad, algasid tavapäraselt ravi algfaasis ning ravi jätkumisel enamasti taandusid.

#### Kõrvaltoimete tabelkokkuvõte

Tabelis 1 on esitatud kõrvaltoimed, mida täheldati spontaansetes raporteerimistes ja platseeboga kontrollitud kliinilistes uuringutes.

#### *Tabel 1. Kõrvaltoimed*

Esinemissagedus: väga sage ( $\geq 1/10$ ), sage ( $\geq 1/100$  kuni  $< 1/10$ ), aeg-ajalt ( $\geq 1/1000$  kuni  $< 1/100$ ), harv ( $\geq 1/10\ 000$  kuni  $< 1/1000$ ), väga harv ( $< 1/10\ 000$ ).

Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud raskuse vähenemise järjekorras.

Väga sage	Sage	Aeg-ajalt	Harv	Väga harv
<i>Infektsioonid ja infestatsioonid</i>				
		Larüngiit		
<i>Immuunsüsteemi häired</i>				
			Anafülaktiline reaktsioon Ülitundlikkushäire	
<i>Endokriinsüsteemi häired</i>				
			Hüpotüreoidism	
<i>Ainevahetus- ja toitumishäired</i>				
	Vähenenud söögiisu	Hüperglükeemia (peamiselt täheldatud diabeetikutel)	Veetustumine Hüponatreemia SIADH <sup>6</sup>	

Väga sage	Sage	Aeg-ajalt	Harv	Väga harv
<i>Psühhiaatrilised häired</i>				
	Unetus Ängistus Libiido langus Ärevus Orgasmi häired Ebatavalised unenäod	Suitsidaalsed mõtted <sup>5,7</sup> Unehäired Bruksism Orienteerumatus Apaatia	Suitsidaalne käitumine <sup>5,7</sup> Mania Hallutsinatsioonid Agressiivsus ja viha	
<i>Närvisüsteemi häired</i>				
Peavalu Unisus	Pearinglus Letargia Tremor Paresteesia	Müokloonus Akatiisia <sup>7</sup> Närvilisus Tähelepanuhäired Düsgeusia Düskineesia Rahutute jalgade sündroom Unehäired	Serotoniinisündroom <sup>6</sup> Krambid <sup>1</sup> Psühhomotoorne rahutus <sup>6</sup> Ekstrapüramidaalsümptomid <sup>6</sup>	
<i>Silma kahjustused</i>				
	Nägemise ähmastumine	Müdüriaas Nägemishäired	Glaukoom	
<i>Kõrva ja labürindi kahjustused</i>				
	Tinnitus <sup>1</sup>	Peapööritus Kõrvavalu		
<i>Südame häired</i>				
	Südamepekslemine	Tahhükardia Supraventrikulaarne arütmia, peamiselt kodade fibrillatsioon		
<i>Vaskulaarsed häired</i>				
	Vererõhu tõus <sup>3</sup> Punastuvus	Minestus <sup>2</sup> Hüpertensioon <sup>3,7</sup> Ortostaatiline hüpotensioon <sup>2</sup> Perifeerne külmatunne	Hüpertensiivne kriis <sup>3,6</sup>	
<i>Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired</i>				
	Haigutamine	Pitsitus kurgus Ninaverejooks	Interstitsiaalne kopsuhaigus <sup>10</sup> Eosinofiilne pneumoonia <sup>6</sup>	
<i>Seedetrakti häired</i>				
Iiveldus Suukuivus	Kõhukinnisus Kõhulahtisus Kõhuvalu Oksendamine Düspepsia Kõhupuhitus	Gastrointestinaalne verejooks <sup>7</sup> Gastroenteriit Eruktatsioon Gastriit Düsfaagia	Stomatiit Hematokeesia Halb hingeõhk Mikroskoopiline koliit <sup>9</sup>	
<i>Maksa ja sapiteede häired</i>				
		Hepatiit <sup>3</sup> Maksaensüümide aktiivsuse suurenemine (ALAT, ASAT, alkaalne fosfataas) Äge maksakahjustus	Maksapuudulikkus <sup>6</sup> Kollatõbi <sup>6</sup>	

Väga sage	Sage	Aeg-ajalt	Harv	Väga harv
<i>Naha ja nahaaluskoe kahjustused</i>				
	Suurenenud higistamine Lööve	Õine higistamine Urtikaaria Kontaktdermatiit Külm higi Valgustundlikkus reaktsioonid Suurenenud kalduvus verevalumite tekkele	Stevensi-Johnsoni sündroom <sup>6</sup> Angio-neurootiline ödeem <sup>6</sup>	Kutaanne vaskuliit
<i>Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused</i>				
	Lihaste ja luustiku valu Lihaste kramp	Lihasejäikus Lihasetõmbused	Mälumislihaste spasm	
<i>Neeru- ja kuseteede häired</i>				
	Düsuuria Sage urineerimine	Kusepeetus Urineerimiskõhklus Nüktuuria Polüuuria Nõrk uriinijuga	Ebanormaalne uriini lõhn	
<i>Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired</i>				
	Erektsioonihäired Ejakulatsioonihäired Hilinenud ejakulatsioon	Günekoloogiline verejooks Menstruatsioonihäired Seksuaalsed häired Munandivalu	Menopausaalsed sümptomid Galaktorröa Hüperprolaktineemia Sünnitusjärgne verejooks <sup>6</sup>	
<i>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid</i>				
	Kukkumised <sup>8</sup> Väsimus	Rindkerevalu <sup>7</sup> Ebanormaalne enesetunne Külmatunne Janu Külmavärinad Halb enesetunne Kuumatunne Kõnnaku häired		
<i>Uuringud</i>				
	Kehakaalu langus	Kehakaalu suurenemine Vere kreatiinfosfokinaasisalduse suurenemine Vere kaaliumisisalduse suurenemine	Vere kolesteroolisisalduse suurenemine	

<sup>1</sup> Pärast ravi lõpetamist on teatatud ka krampide ja tinnituse juhtudest.

<sup>2</sup> Ortostaatilise hüpotensiooni ja minestuse juhtudest on põhiliselt teatatud ravi alguses.

<sup>3</sup> Vt lõik 4.4.

<sup>4</sup> Vaenulikkuse ja viha esinemise juhtudest on teatatud kohe ravi alguses või pärast ravi lõpetamist.

