

**PRÍLOHA I**

**SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU**

## 1. NÁZOV LIEKU

Duloxetine Zentiva 30 mg tvrdé gastrorezistentné kapsuly  
Duloxetine Zentiva 60 mg tvrdé gastrorezistentné kapsuly

## 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

### Duloxetine Zentiva 30 mg tvrdé gastrorezistentné kapsuly

Každá kapsula obsahuje duloxetínumchlorid v množstve zodpovedajúcom 30 mg duloxetínu.

#### Pomocná látka so známym účinkom:

Každá kapsula obsahuje 42,26 – 46,57 mg sacharózy.

### Duloxetine Zentiva 60 mg tvrdé gastrorezistentné kapsuly

Každá kapsula obsahuje duloxetínumchlorid v množstve zodpovedajúcom 60 mg duloxetínu.

#### Pomocná látka so známym účinkom:

Každá kapsula obsahuje 84,51 – 93,14 mg sacharózy.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

## 3. LIEKOVÁ FORMA

Tvrdá gastrorezistentná kapsula

### Duloxetine Zentiva 30 mg tvrdé gastrorezistentné kapsuly

Tvrdé nepriehľadné želatínové kapsuly s dĺžkou približne 15,9 mm s bielym nepriehľadným telom a svetlomodrým nepriehľadným viečkom, ktoré obsahujú takmer biele až slabohnedožlté guľovité pelety.

### Duloxetine Zentiva 60 mg tvrdé gastrorezistentné kapsuly

Tvrdé nepriehľadné želatínové kapsuly s dĺžkou približne 19,4 mm s nepriehľadným telom s farbou slonoviny a svetlomodrým nepriehľadným viečkom, ktoré obsahujú takmer biele až slabohnedožlté guľovité pelety.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikácie

Liečba veľkej depresívnej poruchy.  
Liečba diabetickej periférnej neuropatickej bolesti.  
Liečba generalizovanej úzkostnej poruchy.

Duloxetine Zentiva je indikovaný u dospelých.  
Ďalšie informácie nájdete v časti 5.1.

## 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

### Dávkovanie

#### *Veľká depresívna porucha*

Počiatočná a odporúčaná udržiavacia dávka je 60 mg jedenkrát denne s jedlom alebo bez jedla. V klinických štúdiách boli z hľadiska bezpečnosti hodnotené podané dávky vyššie ako 60 mg jedenkrát denne až po maximálnu dávku 120 mg denne. Klinický dôkaz o tom, že by pacienti nereagujúci na počiatočnú odporúčanú dávku mohli profitovať zo vzostupnej titrácie dávky však neexistuje.

Odpoveď na liečbu sa spravidla objaví po 2-4 týždňoch liečby.

Po konsolidácii antidepresívnej odpovede na liečbu sa odporúča v liečbe pokračovať ešte niekoľko mesiacov, aby sa zabránilo relapsu. U pacientov odpovedajúcich na liečbu duloxetínom a s históriou opakujúcich sa depresívnych epizód treba zväziť ďalšiu dlhodobú liečbu s dávkou 60 až 120 mg/deň.

#### *Generalizovaná úzkostná porucha*

Odporúčaná počiatočná dávka u pacientov s generalizovanou úzkostnou poruchou je 30 mg jedenkrát denne s jedlom alebo bez jedla. U pacientov bez dostatočnej odpovede sa má dávka zvýšiť na 60 mg, čo je zvyčajná udržiavacia dávka u väčšiny pacientov.

U pacientov, ktorí trpia tiež veľkou depresívnou poruchou, počiatočná a udržiavacia dávka je 60 mg jedenkrát denne (prosím pozri tiež vyššie odporúčanie dávkovania).

Preukázalo sa, že dávky až do 120 mg denne sú účinné a v klinických štúdiách boli hodnotené aj z hľadiska bezpečnosti. U pacientov s nedostatočnou odpoveďou na 60 mg sa môže zväziť zvýšenie dávky až na 90 mg alebo 120 mg. Dávka sa má zvyšovať podľa klinickej odpovede a znášanlivosti.

Po konsolidácii odpovede na liečbu sa odporúča v liečbe pokračovať ešte niekoľko mesiacov, aby sa zabránilo relapsu.

#### *Diabetická periférna neuropatická bolesť*

Počiatočná a odporúčaná udržiavacia dávka je 60 mg jedenkrát denne s jedlom alebo bez jedla. V klinických štúdiách boli z hľadiska bezpečnosti hodnotené dávky vyššie ako 60 mg jedenkrát denne až po maximálnu dávku 120 mg denne podané v rovnomerne rozdelených dávkach. Plazmatická koncentrácia duloxetínu preukazuje veľkú interindividuálnu variabilitu (pozri časť 5.2). V dôsledku toho môže niektorým pacientom, ktorí nedostatočne reagujú na dávku 60 mg, vyššia dávka prospieť.

Odpoveď na liečbu sa má vyhodnocovať po dvoch mesiacoch liečby. U pacientov s nedostatočnou počiatočnou odpoveďou je dodatočná odpoveď po uplynutí tejto doby nepravdepodobná.

Prínos liečby je potrebné pravidelne prehodnocovať (minimálne každé tri mesiace) (pozri časť 5.1).

### Osobitné skupiny

#### *Starší pacienti*

Vyšší vek sám o sebe nie je dôvodom pre úpravu dávky. K liečbe starších pacientov je však potrebné pristupovať opatrne, najmä pri dávke duloxetínu 120 mg denne pri liečbe veľkej depresívnej poruchy alebo generalizovanej úzkostnej poruchy, kde sú údaje obmedzené (pozri časti 4.4 a 5.2).

#### *Porucha funkcie pečene*

Duloxetine Zentiva sa nesmie používať u pacientov, ktorí trpia ochorením pečene poškodzujúcim jej funkciu (pozri časti 4.3 a 5.2).

### *Porucha funkcie obličiek*

U pacientov s miernym alebo stredne závažným poškodením obličiek (klírens kreatinínu 30 až 80 ml/min) nie je nutné upravovať dávku. Duloxetine Zentiva nesmú užívať pacienti so závažným poškodením obličiek (klírens kreatinínu < 30 ml/min, pozri časť 4.3).

### *Pediatrická populácia*

Duloxetín sa nemá používať u detí a dospievajcich vo veku do 18 rokov na liečbu veľkej depresívnej poruchy z dôvodu obáv o bezpečnosť a účinnosť (pozri časti 4.4, 4.8 a 5.1).

Bezpečnosť a účinnosť duloxetínu na liečbu generalizovanej úzkostnej poruchy u pediatrických pacientov vo veku 7-17 rokov neboli stanovené. Aktuálne dostupné údaje sú uvedené v častiach 4.8, 5.1 a 5.2.