<sup>5</sup> Suitsiidimõtete ja suitsidaalse käitumise juhtudest on teatatud duloksetiinravi ajal või kohe peale duloksetiinravi lõpetamist (vt lõik 4.4).

<sup>6</sup> Hinnanguline esinemissagedus turuletulekujärgse järelevalve ajal teatatud juhtude järgi; platseeboga kontrollitud kliinilistes uuringutes seda kõrvaltoimet ei täheldatud.

<sup>7</sup> Platseebost statistiliselt oluliselt mitte erinev.

<sup>8</sup> Kukkumised on sagedamad eakatel (üle 65-aastastel).

<sup>9</sup> Hinnanguline esinemissagedus põhineb kõikide kliiniliste uuringute andmetel.

<sup>10</sup> Hinnanguline esinemissagedus platseeboga kontrollitud kliiniliste uuringute põhjal.

## Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Duloksetiinravi lõpetamine (eriti järsk) põhjustab tavaliselt ärajätunähtusid. Kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimed on peapööritustunne, tundlikkushäired (k.a paresteesia või elektrilöögitaoline tunne, eriti peas), unehäired (sealhulgas unetus ja ärevad unenäod), väsimus, unisus, erutus või ärevus, iiveldus ja/või oksendamine, treemor, peavalu, lihasevalu, ärrituvus, kõhulahtisus, liighigistamine ja peapööritus.

Üldiselt SSRI-de ja SNRI-de puhul on need kõrvaltoimed kerged kuni mõõdukad ja ise mööduvad, kuid siiski mõnedel patsientidel võivad need olla rasked ja/või kesta kauem. Seetõttu soovitatakse ravi lõpetamisel järk-järgult duloksetiini annust vähendada (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

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

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

## Lapsed

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

Kokku 467 lapsel, kes randomiseeriti algselt kliinilises uuringus saama duloksetiini, esines 10-ndaks nädalaks 0,1 kg kehakaalu langus võrreldes 0,9 kg keskmise langusega platseebot saanud 353 lapse grupis. Hiljem, üle nelja kuni kuue kuu kestnud ravi jooksul, esines patsientidel keskmine tendents paranemisele oodatava kehakaalu algväärtuse protsentiili suunas, mis põhines vanuse ja sooga sobitatud eakaaslaste populatsiooni andmetel.

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

## Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

## **4.9 Üleannustamine**

On teatatud üleannustamise juhtudest, kasutamisel kas üksikravimina või kombinatsioonis teiste ravimitega, kus duloksetiini annus oli 5400 mg. Teatatud on mõnest letaalsest juhust; peamiselt on tegemist olnud teiste ravimitega segatud üleannustega, kuid ka ainult duloksetiiniga ligikaudu 1000 mg annuse puhul. Üleannustamise tunnused ja sümptomid (kas ainult duloksetiini või kombinatsioonis teiste ravimitega) on unisus, kooma, serotoniinisündroom, krambid, oksendamine ja tahhükardia.

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

## 5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

### 5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: teised antidepressandid, ATC-kood: NO6AX21

#### Toimemehhanism

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

#### Farmakodünaamilised toimed

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

#### Kliiniline efektiivsus ja ohutus

##### *Depressioon*

Duloksetiini uuriti kliinilises programmis, mis hõlmas 3158 patsienti (1285 patsiendiaastat), kes vastasid depressiooni DSM-IV kriteeriumidele. Duloksetiini soovitusliku annuse (60 mg üks kord ööpäevas) efektiivsus leidis tõestust kõigis kolmes depressiooniga täiskasvanud ambulatoorsete patsientidega läbi viidud randomiseeritud, topeltpimedas, platseeboga kontrollitud, fikseeritud annuse akuutses uuringus. Üldiselt on duloksetiini ööpäevaste annuste 60...120 mg efektiivsus tõestatud depressiooniga täiskasvanud ambulatoorsete patsientidega läbi viidud seitsmest randomiseeritud, topeltpimedast, platseeboga kontrollitud, fikseeritud annuse akuutsest uuringust kokku viies uuringus.

Võttes aluseks 17 hinnangupunktiga Hamiltoni depressiooniskaala HAM-D punktisumma paranemise, tõestati duloksetiini statistilist paremust platseeboga võrreldes (sh nii depressiooni emotsionaalsete kui somaatiliste sümptomite osas). Duloksetiinil olid platseeboga võrreldes ka statistiliselt oluliselt suuremad ravivastuse ja remissiooni määrad. Ainult väikesel osal kesksesse kliinilistesse uuringutesse lülitatud patsientidest esines raske depressioon (uuringu alguses HAM-D>25).

Retsidiivi preventsiiooni uuringus patsiendid, kes olid saavutanud ravivastuse avatud uuringus 12-nädalasele akuutsele ravile 60 mg duloksetiiniga üks kord ööpäevas, randomiseeriti rühmadesse, milles manustati järgneva 6 kuu jooksul kas 60 mg duloksetiini üks kord ööpäevas või platseebot. Retsidiivini kulunud aja põhjal ilmnas, et 60 mg duloksetiini üks kord ööpäevas omas statistiliselt oluliselt paremat tulemust esmase tulemusnäitaja – depressiooni retsidiivi profülaktika – osas kui platseebo ( $p = 0,004$ ). Retsidiivide esinemissagedus 6-kuulise topeltpimedada jälgimisperioodi jooksul oli duloksetiini ja platseebo rühmas vastavalt 17% ja 29%.

52 nädalat kestnud platseeboga kontrollitud topeltpimedada ravi jooksul oli duloksetiiniga ravitud korduva depressiooniga patsientidel oluliselt pikem sümptomitevaba periood ( $p < 0,001$ ) võrreldes platseebot saanud patsientidega. Kõik patsiendid olid eelnevalt saavutanud ravivastuse avatud duloksetiini ravis (28...34 nädala jooksul) annuses 60...120 mg ööpäevas. 52-nädalase platseeboga

kontrollitud topeltpimeda ravifaasi jooksul taastekkisid depressiooni sümptomid 14,4%-l duloksetiiniga ravitud ja 33,1%-l platseebot saanud patsientidest ( $p < 0,001$ ).