Bezpečnosť a účinnosť duloxetínu na liečbu diabetickej periférnej neuropatickej bolesti sa neskúmali. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

### *Ukončenie liečby*

Je potrebné vyhnúť sa náhlemu vysadeniu. Pri ukončovaní liečby liekom Duloxetine Zentiva sa má dávka znižovať postupne aspoň počas jedného až dvoch týždňov, aby sa znížilo riziko príznakov z vysadenia (pozri časti 4.4 a 4.8). Ak sa po znížení dávky alebo po vysadení liečby objavia neznesiteľné príznaky z vysadenia, je potrebné zvážiť podávanie predtým predpísanej dávky. Neskôr môže lekár pokračovať v znižovaní dávky, ale oveľa postupnejšie.

### Spôsob podávania

Na perorálne použitie.

## **4.3 Kontraindikácie**

Precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Kontraindikované je súbežné podávanie lieku Duloxetine Zentiva s neselektívnymi ireverzibilnými inhibítormi monoaminoxidázy (MAO) (pozri časť 4.5).

Ochorenie pečene s následkom poruchy funkcie pečene (pozri časť 5.2).

Duloxetine Zentiva sa nemá používať v kombinácii s fluvoxamínom, ciprofloxacínom alebo enoxacínom (t.j. silnými inhibítormi CYP1A2), pretože táto kombinácia vedie k zvýšenej plazmatickej koncentrácii duloxetínu (pozri časť 4.5).

Závažná porucha funkcie obličiek (klírens kreatinínu < 30 ml/min) (pozri časť 4.4).

Začatie liečby liekom Duloxetine Zentiva je kontraindikované u pacientov s nekontrolovanou hypertenziou, pretože by mohlo vystaviť pacientov potenciálnemu riziku vzniku hypertenznej krízy (pozri časti 4.4 a 4.8).

## **4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní**

### Mánia a záchvaty

Duloxetín sa má s opatnosťou používať u pacientov, ktorí majú v anamnéze mániu alebo diagnózu bipolárnej poruchy a/alebo záchvaty.

## Mydriáza

Mydriáza sa udáva v spojitosti s duloxetínom, preto je potrebné postupovať opatrne pri predpisovaní lieku Duloxetine Zentiva pacientom so zvýšeným vnútroočným tlakom alebo pacientom, u ktorých je riziko vzniku akútneho glaukómu s úzkym uhlom.

## Tlak krvi a srdcová frekvencia

U niektorých pacientov bolo užívanie duloxetínu spojené so zvýšeným krvným tlakom a klinicky významnou hypertenziou. Môže to súvisieť s noradrenergickým pôsobením duloxetínu. V súvislosti s duloxetínom boli zaznamenané prípady hypertenznej krízy, hlavne u pacientov s preexistujúcou hypertenziou. Preto sa u pacientov so známou hypertenziou a/alebo iným ochorením srdca odporúča monitorovanie krvného tlaku, najmä počas prvého mesiaca liečby. Pacientom, ktorých zdravotný stav by sa mohol zhoršiť zvýšením srdcovej frekvencie alebo zvýšením krvného tlaku, sa má duloxetín podávať opatrne. Opatrnosť je tiež potrebná, keď sa duloxetín podáva s liekmi, ktoré môžu narušiť jeho metabolizmus (pozri časť 4.5). U pacientov, u ktorých sa vyskytlo trvalé zvýšenie krvného tlaku počas užívania duloxetínu, je potrebné zvážiť buď zníženie dávky alebo postupné vysadenie duloxetínu (pozri časť 4.8). U pacientov s nekontrolovanou hypertenziou sa nemá začať liečba duloxetínom (pozri časť 4.3).

## Porucha funkcie obličiek

U pacientov so závažným poškodením obličiek na hemodialýze (klírens kreatinínu <30 ml/min) dochádza k zvýšenej plazmatickej koncentrácii duloxetínu. Informácie o pacientoch so závažným poškodením obličiek pozri v časti 4.3. Informácie o pacientoch s miernym alebo stredne závažným poškodením obličiek pozri v časti 4.2.

## Sérotonínový syndróm

Tak ako pri ostatných sérotonergických látkach, môže sa pri liečbe duloxetínom vyskytnúť sérotonínový syndróm, ktorý je potenciálne život ohrozujúcim stavom, najmä pri súčasnom podávaní iných sérotonínových látok (vrátane SSRI, SNRI, tricyklických antidepresív alebo triptánov), látok, ktoré upravujú metabolizmus sérotonínu ako napr. IMAO, antipsychotiká či ďalšie dopamínové antagonisty alebo opioidy ako buprenorfín (s naloxónom alebo bez neho), tramadol a petidín, ktoré môžu mať vplyv na sérotonergický neurotransmitterový systém (pozri časti 4.3 a 4.5).

Príznaky sérotonínového syndrómu môžu zahŕňať zmeny psychického stavu (napr. agitáciu, halucinácie, kómu), autonómnou nestabilitu (napr. tachykardiu, labilný krvný tlak, hypertermiu), neuromuskulárne aberácie (napr. hyperreflexiu, poruchu koordinácie) a/alebo gastrointestinálne príznaky (napr. nauzea, vracanie, hnačka).

Ak je súčasné podávanie duloxetínu a iných sérotonergických látok, ktoré môžu ovplyvniť sérotonergické a/alebo dopaminergické neurotransmitterové systémy, klinicky opodstatnené, odporúča sa dôkladné sledovanie pacienta, najmä na začiatku liečby a pri zvyšovaní dávok.

Pri podozrení na sérotonínový syndróm je potrebné zvážiť zníženie dávky alebo prerušenie liečby v závislosti od závažnosti príznakov.

## Ľubovník bodkovaný

Nežiaduce reakcie sa môžu častejšie vyskytovať v priebehu súbežného užívania lieku Duloxetine Zentiva a bylinných prípravkov obsahujúcich ľubovník bodkovaný (*Hypericum perforatum*).

## Samovražda

### *Veľká depresívna porucha a generalizovaná úzkostná porucha*

Depresiu sprevádza vyššie riziko suicidálnych myšlienok, sebapoškodzovania a samovraždy (udalosti spojené so samovraždou). Toto riziko pretrváva, až kým sa nedostaví významná remisia. Keďže zlepšenie nemusí nastať v priebehu prvých niekoľkých alebo viacerých týždňov liečby, pacient má byť starostlivo sledovaný, až kým sa toto zlepšenie nedostaví. Je všeobecná klinická skúsenosť, že v skorých fázach zotavovania môže riziko samovraždy vzrásť.

Aj ostatné psychické poruchy, na liečbu ktorých sa duloxetín predpisuje, môžu byť spojené so zvýšeným rizikom udalostí spojených so samovraždou. Navyše tieto poruchy môžu byť komorbidné s veľkou depresívnou poruchou. Pri liečbe pacientov s ostatnými psychickými poruchami sa majú preto sledovať rovnaké opatrenia ako pri liečbe pacientov s veľkou depresívnou poruchou.

Pacienti s anamnézou udalostí spojených so samovraždou alebo tí, ktorí vykazovali významnú mieru suicidálnych myšlienok pred začatím liečby majú vyššie riziko výskytu suicidálnych myšlienok alebo suicidálneho správania a majú byť počas liečby starostlivo sledovaní. Metaanalýza placebom kontrolovaných klinických štúdií s antidepresívami u psychiatrických ochorení ukázala zvýšené riziko suicidálneho správania u antidepresív v porovnaní s placebom u pacientov mladších ako 25 rokov.