Manustades 60 mg duloksetiini üks kord päevas vanematele depressiivsetele patsientidele ( $\geq 65$  aastat), vaadeldi selle efektiivsust uuringus, mis näitas duloksetiiniga ravitud patsientide puhul võrreldes platseeboga statistiliselt olulist erinevust HAMD 17 skoori vähenemisel. Eakatele patsientidele üks kord päevas manustatud 60 mg duloksetiini talutavus oli võrreldav nooremate täiskasvanutel täheldatuga. Siiski, kliinilised andmed eakate patsientide ravivastuse kohta maksimaalsele annusele (120 mg päevas) on piiratud ning seetõttu on soovitatav selle populatsiooni ravimisel olla ettevaatlik.

#### *Generaliseerunud ärevushäire*

Kõigis viies uuringus, mille hulka kuulusid neli randomiseeritud, topeltpimedat, platseeboga kontrollitud akuutset uuringut ja retsidiivide profülaktika uuring täiskasvanud generaliseerunud ärevushäirega patsientidel, leidis tõestust duloksetiini statistiliselt oluline paremus platseeboga võrreldes.

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

Retsidiivide profülaktika avatud uuringus randomiseeriti patsiendid, kellel esines ravivastus 6-kuulisele akuutsele duloksetiinravile, saama järgmise 6 kuu jooksul kas duloksetiini või platseebot. Retsidiivide profülaktikas, mõõdetuna retsidiivini kulunud aja järgi, ilmnes 60...120 mg duloksetiini manustamisel üks kord ööpäevas statistiliselt oluline paremus platseeboga ( $p < 0,001$ ) võrreldes. Retsidiivi esinemissagedus 6-kuulise topeltpimeda jälgimisperioodi jooksul oli duloksetiini puhul 14% ja platseebot puhul 42%.

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

#### *Diabeetiline perifeerne neuropaatiline valu*

Duloksetiini efektiivsust diabeetilise neuropaatilise valu ravimina uuriti kahes randomiseeritud, 12-nädalases, topeltpimedas, platseeboga kontrollitud, fikseeritud annusega kliinilises uuringus, milles osalesid täiskasvanud (vanuses 22...88 aastat), kes olid kannatanud diabeetilise neuropaatilise valu all vähemalt 6 kuud. Patsiendid, kes vastasid depressiooni diagnostilistele kriteeriumidele, arvati nendest uuringutest välja. Esmane tulemusnäitaja oli 24-tunnine keskmine valu nädalas, mille jaoks andmed koguti patsientide poolt igapäevaselt täidetud päeviku alusel 11-punktilisel Likerti skaalal. Mõlemas uuringus, kus manustati duloksetiini 60 mg üks kord ööpäevas ja 60 mg kaks korda ööpäevas, vähendas ravim platseeboga võrreldes oluliselt valu. Mõnede patsientide puhul oli toime märgatav esimesel ravinädalal. Kahe aktiivse ravigrupi vahel ei täheldatud olulist keskmise paranemise erinevust. Vähemalt 30% valu vähenemine registreeriti umbes 65%-l duloksetiinravi saanud patsientidest võrreldes 40%-ga platseebot saanud patsientidest. Vastavad arvud vähemalt 50% valu vähenemise puhul olid 50% ja 26%. Kliinilise ravivastuse määra (50%-line või suurem valu leevenemine) analüüsiti selle järgi, kas patsient koges ravi jooksul unisust. Nende patsientide seas, kellel ei ilmnenud unisust, täheldati kliinilist ravivastust 47%-l duloksetiini saanud patsientidest ja 27%-l platseebot saanud patsientidest. Kliinilise ravivastuse määrad duloksetiini saanud patsientidel, kellel ilmnes unisus, oli 60% ja platseebot saanud patsientidel oli see 30%. Patsiendid, kes 60 ravipäeva järel ei täheldanud 30% suurust valu vähenemist, ei oleks tõenäoliselt seda ka edasise ravi jätkumise järel saavutanud.

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

### Lapsed

Duloksetiini ei ole uuritud alla 7-aastastel patsientidel.

800 depressiooni põdeva patsiendiga vanuses 7...17 aastat (vt lõik 4.2) viidi läbi kaks randomiseeritud topeltpimedat paralleelset uuringut. Need kaks uuringut hõlmasid platseeborühma ja toimeaine (fluoksetiini) kontrollrühmaga 10-nädalast akuutravi, millele järgnes 6 kuud kestnud laiendatud ravi. Duloksetiinirühm (30...120 mg) ega kontrollrühma toimeaine fluoksetiiniga (20...40 mg) ei erinenud statistiliselt platseebost üldskoori osas algväärtusest kuni lõpptulemuseni laste depressiooniskaalal. Võrreldes fluoksetiini saavate patsientidega, oli ravi lõpetamine kõrvaltoimete tõttu suurem duloksetiini võtvatel patsientidel ning seda peamiselt iivelduse tõttu. 10-nädalase akuutravi perioodil teatati suitsidaalset käitumist (duloksetiiniga 0/333 [0%], fluoksetiiniga 2/225 [0,9%], platseeboga 1/220 [0,5%]). Kogu 36 uuringunädala jooksul, 333-st algselt duloksetiinile randomiseeritud patsiendist 6-l ja 225-st algselt fluoksetiinile randomiseeritud patsiendist 3-l esines suitsidaalset käitumist (avaldumise kohandatud juhud olid duloksetiini puhul 0,039 juhtu patsiendi kohta aastas ja fluoksetiini puhul 0,026 juhtu). Lisaks ühel patsiendil, kes oli platseebolt duloksetiinile üle viidud, esines duloksetiini võtmise ajal suitsidaalset käitumist.

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

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

Euroopa Ravimiamet ei kohusta esitama viidatava ravimiga, mis sisaldab duloksetiini, läbi viidud uuringute tulemusi laste kõikide alarühmade kohta depressiooni, diabeetilise neuropaatilise valu ja generaliseerunud ärevushäire näidustuse korral (teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2).

## **5.2 Farmakokineetilised omadused**

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



oleneb osaliselt soost, vanusest, suitsetamisest/mittesuitsetamisest ja CYP2D6 metaboliseerimisvõimest.

### Imendumine

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

### Jaotumine

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

### Biotransformatsioon

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

### Eritumine

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

### Eripopulatsioonid

#### *Sugu*

Meeste ja naiste vahel on tuvastatud farmakokineetilised erinevused (naistel on plasmakliirens ligikaudu 50% väiksem). Kuna kliirensivahemik meestel ja naistel osaliselt kattub, siis soopõhised farmakokineetilised erinevused ei õigusta naistel annuse vähendamist.

#### *Vanus*

Nooremate ja eakate ( $\geq 65$ -aastaste) naiste võrdlemisel on täheldatud farmakokineetilisi erinevusi (eakatel AUC umbes 25% võrra suurem ja poolväärtusaeg umbes 25% võrra pikem), kuid need erinevused ei ole sedavõrd suured, et õigustada annuse kohandamist. Üldine soovitus on ravida eakaid ettevaatusega (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

#### *Neerukahjustus*

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

#### *Maksakahjustus*

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

### *Rinnaga toitvad emad*

Duloksetiini olemust uuriti 6 imetaval emal, kes olid vähemalt 12 nädalat tagasi sünnitanud. Duloksetiin on rinnapiimas tuvastatav ja tasakaalukontsentratsioon rinnapiimas on umbes üks neljandik võrreldes sisaldusega plasmas. Kui manustatakse 40 mg kaks korda ööpäevas, on duloksetiini kogus rinnapiimas ligikaudu 7 mikrogrammi ööpäevas. Imetamine ei mõjutanud duloksetiini farmakokineetikat.

### *Lapsed*

Duloksetiini farmakokineetikat 7...17-aastastel depressiooniga lastel pärast 20...120 mg suukaudset manustamist üks kord ööpäevas iseloomustati populatsiooni mudelanalüüsi abil, mis põhines 3 uuringu andmetel. Mudeli järgi prognoositud duloksetiini tasakaalukontsentratsioon plasmas oli lastel enamasti samas kontsentratsioonivahemikus kui täiskasvanutel.

## **5.3 Prekliinilised ohutusandmed**

Duloksetiin ei olnud standardsaritestis genotoksiline ning see ei olnud rottidele kartsinogeenne. Kartsinogeensuuringus leiti roti maksas mitme tuumaga rakke, kusjuures muid histopatoloogilisi muutusi ei avastatud. Selle tekkemehhanism ja kliiniline tähendus ei ole teada. Emashiirtel, kes said duloksetiini 2 aasta jooksul, suurenes hepatotsellulaarsete adenoomide ja kartsinoomide esinemissagedus, mida täheldati ainult suurte annuste (144 mg/kg/ööpäevas) korral, kuid see tulenes arvatavasti maksa mikrosomaalse ensüümi induktsioonist. Hiirtelt saadud andmete tähendus inimesele ei ole teada. Emasrottidel, kellele manustati duloksetiini (45 mg/kg/ööpäevas) enne paaritumisperioodi ja selle ajal ning tiinuse varajasel perioodil, täheldati toidutarbimise ja kehakaalu vähenemist, östraaltsükli katkemist, elussündide indeksi ja järglaste elulemuse vähenemist ning järglaste kasvupeetust, kusjuures süsteemselt ringleva aine sisaldus ei olnud hinnanguliselt suurem kui maksimaalne kliiniline AUC maksimaalse terapeutilise annuse korral. Küülikutega läbi viidud embrüotoksilisuse uuringus täheldati maksimaalsest kliinilisest sisaldusest väiksema süsteemselt ringleva aine sisalduse korral kardiovaskulaarsete ja skeleti väärendite suurenenud esinemissagedust. Ühes teises uuringus, milles testiti duloksetiini suuremat annust ühe teise soola näol, ei tuvastatud mingeid väärendeid. Rottidega teostatud prenataalse/postnataalse toksilisuse uuringutes kutsus duloksetiin järglastel esile ebasoodsaid toimeid käitumisele, kusjuures tsirkuleeriva aine sisaldus jäi allapoole maksimaalset kliinilist ekspositsiooni (AUC-d).

Uuringud noorte rottidega näitasid mööduvat toimet neurokäitumisele, samuti vähenes oluliselt kehakaal ja toidutarbimine; esines maksa ensüümide induktsiooni ja annusega 45 mg/kg ööpäevas hepatotsellulaarset vakuolisatsiooni. Noortel rottidel oli duloksetiini üldine toksilisuse profiil sarnane täiskasvanud rottide omaga. Kindlaks tehtud täheldatava kahjuliku toimeta doos oli 20 mg/kg ööpäevas.

## **6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

### **6.1 Abiainete loetelu**

#### Kapsli sisu:

Sahharoos  
Maisitärklis  
Hüpromelloos  
Talk  
Hüpromelloosatsetaatsuktsinaat  
Trietüültsitraat

## Kapsli kest

### Duloxetine Zentiva 30 mg gastroresistentsed kõvakapslid

#### *Kapsli kaas*

- Indigokarmiin (E132)
- Titaandioksiid (E171)
- Želatiin

#### *Kapsli keha*

- Titaandioksiid (E171)
- Želatiin

### Duloxetine Zentiva 60 mg gastroresistentsed kõvakapslid

#### *Kapsli kaas*

- Indigokarmiin (E132)
- Titaandioksiid (E171)
- Želatiin

#### *Kapsli keha*

- Kollane raudoksiid (E172)
- Titaandioksiid (E171)
- Želatiin

## **6.2 Sobimatus**

Ei kohaldata.

## **6.3 Kõlblikkusaeg**

2 aastat.

## **6.4 Säilitamise eritingimused**

Hoida temperatuuril kuni 30 °C.

Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult.

## **6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

Läbipaistmatu PVC/PCTFE/Alu blisterpakend või läbipaistev PVC/PVDC/Alu blisterpakend.

Pakendi suurus:

Duloxetine Zentiva 30 mg gastroresistentsed kõvakapslid  
7, 28, 56, 84 ja 98 kapslit.

Duloxetine Zentiva 60 mg gastroresistentsed kõvakapslid  
14, 28, 56, 84 ja 98 kapslit

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

## **6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks**

Erinõuded puuduvad.

## **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

Zentiva, k.s.  
U Kabelovny 130  
102 37 Praha 10  
Tšehhi Vabariik

## **8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

### Duloxetine Zentiva 30 mg gastroresistentsed kõvakapslid

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 gastroresistentsed kõvakapslid

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. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV**

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 20. august 2015  
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 13. august 2020

## **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

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

## **II LISA**

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

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

Ravimipartii vabastamise eest vastutava(te) tootja(te) nimi ja aadress

S.C. Zentiva S.A  
Theodor Pallady Nr 50  
032266 Bucharest  
Rumeenia

**B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**

Retseptiravim.