V priebehu liečby duloxetínom alebo krátko po ukončení tejto liečby boli zaznamenané prípady výskytu suicidálnych myšlienok a suicidálneho správania (pozri časť 4.8).

U pacientov a najmä u tých s vysokým rizikom, by mal liekovú terapiu sprevádzať starostlivý dohľad, hlavne počas počiatočnej liečby a po zmenách dávky. Pacienti (a opatrovníci pacientov) majú byť upozornení na potrebu sledovať akékoľvek klinické zhoršenie, suicidálne správanie alebo myšlienky a nezvyčajné zmeny správania a na potrebu okamžitého vyhľadania lekárskej pomoci, ak sú tieto príznaky prítomné.

### *Diabetická periférna neuropatická bolesť*

Rovnako ako u iných liekov s podobným farmakologickým účinkom (antidepresíva) boli v priebehu liečby duloxetínom alebo krátko po ukončení tejto liečby zaznamenané prípady výskytu suicidálnych predstáv a suicidálneho správania. Čo sa týka rizikových faktorov pre suicidalitu pri depresii, pozri vyššie. Lekári majú povzbudiť svojich pacientov, aby kedykoľvek uviedli akékoľvek rušivé myšlienky alebo pocity, ktoré sa u nich vyskytnú.

## Podávanie deťom a dospievajúcim mladším ako 18 rokov

Duloxetín sa nemá užívať na liečbu detí a dospievajúcich mladších ako 18 rokov. V klinických štúdiách bolo u detí a dospievajúcich liečených antidepresívami častejšie pozorované suicidálne správanie (suicidálne pokusy a suicidálne myšlienky) a hostilita (prevažne agresia, protichodné správanie a zlosť) v porovnaní s tými, ktorým bolo podávané placebo. Ak sa rozhodnutie o liečbe založené na objektívnej potrebe predsa len urobí, musí byť pacient starostlivo sledovaný kvôli výskytu samovražedných príznakov (pozri časť 5.1). Navyše chýbajú údaje o bezpečnosti dlhodobého podávania u detí a dospievajúcich týkajúce sa rastu, dospievania a kognitívneho a behaviorálneho vývoja (pozri časť 4.8).

## Krvácanie

V súvislosti s inhibítormi spätného vychytávania sérotonínu (SSRI) a selektívnymi inhibítormi spätného vychytávania sérotonínu/noradrenalínu (SNRI), vrátane duloxetínu, boli zaznamenané prípady abnormalít spojených s krvácaním, ako sú ekchymóza, purpura a gastrointestinálne krvácanie. Duloxetín môže zvýšiť riziko popôrodného krvácania (pozri časť 4.6). U pacientov užívajúcich antikoagulačnú a/alebo lieky, o ktorých je známe, že ovplyvňujú funkciu krvných doštičiek (napr. nesteroidné protizápalové lieky (NSAID) alebo kyselina acetylsalicylová (ASA) a u pacientov náchylných na krvácanie sa odporúča postupovať s opatrnosťou.

## Hyponatriémia

Pri podávaní duloxetínu bola hlásená hyponatriémia, vrátane prípadov, kedy sérová koncentrácia sodíka bola nižšia ako 110 mmol/l. Hyponatriémia môže byť spôsobená syndrómom neadekvátnej sekrécie antidiuretického hormónu (syndrome of inappropriate anti-diuretic hormone, SIADH). Najviac prípadov hyponatriémie bolo hlásených u starších pacientov, najmä ak boli spojené s nedávnou anamnézou alebo s predispozičnými podmienkami k poruche rovnováhy tekutín. U pacientov so zvýšeným rizikom vzniku hyponatriémie ako sú starší pacienti, pacienti s cirhózou alebo dehydratovaní pacienti alebo pacienti liečení diuretikami je potrebná opatrnosť.

## Ukončenie liečby

Pri prerušení liečby je výskyt príznakov z vysadenia častý, hlavne ak je vysadenie náhle (pozri časť 4.8). V klinických štúdiách sa nežiaduce účinky pri náhlom vysadení liečby vyskytovali približne u 45% pacientov liečených duloxetínom a u 23% pacientov užívajúcich placebo. Riziko príznakov z vysadenia pozorovaných u SSRI a SRNI môže závisieť od niekoľkých faktorov, vrátane dĺžky liečby, dávky a rýchlosti znižovania dávky. Najčastejšie hlásené reakcie sú uvedené v časti 4.8. Zvyčajne sú príznaky slabé alebo mierne, avšak u niektorých pacientov môžu mať závažnejší charakter. Obyčajne sa objavia v priebehu prvých dvoch dní vysadzovania liečby, ale vzácne boli hlásené takéto príznaky u pacientov, ktorí nedopatrením vynechali dávku. Zvyčajne tieto príznaky vymiznú bez liečby, obyčajne v priebehu 2 týždňov, hoci u niektorých osôb to môže trvať dlhšie (2-3 mesiace alebo viac). Preto sa pri vysadzovaní liečby odporúča postupné znižovanie dávky duloxetínu počas minimálne 2 týždňov, podľa potreby pacienta (pozri časť 4.2).

## Starší pacienti

Údaje o použití 120 mg duloxetínu u starších pacientov s veľkou depresívnou poruchou a generalizovanou úzkostnou poruchou sú obmedzené. Preto je pri liečbe starších pacientov s maximálnou dávkou potrebná zvýšená opatrnosť (pozri časti 4.2 a 5.2).

## Akatízia/psychomotorický nepokoj

Užívanie duloxetínu je spájané so vznikom akatízie, ktorá sa prejavuje subjektívne nepríjemným alebo trýznivým nepokojom a potrebou pohybovať sa, často sprevádzané neschopnosťou pokojne sedieť alebo stáť. Najväčšia pravdepodobnosť jej výskytu je v priebehu prvých týždňov liečby. Na pacientov, u ktorých sa vyskytnú tieto príznaky, by mohlo mať zvýšenie dávky negatívny dopad.

## Lieky obsahujúce duloxetín

Duloxetín sa používa pod rôznymi obchodnými názvami vo viacerých indikáciách (liečba diabetickej neuropatickej bolesti, veľkej depresívnej poruchy, generalizovanej úzkostnej poruchy a stresovej inkontinencie moču). Je nutné vyvarovať sa používania viac ako jedného z týchto produktov súčasne.

## Hepatitída/zvýšené hepatálne enzýmy

Pri podávaní duloxetínu boli hlásené prípady poškodenia pečene, vrátane závažných nárastov hladín hepatálnych enzýmov (>10 násobok hornej hranice normy), hepatitídy a žltacky (pozri časť 4.8). Väčšina z nich sa objavila počas prvých mesiacov liečby. Charakter poškodenia pečene bol prevažne hepatocelulárny. Duloxetín sa má užívať s opatrnosťou u pacientov liečených inými liekmi, ktoré sú spájané s poškodením pečene.