**C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**

• **Perioodilised ohutusaruanded**

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

**D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

• **Riskijuhtimiskava**

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

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

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

**III LISA**  
**PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT**

## **A. PAKENDI MÄRGISTUS**



## VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

### PAPPKARP

#### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Duloxetine Zentiva 30 mg gastroresistentsed kõvakapslid  
duloxetinum

#### 2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga kapsel sisaldab duloksetiinvesinikkloriidi, mis vastab 30 mg duloksetiinile.

#### 3. ABIAINED

Sisaldab sahharoosi.  
Lisateavet vt pakendi infolehest

#### 4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Gastroresistentne kõvakapsel

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

#### 5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.  
Suukaudne.

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

#### 7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

#### 8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

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

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Zentiva, k.s.  
U Kabelovny 130  
102 37 Praha 10  
Tšehhi Vabariik

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

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. PARTII NUMBER**

Lot

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED****15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Duloxetine Zentiva 30 mg

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод**

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

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

PC  
SN  
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL  
BLISTER**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Duloxetine Zentiva 30 mg gastroresistentsed kõvakapslid  
duloxetineum

**2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI**

Zentiva logo

**3. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**4. PARTII NUMBER**

Lot

**5. MUU**

## VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

### PAPPKARP

#### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Duloxetine Zentiva 60 mg gastroresistentsed kõvakapslid  
duloxetineum

#### 2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga kapsel sisaldab duloksetiinvesinikkloriidi, mis vastab 60 mg duloksetiinile.

#### 3. ABIAINED

Sisaldab sahharoosi.  
Lisateavet vt pakendi infolehest

#### 4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Gastroresistentne kõvakapsel

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

#### 5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.  
Suukaudne.

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

#### 7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

#### 8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

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

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Zentiva, k.s.  
U Kabelovny 130  
102 37 Praha 10  
Tšehhi Vabariik

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

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. PARTII NUMBER**

Lot

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED****15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Duloxetine Zentiva 60 mg

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод**

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

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

PC  
SN  
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL  
BLISTER**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Duloxetine Zentiva 60 mg gastroresistentsed kõvakapslid  
duloxetine

**2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI**

Zentiva logo

**3. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**4. PARTII NUMBER**

Lot

**5. MUU**



## **B. PAKENDI INFOLEHT**

## Pakendi infoleht: teave kasutajale

### Duloxetine Zentiva 30 mg gastroresistentsed kõvakapslid

### Duloxetine Zentiva 60 mg gastroresistentsed kõvakapslid

duloksetiin (*duloxetine*)

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

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

#### Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Duloxetine Zentiva ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Duloxetine Zentiva võtmist
3. Kuidas Duloxetine Zentivat võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Duloxetine Zentivat säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

#### 1. Mis ravim on Duloxetine Zentiva ja milleks seda kasutatakse

Duloxetine Zentiva sisaldab toimeainena duloksetiini. Duloxetine Zentiva suurendab serotoniini ja noradrenaliini sisaldust närvisüsteemis.

Duloxetine Zentivaga ravitakse täiskasvanutel:

- depressiooni;
- generaliseerunud ärevushäiret (krooniline ärevuse või närvilisuse tunne);
- diabeetiliseks neuropaatiliseks valuks nimetatavat seisundit (kirjeldatakse tihti põletavana, torkavana, nõelavana, valulikuna või elektrilöögisarnasena). Kahjustatud piirkonnas võib esineda tundlikkushäireid. Puudutus, soojus, jahedus või surve võivad põhjustada valu.

Duloxetine Zentiva toime hakkab enamikul depressiooni ja ärevusega inimestel avalduma 2 nädala jooksul pärast ravi alustamist, kuid enne kui te hakkate end paremini tundma, võib minna 2...4 nädalat. Kui pärast selle aja möödumist te ei tunne end paremini, peate võtma ühendust arstiga. Kui ennast juba paremini tunnete, võib arst depressiooni või ärevuse tagasituleku vältimiseks jätkata teie ravi Duloxetine Zentivaga.

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

#### 2. Mida on vaja teada enne Duloxetine Zentiva võtmist

##### Duloxetine Zentivat ei tohi võtta

- kui olete duloksetiini või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline;
- kui te põete maksahaigust;
- kui te põete rasket neeruhaigust;
- kui te kasutate või olete viimase 14 päeva jooksul kasutanud teist depressioonivastast ravimit, mida teatakse kui monoamiini oksüdaasi inhibiitorit (MAOI; vt „Muud ravimid ja Duloxetine Zentiva”);

- kui te kasutate fluvoksamiini, mida tavaliselt kasutatakse depressiooni raviks, tsiprofloksatsiini või enoksatsiini, mida kasutatakse mõnede põletike raviks;
  - kui te kasutate duloksetiini sisaldavat ravimit (vt „Muud ravimid ja Duloxetine Zentiva“).
- Kui teil on kõrge vererõhk või südamehaigus, rääkige sellest oma arstiga. Teie arst ütleb teile, kas tohite Duloxetine Zentivat võtta või mitte.

### **Hoiatused ja ettevaatusabinõud**

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

- te võtate ravimeid depressiooni raviks (vt lõik „Muud ravimid ja Duloxetine Zentiva“);
- te võtate taimset ravimit liht-naistepuna ürti (*Hypericum perforatum*);
- teil on neeruhaigus;
- teil on varem olnud krambihooget;
- teil on varem olnud maniat;
- teil on bipolaarne häire;
- teil on silmahaigus, näiteks teatud tüüpi glaukoom (silmasisese rõhu suurenemine);
- teil on varem olnud hüübimishäireid (soodumus verevalumite tekkeks), eriti kui olete rase (vt „Rasedus ja imetamine“);
- on oht, et teie vere naatriumisisaldus on väike (nt kui te võtate diureetikume, eriti, kui te olete eakas);
- teid ravitakse hetkel mingi muu ravimiga, mis võib tekitada maksakahjustusi;
- võtate mõnda opioidravit, nagu buprenorfiini sisaldavad ravimid, tramadool või petidiin. Nende ravimite kasutamine koos Duloxetine Zentivaga võib põhjustada serotoniinisündroomi, mis võib olla eluohtlik seisund (vt „Muud ravimid ja Duloxetine Zentiva“);
- te kasutate teisi duloksetiini sisaldavaid ravimeid (vt „Muud ravimid ja Duloxetine Zentiva“).

Duloxetine Zentiva võib põhjustada rahutust või võimetust istuda või paigal seista. Kui teiega nii juhtub, peaksite sellest arstile rääkima.

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

### **Suitsiidimõtted ja depressiooni või ärevushäire süvenemine**

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

Tõenäolisemalt võite te mõelda selliseid mõtteid, kui

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

### **Kui teil on mingil ajahetkel enesekahjustamise ja enesetapumõtteid, võtke ühendust oma arstiga või minge kohe haiglasse.**

Te võite saada ka abi sellest, kui räägite oma depressioonist või ärevushäirest lähedasele sugulasele või sõbrale ning palute tal lugeda käesolevat infolehte. Te võite küsida temalt ka arvamust selle kohta, kas tema arvates on teie depressioon või ärevushäire halvenenud, või kas see isik tunneb muret teie käitumises toimunud muutuste pärast.

### **Lapsed ja alla 18-aastased noorukid**

Duloxetine Zentivat ei tohi kasutada raviks lastel ja alla 18 aasta vanustel noorukitel. Samuti peaksite olema teadlik, et kui alla 18 aasta vanune patsient kasutab selle rühma ravimeid, siis on suurem risk kõrvaltoimete tekkeks, nagu enesetapukatse, enesetapumõtted ja vaenulikkus (domineerivalt agressioon, vastanduv käitumine ja viha). Sellele vaatamata võib arst Duloxetine Zentivat alla 18 aasta vanustele patsientidele välja kirjutada, kui ta arvab selle olevat patsiendi huvides. Juhul, kui teie arst

on Duloxetine Zentiva välja kirjutanud alla 18-aastasele patsiendile ning te sooviksite selle üle arutleda, siis minge uuesti oma arsti vastuvõtule. Te peaksite arstile kohe teatama, kui Duloxetine Zentivat kasutaval alla 18-aastasel patsiendil peaks ilmuma või halvenema mõni eelnimetatud kõrvaltoimetest. Lisaks puudub ohutusteave pikaajalise mõju kohta selle vanuserühma kasvule, küpsemisele ning tunnetuslikule ja käitumuslikule arengule.

### **Muud ravimid ja Duloxetine Zentiva**

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

Duloxetine Zentiva põhilist toimeainet, duloksetiini, kasutatakse ka teistes ravimpreparaatides mitmete seisundite raviks: diabeetiline neuropaatiline valu, depressioon, ärevus ja stress-kusepidamatus. Rohkem kui ühe sellise ravimi samaaegset kasutamist peab vältima. Küsige oma arstilt, kas te võtate juba teisi ravimeid, mis sisaldavad duloksetiini.

Teie arst otsustab, kas te tohite Duloxetine Zentivat võtta koos teiste ravimitega. **Ärge alustage ega lõpetage ühegi ravimi, ka ilma retseptita müüdavate ravimite ning taimsete preparaatide kasutamist ilma eelnevalt arstiga nõu pidamata.**

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

- **Monoamiini oksüdaasi inhibiitorid (MAOI-d).** Te ei tohi võtta Duloxetine Zentivat, kui te võtate, või olete äsja võtnud (viimase 14 päeva vältel) teist depressioonivastast ravimit, mis on monoamiini oksüdaasi inhibiitor (MAOI). MAOI-d on näiteks moklobemiid (antidepressant) ja linesoliid (antibiootikum). MAOI kooskasutamine paljude teiste retseptiravimitega, kaasaarvatud Duloxetine Zentivaga, võib põhjustada tõsiseid või isegi eluohtlikke kõrvalnähte. Pärast MAOI ärajätmist ja enne Duloxetine Zentiva kasutamist peate te ootama vähemalt 14 päeva. Samuti peate pärast Duloxetine Zentiva ärajätmist ootama 5 päeva, enne kui võite võtta MAOI-d.
- **Unisust põhjustavad ravimid.** Nende hulka kuuluvad sellised arsti poolt välja kirjutatud retseptiravimid nagu bensodiasepiinid, tugevad valuvaigistid, psühhoosivastased ravimid, fenobarbitaal ja antihistamiinsed ravimid.
- **Ravimid, mis suurendavad serotoniinisaldust:** triptaanid, trüptofaan, selektiivsed serotoniini tagasihaarde inhibiitorid SSRI-d (näiteks paroksetiin ja fluoksetiin), serotoniini-noradrenaliini tagasihaarde inhibiitorid SNRI-d (nt venlafaksiin), tritsüklilised antidepressandid (näiteks klomipramiin, amitriptüliin), liht-naistepuna ürt, MAOI-d (nt moklobemiid ja linesoliid) ja opioidravimid, nagu buprenorfiini sisaldavad ravimid, tramadool ja petidiin. Need ravimid suurendavad kõrvaltoimete, näiteks serotoniinisündroomi ohtu (vt lõik „Hoiatused ja ettevaatusabinõud“); kui teil tekib nende ravimite kasutamisel koos Duloxetine Zentivaga ebatavalisi sümptomeid, pöörduge oma arsti poole.
- **Suukaudsed antikoagulandid või trombotsüütide kokkukleepumist takistavad ravimid** (ravimid, mis vedeldavad verd või hoiavad ära verehüübimise). Need ravimid võivad suurendada veritsusohu.

### **Duloxetine Zentiva koos toidu, joogi ja alkoholiga**

Duloxetine Zentivat võib võtta koos toiduga või ilma. Teil tuleb Duloxetine Zentiva ravi ajal olla ettevaatlik alkoholi tarbimisega.

### **Rasedus ja imetamine**

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

- Öelge oma arstile, kui te olete Duloxetine Zentiva ravi ajal rasestunud või soovite rasestuda. Enne Duloxetine Zentiva kasutamist rääkige oma arstiga võimalikust kasust ja riskidest lootele.
- Veenduge, et teie ämmaemand ja/või arst teavad, et kasutate Duloxetine Zentivat. Raseduse ajal võttes võivad sellised ravimid (SSRI-d) suurendada imikul võimalust raske seisundi tekkeks,

mida nimetatakse vastsündinu püsivaks pulmonaarseks hüpertensiooniks (PPHN), mistõttu teie beebi hingab kiiresti ja muutub sinakaks. Need sümptomid tekivad tavaliselt esimese 24 tunni jooksul pärast lapse sündi. Kui see peaks juhtuma, peate te otsekohe võtma oma ämmaemanda ja/või arstiga ühendust.