## Sexuálna dysfunkcia

Selektívne inhibítory spätného vychytávania sérotonínu (selective serotonin reuptake inhibitors, SSRI)/inhibítory spätného vychytávania sérotonínu a noradrenalínu (serotonin norepinephrine reuptake inhibitors, SNRI) môžu vyvolať príznaky sexuálnej dysfunkcie (pozri časť 4.8). Boli prijaté

hlásenia o dlhodobej sexuálnej dysfunkcii, pričom príznaky pokračovali aj napriek ukončeniu liečby SSRI/SNRI.

### Sacharóza

Duloxetine Zentiva tvrdé gastrorezistentné kapsuly obsahujú sacharózu. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami intolerancie fruktózy, glukózo-galaktózovej malabsorpcie alebo deficitu sacharázy a izomaltázy nesmú užívať tento liek.

## **4.5 Liekové a iné interakcie**

### Inhibítory monoaminoxidázy (IMAO)

Z dôvodu rizika vzniku sérotonínového syndrómu sa duloxetín nemá používať v kombinácii s neselektívnymi ireverzibilnými inhibítormi monoaminoxidázy (IMAO) alebo minimálne 14 dní od ukončenia liečby IMAO. Vychádzajúc z biologického polčasu duloxetínu, liečbu s IMAO je možné začať najskôr 5 dní po vysadení lieku Duloxetine Zentiva (pozri časť 4.3).

Súbežné užívanie lieku Duloxetine Zentiva so selektívnymi reverzibilnými IMAO, ako je moklobemid, sa neodporúča (pozri časť 4.4). Antibiotikum linezolid je reverzibilným neselektívnym IMAO a nemá sa podávať pacientom užívajúcim duloxetín (pozri časť 4.4).

### Inhibítory CYP1A2

Keďže CYP1A2 sa zúčastňuje na metabolizme duloxetínu, súčasné užívanie duloxetínu spolu so silnými inhibítormi CYP1A2 pravdepodobne vedie k zvýšenej koncentrácii duloxetínu. Fluvoxamín (100 mg raz denne) ako silný inhibítor CYP1A2, znížil zdanlivý plazmatický klírens duloxetínu o približne 77%, pričom 6-násobne vzrástla AUC<sub>0-t</sub>. Duloxetine Zentiva sa preto nemá podávať v kombinácii so silnými inhibítormi CYP1A2 typu fluvoxamínu (pozri časť 4.3).

### Lieky s vplyvom na CNS

Riziko užívania duloxetínu v kombinácii s inými liekmi s vplyvom na CNS nebolo systematicky hodnotené, okrem prípadov opísaných v tejto časti. V dôsledku toho sa pri užívaní duloxetínu v kombinácii s inými centrálnymi pôsobiacimi liekmi alebo látkami, vrátane alkoholu a liekov so sedatívnym účinkom (napr. benzodiazepíny, morfinomimetiká, antipsychotiká, fenobarbital, sedatívne antihistaminiká) odporúča postupovať s opatrnosťou.

### Sérotonínové látky

Sérotonínový syndróm bol v zriedkavých prípadoch zaznamenaný u pacientov, ktorí užívali selektívne inhibítory spätného vychytávania sérotonínu/inhibítory spätného vychytávania sérotonínu a noradrenalínu (SSRI/SNRI) spolu s látkami, ktoré majú sérotonergické účinky. Opatrnosť sa odporúča v prípade, ak sa duloxetín užíva súbežne so sérotonergickými látkami akými sú SSRI, SNRI a tricyklické antidepresíva ako klomipramín alebo amitriptylín, IMAO, akými sú moklobemid alebo linezolid, s ľubovníkom bodkovaným (*Hypericum perforatum*) alebo triptánmi, buprenorfinom, tramadolom, petidínom a tryptofánom (pozri časť 4.4).

### Účinok duloxetínu na iné lieky

#### *Lieky metabolizované CYP1A2*

Súčasné podávanie duloxetínu (60 mg dvakrát denne) nemalo významný vplyv na farmakokinetiku teofylínu, ktorý je substrátom CYP1A2.

#### *Lieky metabolizované CYP2D6*

Duloxetín je mierny inhibítor CYP2D6. Keď sa duloxetín v dávke 60 mg dvakrát denne podal súčasne s jednorazovou dávkou dezipramínu (substrát CYP2D6), AUC dezipramínu sa trojnásobne zvýšila.



Súčasné podávanie duloxetínu (40 mg dvakrát denne) zvyšuje AUC tolterodínu (2 mg dvakrát denne) v rovnovážnom stave o 71%, nijako však neovplyvnilo farmakokinetiku jeho aktívneho 5-hydroxy metabolitu; úprava dávkovania sa neodporúča. Opatrnosť sa však odporúča v prípade, že sa duloxetín podáva súbežne s liekmi, ktoré sú metabolizované prevažne izoenzýmom CYP2D6 (risperidón, tricyklické antidepresíva [TCAs] ako sú nortriptylín, amitriptylín a imipramín), najmä ak tieto majú úzky terapeutický index (ako je flekainid, propafenón a metoprolol).

#### *Perorálne kontraceptíva a iné steroidové látky*

Výsledky štúdií *in vitro* preukázali, že duloxetín neindukuje katalytickú aktivitu izoenzýmov CYP3A. Špecifické *in vivo* liekové interakčné štúdie zrealizované neboli.

#### *Antikoagulancia a antiagregancia*

Opatrnosť je potrebná, keď sa duloxetín kombinuje s perorálnymi antikoagulanciami alebo antiagreganciami kvôli možnému zvýšeniu rizika krvácania, ktoré sa pripisuje farmakodynamickej interakcii. Okrem toho sa zaznamenali zvýšené hodnoty INR u pacientov liečených warfarínom, ktorým sa súčasne podával duloxetín. Avšak súčasné podávanie duloxetínu s warfarínom zdravým dobrovoľníkom v ustálenom stave v rámci farmakologického klinického skúšania nemalo za následok klinicky významné zmeny INR oproti počiatočným hodnotám ani zmeny farmakokinetiky R- alebo S-warfarínu.

#### Účinok iných liekov na duloxetín

#### *Antacidá a antagonosti H2 receptorov*

Súbežné podávanie duloxetínu a antacid obsahujúcich hliník a horčík alebo duloxetínu s famotidínom nijako významne neovplyvnilo rýchlosť či rozsah absorpcie duloxetínu po podaní dávky 40 mg perorálne.

#### *Induktory CYP1A2*

Populačné farmakokinetické analýzy preukázali, že fajčiari majú takmer o 50% nižšie plazmatické koncentrácie duloxetínu než nefajčiari.

## **4.6 Fertilita, gravidita a laktácia**

### Fertilita

V štúdiách na zvieratách duloxetín nemal vplyv na samčiu fertilitu a u samičiek bol vplyv evidentný iba pri dávkach, ktoré boli pre matku toxické.

### Gravidita

Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu pri hladinách systémovej expozície (AUC) duloxetínu nižších než je maximálna klinická expozícia (pozri časť 5.3).

Dve veľké observačné štúdie (jedna z USA zahŕňajúca 2 500 vystavených duloxetínu počas prvého trimestra a jedna z EÚ zahŕňajúca 1 500 vystavených duloxetínu počas prvého trimestra) nenaznačujú celkové zvýšené riziko závažných vrodených malformácií. Analýza špecifických malformácií, ako sú srdcové malformácie, podáva nepresvedčivé výsledky.

V EÚ štúdiu bola expozícia matky duloxetínu počas neskorého tehotenstva (kedykoľvek od 20. týždňa tehotenstva po pôrod) spojená so zvýšeným rizikom predčasného pôrodu (menej ako 2-násobne, čo zodpovedá približne 6 ďalším predčasným pôrodom na 100 žien liečených duloxetínom v neskorom tehotenstve). Väčšina sa vyskytla medzi 35. a 36. týždňom tehotenstva. Táto asociácia sa v štúdiu z USA nepozorovala.

Údaje z observačných štúdií v USA poskytli dôkazy o zvýšenom riziku (menej ako 2-násobné) popôrodného krvácania po expozícii duloxetínu počas posledného mesiaca pred pôrodom.

Epidemiologické údaje naznačujú, že používanie SSRI počas tehotenstva, zvlášť v pokročilom štádiu tehotenstva, môže zvýšiť riziko perzistentnej pľúcnej hypertenzie u novorodencov (PPHN). Hoci žiadna štúdia nesledovala súvislosť medzi PPHN a liečbou SNRI, toto potenciálne riziko sa nedá vylúčiť pri duloxetíne, berúc do úvahy podobný mechanizmus účinku (inhibícia spätného vychytávania sérotonínu).

Ako aj u iných sérotonergických liekov, ak matka užívala krátko pred pôrodom duloxetín, u novorodenca sa môžu vyskytnúť príznaky z vysadenia. Príznaky z vysadenia pozorované pri duloxetíne môžu zahŕňať hypotóniu, tras, nepokoj, problémy s príjmom potravy, ťažkosti s dýchaním a kŕče. Väčšina prípadov sa vyskytla buď pri pôrode alebo niekoľko dní po pôrode.

Duloxetín sa má užívať v priebehu gravidity len vtedy, ak jej potenciálny prínos prevýši možné riziko pre plod. Ženy, ktoré otehotnejú alebo zamýšľajú otehotnieť v priebehu liečby, je potrebné informovať, aby na to upozornili svojho lekára.

#### Dojčenie

Duloxetín je veľmi málo vylučovaný do materského mlieka vychádzajúc zo štúdie so 6 dojčiacimi ženami, ktoré nedojčili svoje deti. Odhadovaná denná dávka u dojčaťa v mg/kg je približne 0,14% dávky podanej matke (pozri časť 5.2). Keďže nie je známa bezpečnosť podávania duloxetínu u dojčiat, užívanie duloxetínu sa počas dojčenia neodporúča.

#### **4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje**

Neuskutočnili sa žiadne štúdie o účinkoch na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Duloxetín môže súvisieť s útlmom a závratom. Pacienti sa majú poučiť, že v prípade, ak sa u nich objaví útlm alebo závrat, majú sa vyvarovať potenciálne nebezpečných úloh, akými sú vedenie vozidiel alebo obsluha strojov.

#### **4.8 Nežiaduce účinky**

##### Zhrnutie bezpečnostného profilu

Najčastejšie uvádzané nežiaduce reakcie u pacientov liečených duloxetínom boli nauzea, bolesť hlavy, sucho v ústach, somnolencia a závrat. Väčšinou však boli tieto časté nežiaduce reakcie len mierne či stredne závažné, objavili sa krátko po začiatku terapie a väčšinou mali tendenciu odznieť aj keď liečba pokračovala.

##### Tabuľkové zhrnutie nežiaducich reakcií

Tabuľka 1 uvádza výskyt nežiaducich reakcií zaznamenaný zo spontánných hlásení a v placebom kontrolovaných klinických štúdiách.

##### *Tabuľka 1: Nežiaduce reakcie*

Frekvencia je definovaná nasledovne: veľmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), menej časté ( $\geq 1/1\,000$  až  $< 1/100$ ), zriedkavé ( $\geq 1/10\,000$  až  $< 1/1\,000$ ), veľmi zriedkavé ( $< 1/10\,000$ ).

V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce účinky usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

Veľmi časté	Časté	Menej časté	Zriedkavé	Veľmi zriedkavé
<i>Infekcie a nákazy</i>				
		Laryngitída		
<i>Poruchy imunitného systému</i>				

Veľmi časté	Časté	Menej časté	Zriedkavé	Veľmi zriedkavé
			Anafylaktická reakcia Hypersenzitivita	
<i>Poruchy endokrinného systému</i>				
			Hypotyreóza	
<i>Poruchy metabolizmu a výživy</i>				
	Pokles chuti do jedla	Hyperglykémia (hlásená hlavne u pacientov s diabetom)	Dehydratácia Hyponatriémia SIADH <sup>6</sup>	
<i>Psychické poruchy</i>				
	Nespavosť Agitácia Pokles libida Úzkosť Abnormálny orgazmus Abnormálne sny	Suicidálne myšlienky <sup>5,7</sup> Porucha spánku Škrípanie zubami Dezorientácia Apatia	Suicidálne správanie <sup>5,7</sup> Mánia Halucinácie Agresia a hnev <sup>4</sup>	
<i>Poruchy nervového systému</i>				
Bolesť hlavy Spavosť	Závrat Letargia Tras Parestézia	Myoklónia Akatízia <sup>7</sup> Nervozita Porucha pozornosti Porucha chuti Dyskinéza Syndróm nepokojných nôh Znížená kvalita spánku	Sérotonínový syndróm <sup>6</sup> Kŕč <sup>1</sup> Psychomotorický nepokoj <sup>6</sup> Extrapyramídové príznaky <sup>6</sup>	
<i>Poruchy oka</i>				
	Neostré videnie	Mydriáza Zhoršenie zraku	Glaukóm	
<i>Poruchy ucha a labyrintu</i>				
	Tinitus <sup>1</sup>	Vertigo Bolesť ucha		
<i>Poruchy srdca a srdcovej činnosti</i>				
	Palpitácie	Tachykardia Supraventrikulárna arytmia, hlavne atriálna fibrilácia		
<i>Poruchy ciev</i>				
	Zvýšenie krvného tlaku <sup>3</sup> Sčervenanie	Synkopa <sup>2</sup> Hypertenzia <sup>3,7</sup> Ortostatická hypotenzia <sup>2</sup> Chlad periférnej časti končatín	Hypertenzná kríza <sup>3,6</sup>	
<i>Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína</i>				
	Zívanie	ZvIERanie hrdla Epistaxa	Intersticiálna choroba pľúc <sup>10</sup> Eozinofilná pneumónia <sup>11</sup>	