- Kui te võtate Duloxetine Zentivat üsna raseduse lõpus, võivad teie lapsel sündides olla mõned sümptomid. Need algavad tavaliselt sündides või mõne päeva jooksul pärast lapse sündi. Nende sümptomite hulka võib kuuluda lödvad lihased, värisemine, närvilisus, võimetus korralikult toitu imeda, hingamisraskused ja tõmbused. Kui teie lapsel on pärast sündimist mõni nendest sümptomitest või kui te olete lapse tervisliku seisundi pärast mures, pöörduge oma ämmaemanda ja/või arsti poole, kes oskavad teile nõu anda.
- Kui te võtate Duloxetine Zentivat raseduse lõpupoole, esineb vahetult pärast sünnitust suurem risk ülemäärase tupeverejooksu tekkeks, eriti kui teil on varem esinenud hüübimishäireid. Teie arst või ämmaemand peab teadma, et võtate duloksetiini, et ta saaks teile vajalikku nõu anda.
- Olemasolevad andmed duloksetiini kasutamise kohta esimesel kolmel raseduskuul ei näita väärarengute riski üldist suurenemist lapsel. Kui duloksetiini võetakse raseduse teises pooles, võib suureneeda enneaegse sünnituse oht (6 enneaegselt sündinud lapse lisandumine iga 100 naise kohta, kes võtavad duloksetiini raseduse teises pooles), enamasti 35. kuni 36. rasedusnädalal.
- Öelge oma arstile, kui te toidate last rinnapiimaga. Imetamise ajal ei ole Duloxetine Zentiva kasutamine soovitatav. Te peaksite konsulteerima arsti või apteekriga.

#### **Autojuhtimine ja masinatega töötamine**

Duloxetine Zentiva võib tekitada unisust või uimasust. Ärge juhtige autot ega käsitsege masinaid või mehhanisme enne, kui te ei tea, kuidas Duloxetine Zentiva teile mõjub.

#### **Duloxetine Zentiva sisaldab sahharoosi**

Kui arst on teile öelnud, et te ei talu teatud suhkruid, peate te enne ravimi kasutamist konsulteerima arstiga.

### **3. Kuidas Duloxetine Zentivat võtta**

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

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

#### **Depressioon ja diabeetiline neuropaatiline valu**

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

#### **Generaliseerunud ärevushäire**

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

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

Arutage arstiga, kui kaua te peate Duloxetine Zentivat kasutama. Ärge lõpetage Duloxetine Zentiva kasutamist ega muutke oma ravimi annust ilma arsti loata. On oluline teie haiguse sihipärane ravi, et aidata teil paraneda. Kui seda mitte ravida, võite haigusest mitte paraneda ja teie seisund võib muutuda palju tõsisemaks ning raskemini ravitavaks.

### **Kui te võtate Duloxetine Zentivat rohkem, kui ette nähtud**

Informeerige kohe oma arsti või apteekrit, kui olete Duloxetine Zentivat võtnud rohkem kui arsti poolt määratud. Üleannustamise sümptomid on unisus, kooma, serotoniinisündroom (harvaesinev seisund, mis võib põhjustada suurt õnnetunnet, uimasust, kohmakust, rahutust, jooanud oleku tunnet, palavikku, higistamist või lihasejäikust), tõmbused, oksendamine ja kiire pulss.

### **Kui te unustate Duloxetine Zentivat võtta**

Kui te unustate annuse võtmata, võtke see niipea, kui meenub. Siiski, kui on aeg võtta juba järgmine annus, siis jätke unustatud annus vahele ning võtke ainult üks annus nagu tavaliselt. Ärge võtke kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral võtmata. Ärge võtke Duloxetine Zentivat korraga rohkem, kui on ette kirjutatud.

### **Kui te lõpetate Duloxetine Zentiva võtmise**

ÄRGE LÕPETAGE kapslite võtmist ilma arsti soovituseta isegi siis, kui tunnete ennast paremini. Kui teie arst arvab, et te ei vaja enam Duloxetine Zentivat, siis palub ta teil annust vähendada 2 nädala vältel.

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

- peapööritustunne, nahanõelatunne või elektrilöögitaoline tunne (eriti peas), unehäired (ärevad unenäod, õudusunenäod, võimetus uinuda), väsimus, unisus, rahutu või erutatud olek, ärevustunne, iiveldus (süda on paha) või oksendamine, värinad (treemor), peavalud, lihasevalu, ärritunud olek, kõhulahtisus, liighigistamine ja peapööritus.

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

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

## **4. Võimalikud kõrvaltoimed**

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

**Väga sagedad kõrvaltoimed** (võivad esineda rohkem kui 1-l inimesel 10-st):

- peavalu, unisus;
- iiveldus (süda on paha), suukuivus.

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

- isutus;
- uinumisraskused, ärritatud olek, vähene seksuaalsoov, ärevus, raskendatud või ebaõnnestunud orgasmi saavutamine, ebatavalised unenäod;
- peapööritustunne, loidus, värinad, tuimus, sh naha tuimus või kipitus või torkimistunne;
- nägemise ähmastumine;
- tinnitus (helinad kõrvades, kui tegelikult mingit heli ei ole ümbruses);
- südamepekslemise tunne;
- vererõhu tõus, punastuvus;
- sagenenud haigutamine;
- kõhukinnisus, kõhulahtisus, kõhuvalu, oksendamine, kõrvetised või seedehäired, kõhugaasid;
- suurenenud higistamine, (sügelev) nahalööve;
- lihasevalu, lihasekrambid;
- valulik urineerimine, sage urineerimine;
- raskused erektsiooni saavutamise, ejakulatsiooni muutused;
- kukkumised (peamiselt eakatel inimestel), väsimus;
- kehakaalu vähenemine.

Selle ravimiga ravitavatel depressiooniga lastel ja alla 18-aastastel noorukitel on ravi esmasel alustamisel esinenud mõningast kehakaalu vähenemist. Pärast 6 kuud kestnud ravi suurenes kehakaal teiste samaealiste ja -sooliste laste ja noorukite omale vastavaks.