Veľmi časté	Časté	Menej časté	Zriedkavé	Veľmi zriedkavé
<i>Poruchy gastrointestinálneho traktu</i>				
Nauzea Suchosť v ústach	Zápcha Hnačka Bolesť brucha Vracanie Dyspepsia Plynatosť	Gastrointestinálne krvácanie <sup>7</sup> Gastroenteritída Grganie Gastritída Dysfágia	Stomatitída Hematochézia Zápach z úst Mikroskopická kolitída <sup>9</sup>	
<i>Poruchy pečene a žlčových ciest</i>				
		Hepatitída <sup>3</sup> Zvýšené hladiny pečeňových enzýmov (ALT, AST, alkalická fosfatáza) Akútne poškodenie pečene	Zlyhanie pečene <sup>6</sup> Žltáčka <sup>6</sup>	
<i>Poruchy kože a podkožného tkaniva</i>				
	Zvýšené potenie Vyrážka	Nočné potenie Urtikária Kontaktná dermatitída Studený pot Fotosenzitívne reakcie Zvýšený sklon k tvorbe modrín	Stevensov-Johnsonov syndróm <sup>6</sup> Angioneurotický edém <sup>6</sup>	Kožná vaskulitída
<i>Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva</i>				
	Bolesť svalov a kostí Svalový kŕč	Napätie svalov Zášklby svalov	Trizmus	
<i>Poruchy obličiek a močových ciest</i>				
	Dyzúria Polakizúria	Zadržiavanie moču Močenie s oneskoreným štartom Noktúria Polyúria Slabý prúd moču	Abnormálny zápach moču	
<i>Poruchy reprodukčného systému a prsníkov</i>				
	Erektálna dysfunkcia Porucha ejakulácie Oneskorená ejakulácia	Gynekologické krvácanie Poruchy menštruácie Sexuálna dysfunkcia Testikulárna bolesť	Menopauzálne príznaky Galaktorea Hyperprolaktinémia Popôrodné krvácanie <sup>6</sup>	
<i>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania</i>				
	Pády <sup>8</sup> Únava	Bolesť v hrudi <sup>7</sup> Neobvyklé pocity Pocit chladu Smäd Zimnica Malátnosť Pocit tepla Porucha chôdze		
<i>Laboratórne a funkčné vyšetrenia</i>				

Veľmi časté	Časté	Menej časté	Zriedkavé	Veľmi zriedkavé
	Pokles hmotnosti	Nárast hmotnosti Zvýšená hladina kreatinínfosfokinázy v krvi Zvýšená hladina draslíka v krvi	Zvýšená hladina cholesterolu v krvi	

<sup>1</sup> Boli hlásené tiež prípady krčov a tinitu po skončení liečby.

<sup>2</sup> Hlavne na začiatku liečby boli hlásené prípady ortostatickej hypotenzie a synkopy.

<sup>3</sup> Pozri časť 4.4.

<sup>4</sup> Boli hlásené prípady agresie a hnevu hlavne na začiatku liečby alebo po skončení liečby.

<sup>5</sup> Boli hlásené prípady samovražedných myšlienok a samovražedného správania počas liečby duloxetínom alebo v krátkom čase po skončení liečby (pozri časť 4.4).

<sup>6</sup> Odhadovaná frekvencia na základe post-marketingového sledovania nežiaducich reakcií; nepozorované v placebom kontrolovaných klinických skúšaniach.

<sup>7</sup> Nie je štatisticky významný rozdiel oproti placebo.

<sup>8</sup> Pády boli častejšie u starších pacientov ( $\geq 65$  rokov).

<sup>9</sup> Odhadovaná frekvencia na základe údajov zo všetkých klinických skúšaní.

<sup>10</sup> Odhadovaná frekvencia na základe klinických skúšaní kontrolovaných placebom.

<sup>11</sup> Odhadovaná frekvencia nežiaducich reakcií zo sledovaní po uvedení lieku na trh, ktoré neboli pozorované v klinických skúšaniach kontrolovaných placebom.

### Opis vybraných nežiaducich reakcií

Vysadenie duloxetínu (hlavne náhle) vedie často k vzniku príznakov z vysadenia. Najčastejšie sú hlásené tieto príznaky: závrat, sensorické poruchy (vrátane parestézie alebo vnemov ako pri elektrickom šoku, najmä v hlave), poruchy spánku (vrátane insomnie a intenzívnych snov), únava, ospalosť, agitovanosť alebo úzkosť, nauzea a/alebo vracanie, tras, bolesť hlavy, myalgia, podráždenosť, hnačka a zvýšené potenie.

Zvyčajne sú tieto reakcie, v prípade SSRI a SNRI, slabé až mierne a samé odznejú, avšak u niektorých pacientov môžu byť vážne a/alebo dlhšieho trvania. Preto sa odporúča, ak nie je liečba duloxetínom ďalej potrebná, postupné vysadenie liečby znižovaním dávky (pozri časti 4.2 a 4.4).

V 12-týždňovej akútnej fáze troch klinických štúdií s duloxetínom u pacientov trpiacich diabetickou neuropatickou bolesťou došlo u pacientov liečených duloxetínom k miernemu, avšak štatisticky významnému zvýšeniu hladiny glukózy v krvi nalačno. Hodnoty HbA1c boli stabilné aj u pacientov liečených duloxetínom aj u pacientov s placebom. V následnej fáze týchto štúdií, ktorá trvala až 52 týždňov, sa objavilo v oboch skupinách pacientov zvýšenie hodnoty HbA1c, pričom priemerné zvýšenie bolo o 0,3% vyššie v skupine pacientov liečených duloxetínom. Zaznamenalo sa tiež mierne zvýšenie glukózy v krvi nalačno a celkového cholesterolu u pacientov liečených duloxetínom, pričom tieto laboratórne testy v kontrolnej skupine ukázali mierny pokles.

QT interval korigovaný podľa srdcovej frekvencie sa u pacientov liečených duloxetínom nelíšil od toho zisteného u placebom liečených pacientov. V rámci porovnania pacientov liečených duloxetínom a pacientov liečených placebom pri meraniach QT, PR, QRS, a QTcB žiadne klinicky významné rozdiely zistené neboli.

### Pediatrická populácia

V klinických štúdiách bolo duloxetínom liečených celkovo 509 pediatrických pacientov s veľkou depresívnou poruchou vo veku 7 až 17 rokov a 241 pediatrických pacientov s generalizovanou úzkostnou poruchou vo veku 7 až 17 rokov. Vo všeobecnosti bol profil nežiaducich reakcií duloxetínu u detí a dospievajúcich podobný tomu u dospelých.

Celkom 467 pediatrických pacientov pôvodne randomizovaných na duloxetín v klinických štúdiách zakúsilo zníženie hmotnosti v priemere o 0,1 kg počas 10 týždňov v porovnaní s nárastom v priemere o 0,9 kg u 353 pacientov užívajúcich placebo. Následne počas 4- až 6-mesačnej predĺženej fázy mali pacienti v priemere tendenciu k návratu k svojmu pôvodnému percentilu hmotnosti očakávanému na základe populačných údajov o veku a pohlaví rovesníkov (pozri časť 4.4).

V klinických štúdiách v trvaní najviac 9 mesiacov bol u pediatrických pacientov liečených duloxetínom v percentilovom grafe telesnej výšky pozorovaný celkový priemerný pokles o 1% (pokles o 2% u detí (7-11 rokov) a nárast o 0,3% u dospievajúcich (12-17 rokov)) (pozri časť 4.4).

#### Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie prostredníctvom národného systému hlásenia uvedeného v Prílohe V.

### **4.9 Predávkovanie**

Zaznamenali sa prípady predávkovania duloxetínom samotným alebo v kombinácii s inými liekmi, v dávke 5 400 mg. Vyskytlo sa i niekoľko prípadov úmrtia, najmä pri predávkovaní kombináciou liekov, ale aj pri predávkovaní samotným duloxetínom v dávke približne 1000 mg. Príznaky a príznaky predávkovania (samotným duloxetínom alebo v kombinácii s inými liekmi) zahŕňajú somnolenciu, kómu, sérotonínový syndróm, záchvaty, vracanie a tachykardiu.

Nie je známe žiadne špecifické antidotum duloxetínu, ale ak sa vyskytne sérotonínový syndróm, má sa zvážiť špecifická liečba (ako je cyproheptadín a/alebo kontrola teploty). Je potrebné zabezpečiť priechodnosť dýchacích ciest. Zároveň sa odporúča monitorovať funkciu srdca ako aj všetky vitálne funkcie, spolu s náležitými symptomatickými a podpornými opatreniami. Výplach žalúdka sa môže indikovať, ak je prevedený ihneď po požití alebo u symptomatických pacientov. Aktívne uhlie môže byť prospešné na obmedzenie absorpcie. Duloxetín má rozsiahly objem distribúcie a je málo pravdepodobné, že by forsírovaná diuréza, hemoperfúzia či výmenná perfúzia mohli byť v tomto prípade prospešné.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: Iné antidepresíva, ATC kód: N06AX21

#### Mechanizmus účinku

Duloxetín je kombinovaný inhibítor spätného vychytávania sérotonínu (5-HT) a noradrenalínu (NA). Slabo inhibuje spätné vychytávanie dopamínu, bez významnej afinity k histamínovým, dopaminergným, cholinergným a adrenergným receptorom. V závislosti od dávky zvyšuje duloxetín extracelulárne hladiny sérotonínu a noradrenalínu v rozličných častiach mozgu zvierat.

#### Farmakodynamické účinky

V predklinických modeloch neuropatickej a zápalovej bolesti duloxetín normalizoval prah bolesti a v rámci modelu perzistujúcej bolesti zmiernoval vnímanie bolesti. Predpokladá sa, že inhibičný účinok duloxetínu na bolesť je dôsledkom potenciácie zostupných bolestí inhibujúcich dráh v centrálnom nervovom systéme.

## Klinická účinnosť a bezpečnosť

### *Veľká depresívna porucha*

Duloxetín bol skúmaný v klinickom programe, do ktorého bolo zaradených 3 158 pacientov (1 285 patientských rokov expozície), ktorí spĺňali kritériá DSM-IV pre veľkú depresívnu poruchu. Účinnosť duloxetínu pri odporúčanej dávke 60 mg jedenkrát denne bola preukázaná v troch z troch randomizovaných, dvojito zaslepených, placebom kontrolovaných akútnych (krátkodobých) štúdií s pevne stanovenou dávkou u dospelých ambulantných pacientov s veľkou depresívnou poruchou. Celkovo sa účinnosť duloxetínu preukázala pri denných dávkach v rozmedzí od 60 do 120 mg v celkovo piatich zo siedmich randomizovaných, dvojito zaslepených, placebom kontrolovaných akútnych (krátkodobých) štúdií s pevne stanovenou dávkou u dospelých ambulantných pacientov s veľkou depresívnou poruchou.

Duloxetín preukázal štatistickú prevahu nad placebom pri meraní zlepšenia celkového skóre 17-bodovej Hamiltonovej škály na posudzovanie depresie (HAM-D) (vrátane emočných aj somatických príznakov depresie). Miera odpovede na liečbu a remisie bola taktiež štatisticky významne vyššia pri duloxetíne ako pri placebe. Iba malá časť pacientov zahrnutých do pilotných klinických štúdií mala depresiu (vstupné skóre HAM-D > 25).

V štúdiu zameranej na prevenciu relapsu boli pacienti reagujúci na 12-týždňovú otvorenú akútnu liečbu duloxetínom v dávke 60 mg jedenkrát denne randomizovaní k užívaniu duloxetínu 60 mg jedenkrát denne alebo užívaniu placeba po ďalších 6-mesiacov. Duloxetín v dávke 60 mg jedenkrát denne preukázal štatisticky významnú prevahu nad placebom ( $p=0,004$ ) v hodnotení hlavného cieľa štúdie, prevencie relapsu depresie, hodnoteného časom do relapsu. Incidencia relapsu počas nasledovného 6-mesačného dvojito zaslepeného obdobia bola 17% a 29% v prípade duloxetínu, resp. placeba.

Počas 52 týždňovej placebom kontrolovanej dvojito zaslepenej štúdie mali pacienti s rekurentnou veľkou depresívnou poruchou liečení duloxetínom v porovnaní s pacientmi liečenými placebom podstatne dlhšie ( $p < 0,001$ ) obdobie bez príznakov. Všetci pacienti odpovedali na duloxetín počas predošlej otvorenej (open-label) liečby s dávkou 60 až 120 mg/deň počas 28 až 34 týždňov. V priebehu 52 týždňovej placebom kontrolovanej dvojito zaslepenej liečby sa vrátili príznaky depresie 14,4 % pacientov liečených duloxetínom a 33,1 % pacientov liečených placebom ( $p < 0,001$ ).

Účinok duloxetínu 60 mg raz denne u starších depresívnych pacientov ( $\geq 65$  rokov) bol konkrétne hodnotený v štúdiu, ktorá preukázala štatisticky významný rozdiel v redukcii HAMD17 skóre u pacientov liečených duloxetínom v porovnaní s placebom. Tolerabilita duloxetínu 60 mg raz denne u starších pacientov bola porovnateľná s tou pozorovanou u mladších pacientov. Avšak, údaje o starších pacientoch vystavených maximálnej dávke (120 mg denne) sú obmedzené a preto sa pri liečbe tejto populácie odporúča opatrnosť.

### *Generalizovaná úzkostná porucha*

Duloxetín preukázal štatisticky významnú prevahu nad placebom v piatich z piatich štúdií vrátane štyroch randomizovaných, dvojito zaslepených, placebom kontrolovaných akútnych štúdií a štúdie na prevenciu relapsu u dospelých pacientov s generalizovanou úzkostnou poruchou.

Duloxetín preukázal štatisticky významnú prevahu nad placebom, meranú zlepšením celkového skóre na Hamiltonovej škále na posudzovanie úzkosti (Hamilton Anxiety Scale, HAM-A) a celkového skóre funkčného poškodenia na Sheehanovej škále (Sheehan Disability Scale, SDS). Miera odpovede na liečbu a remisie bola taktiež vyššia pri duloxetíne ako pri placebe. Duloxetín preukázal porovnateľnú účinnosť s venlafaxínom, čo sa týka zlepšenia celkového skóre HAM-A.