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

- kõripõletik, mis põhjustab hääle kähedust;
- enesetapumõtted, unehäired, hammaste kokkusurumine või krigistamine, orienteerumatus, tegutsemistahte puudus;
- lihaste äkilised või tahtmatud tõmbused, rahutuse tunne või võimetus rahulikult paigal seista või istuda, närviline olek, keskendumisraskused, maitsetundlikkuse muutused, võimetus kontrollida oma liigutusi, nt lihaste koordineerimatud või tahtmatud liigutused, rahutute jalgade sündroom, unehäired;
- laiad pupillid (tume silmatera on laienenud), nägemishäired;
- peapööritustunne või keerlemistunne (vertiigo), kõrvavalu;
- kiired ja/või ebaregulaarsed südamelöögid;
- minestamine, pööritustunne, tasakaalusetunne või minestamine püstitõusmisel, külmad sõrmed ja/või varbad;
- pingetunne kõris, ninaverejooks;
- veriokse või must tõrvataoline väljaheide, gastroenteriit, röhitsemine, neelamisraskused;
- maksapõletik, mis põhjustab kõhuvalu ja naha või silmavalgete kollasust;
- öine higistamine, nõgeslööve, külm higi, ülitundlikkus päikesevalgusele, suurenenud kalduvus verevalumite tekkeks;
- lihasejäikus, lihasetõmbused;
- raskused urineerimisel või võimetus urineerida, raskused urineerimise alustamisel, vajadus öösel urineerida, vajadus urineerida sagedamini kui muidu, nõrk uriinijuga;
- ebatavalised tupekaudsed verejooksud, ebakorrapärased menstruatsioonid, sh vererohked, valulikumad, ebaregulaarsed või pikad menstruatsioonid, ebatavaliselt vähese vereeritusega või puuduvad menstruatsioonid, valu munandites või munandikotis;
- rindkerevalu, külmatunne, janu, värisemine, kuumatunne, ebatavaline kõnnak;
- kehakaalu suurenemine;
- Duloxetine Zentiva võib tekitada ka selliseid toimeid, millest te ise teadlik ei ole, nt maksaensüümide aktiivsuse suurenemine või kaaliumi, kreatiinfosfokinaasi-, suhkru- või kolesteroolisisalduse suurenemine veres.

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

- rasked allergilised reaktsioonid, mis võivad põhjustada hingamisraskusi või peapööritustunnet koos turses keele või huultega, allergilised reaktsioonid;
- kilpnäärme aktiivsuse langus, mis põhjustab väsimust või kehakaalu suurenemist;
- organismi veetustumine, vere naatriumisalduse vähenemine (enamasti eakatel inimestel; selle sümptomid võivad olla peapööritustunne, nõrkus, segasus, unine või väga väsinud olek, või iiveldus või oksendamine, raskemad sümptomid on minestamine, krampid või kukkumine), antidiureetilise hormooni liignõristuse sündroom (SIADH);
- enesetapukäitumine, mania (üliaktiivsus, peas ringi kihutavad mõtted ja vähenenud unevajadus), hallutsinatsioonid, agressiivsus ja viha;
- serotoniinisüüandroom (harvaesinev reaktsioon, mis võib põhjustada ülimalt õnnetunnet, uimasust, kohmakust, rahutust, joobnud olekut, palavikku, higistamist või lihasejäikust), krampid;
- silmasisese rõhu suurenemine (glaukoom);
- kõha, vilisev hingamine ja õhupuudus, millega võib kaasneda kõrge kehatemperatuur;
- suupõletik, helepunase vere tekkimine väljaheitesse, halb hingeõhk, jämesoole põletik (põhjustab kõhulahtisust);
- maksapuudulikkus, naha ja silmavalgete kollasus (kollatõbi);
- Stevensi-Johnsoni süüandroom (raske haigus, mis kulgeb villidega nahal, suus, silmadel ja suguelunditel), rased allergilised reaktsioonid, mis põhjustavad näo- ja kõriturset (angioödeem);
- lõualihaste kokkutõmbed;

- uriini ebaharilik lõhn;
- menopausi sümptomid, ebanormaalne piimateke rindades nii meestel kui naistel;
- ülemäärane tupeverejooks vahetult peale sünnitust (sünnitusjärgne verejooks).

#### **Väga harva esinevad kõrvaltoimed (võivad esineda kuni 1-l inimesel 10 000-st)**

- naha veresoonte põletik (kutaanne vaskuliit).

#### **Kõrvaltoimetest teatamine**

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada [riikliku teavitussüsteemi](#) (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

### **5. Kuidas Duloxetine Zentivat säilitada**

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil/blistolil pärast „EXP“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

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

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

### **6. Pakendi sisu ja muu teave**

#### **Mida Duloxetine Zentiva sisaldab**

Toimeaine on duloksetiin. Iga kapsel sisaldab duloksetiinvesinikkloriidi, mis vastab 30 või 60 mg duloksetiinile.

Teised koostisosad on

Kapsli sisu: sahharoos, maisitärklis, hüpromelloos, talk, hüpromelloosatsetaatsuktsinaat, trietüültsitraat.

Kapsli kest

*Duloxetine Zentiva 30 mg*

Kapsli kaas: indigokarmiin (E132), titaandioksiid (E171), želatiin.

Kapsli keha: titaandioksiid (E171), želatiin.

*Duloxetine Zentiva 60 mg*

Kapsli kaas: indigokarmiin (E132), titaandioksiid (E171), želatiin.

Kapsli keha: kollane raudoksiid (E172), titaandioksiid (E171), želatiin.

#### **Kuidas Duloxetine Zentiva välja näeb ja pakendi sisu**

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

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

30 mg kapslid on läbipaistmatu valge keha ja läbipaistmatu helesinise kaanega želatiinist kõvakapslid, mille pikkus on ligikaudu 15,9 mm, ning sisaldavad valkjaid kuni helepruunikas-kollaseid pelleteid.

60 mg kapslid on läbipaistmatu elevantiluvärvi keha ja läbipaistmatu helesinise kaanega želatiinist kõvakapslid, mille pikkus on ligikaudu 19,4 mm, ning sisaldavad valkjaid kuni helepruunikas-kollaseid pelleteid.

Duloxetine Zentiva 30 mg pakendis 7, 28, 56, 84 ja 98 kapslit.



Duloxetine Zentiva 60 mg on pakendis 14, 28, 56, 84 ja 98 kapslit.  
Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

### **Müügiloa hoidja**

Zentiva, k.s.  
U Kabelovny 130  
102 37 Praha 10  
Tšehhi Vabariik

### **Tootja**

S.C. Zentiva S.A  
Theodor Pallady Nr 50  
032266 Bucharest  
Rumeenia

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

### **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

### **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

**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

**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

**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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

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

**Infoleht on viimati uuendatud**

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