V štúdiu zameranej na prevenciu relapsu boli pacienti s odpoveďou na 6-mesačnú otvorenú akútnu liečbu duloxetínom randomizovaní k užívaniu duloxetínu alebo placeba počas ďalších 6 mesiacov. Duloxetín v dávke 60 mg až 120 mg jedenkrát denne preukázal štatisticky významnú prevahu nad placebom ( $p < 0,001$ ) v prevencii relapsu, ktorá bola hodnotená časom do relapsu. Incidencia relapsu

počas nasledujúceho 6-mesačného dvojito zaslepeného obdobia bola 14% pre duloxetín a 42% pre placebo.

V klinickom skúšaní sa vyhodnotila účinnosť duloxetínu 30-120 mg (vo flexibilnom dávkovaní) raz denne u starších pacientov (>65 rokov) s generalizovanou úzkostnou poruchou a preukázala štatisticky významné zlepšenie celkového HAM-A skóre u pacientov liečených duloxetínom oproti pacientom liečeným placebom. Účinnosť a bezpečnosť duloxetínu 30-120 mg raz denne u starších pacientov s generalizovanou úzkostnou poruchou boli podobné ako v štúdiách s mladšími dospelými pacientmi. Avšak údaje o starších pacientoch vystavených maximálnej dávke (120 mg denne) sú obmedzené, a preto sa odporúča na liečbu starších pacientov touto dávkou pristupovať s opatrnosťou.

#### *Diabetická periférna neuropatická bolesť*

Účinnosť duloxetínu v liečbe diabetickej neuropatickej bolesti bola preukázaná v dvoch randomizovaných, 12 týždňov trvajúcich, dvojito zaslepených, placebom kontrolovaných štúdiách s pevne stanovenou dávkou u dospelých (22 až 88 rokov), ktorí minimálne 6 mesiacov trpia diabetickou neuropatickou bolesťou. Pacienti, ktorí spĺňali diagnostické kritériá pre veľkú depresívnu poruchu boli z týchto výskumných štúdií vylúčení. Primárnym parametrom bola týždenná stredná hodnota 24-hodinovej priemernej bolesti, ktorú pacienti hodnotili na 11 bodovej Likertovej škále pričom si záznamy zapisovali do denníka.

V oboch štúdiách duloxetínu v dávke 60 mg raz denne a 60 mg dvakrát denne viedla, v porovnaní s placebom, k významnému zmierneniu bolesti. U niektorých pacientov bol tento efekt zjavný už v priebehu prvého týždňa liečby. Rozdiel priemerného zlepšenia pri porovnaní oboch uvedených aktívnych ramien liečby nebol významný. Redukciu bolesti o minimálne 30% uviedlo približne 65% pacientov liečených duloxetínom v porovnaní so 40% pacientov liečených placebom. Počty zodpovedajúce aspoň 50% redukcii bolesti boli 50% a 26%. Hodnoty klinickej odpovede (zmiernenie bolesti o 50% a viac) boli analyzované s ohľadom na to, či pacient v priebehu liečby trpel spavosťou alebo nie. Z pacientov, ktorí netrpeli spavosťou bola klinická odpoveď zaznamenaná u 47% pacientov užívajúcich duloxetín a u 27% pacientov užívajúcich placebo. Podiel klinickej odpovede u pacientov, ktorí zaznamenali problémy so spavosťou bol 60% pri duloxetíne a 30% pri placebe. U pacientov, ktorí v priebehu 60 dní nezaznamenali zmiernenie bolesti ani o 30% bolo takéto zlepšenie v priebehu ďalšej liečby nepravdepodobné.

V dlhodobej otvorenej nekontrolovanej štúdií pretrvávalo zmenšenie bolesti u pacientov odpovedajúcich na 8-týždennú liečbu duloxetínom 60 mg raz denne počas nasledujúcich 6 mesiacov, podľa merania zmeny skóre položky „24-hodinová priemerná bolesť“ na škále Brief Pain Inventory (BPI).

#### Pediatrická populácia

Neboli vykonané štúdie s duloxetínom u pacientov mladších ako 7 rokov.

Boli vykonané dve randomizované dvojito zaslepené paralelné klinické štúdie s 800 pediatrickými pacientmi s veľkou depresívnou poruchou vo veku 7-17 rokov (pozri časť 4.2). Tieto dve štúdie zahŕňali 10-týždňovú placebo a aktívnu látku (fluoxetínom) kontrolovanú fázu, po ktorej nasledovala 6-mesačná fáza aktívne kontrolovanej pokračovacej liečby. Ani duloxetín (30 – 120 mg) ani aktívne kontrolované rameno (fluoxetín 20 – 40 mg) sa štatisticky neodlíšili od placeba v zmene celkového skóre CDRS-R (Children's Depression Rating Scale-Revised) od začiatku až do konca. Ukončenie skúšania z dôvodu nežiaducich účinkov, najmä kvôli nauzei, bol vyšší u pacientov užívajúcich duloxetín ako u tých, čo užívali fluoxetín. Počas 10-týždňovej liečebnej časti akútnej liečby bolo hlásené suicidálne správanie (duloxetín 0/333 [0%], fluoxetín 2/225 [0,9%], placebo 1/220 [0,5%]). Počas celého 36-týždňového trvania štúdie, 6 z 333 pacientov pôvodne randomizovaných na duloxetín a 3 z 225 pôvodne randomizovaných na fluoxetín zaznamenali suicidálne správanie (incidencia upravená podľa expozície 0,039 udalostí na patientský rok u duloxetínu a 0,026 u fluoxetínu). Navyše u jedného pacienta, ktorý prešiel z placeba na duloxetín sa vyskytlo suicidálne správanie v čase, keď užíval duloxetín.



Randomizovaného, dvojito zaslepeného, placebom kontrolovaného klinického skúšania sa zúčastnilo 272 pacientov vo veku 7-17 rokov s generalizovanou úzkostnou poruchou (GAD). Klinické skúšanie zahŕňalo 10-týždňovú placebom kontrolovanú akútnu fázu, po ktorej nasledovala 18-týždňová predĺžená fáza. V tomto klinickom skúšaní bol použitý flexibilný dávkovací režim, aby bolo umožnené pomalé zvyšovanie dávky z 30 mg jedenkrát denne na vyššie dávky (najviac 120 mg jedenkrát denne). Liečba duloxetínom ukázala po 10 týždňoch liečby štatisticky výrazne vyššie zlepšenie príznakov GAD, pri meraní pomocou skóre závažnosti PARS pre GAD (priemerný rozdiel medzi duloxetínom a placebom bol 2,7 bodov [95 % CI 1,3-4,0]) po 10 týždňoch liečby. Pretrvanie účinku nebolo hodnotené. Počas 10-týždňovej fázy akútnej liečby sa neukázal žiaden štatisticky významný rozdiel v prerušení liečby z dôvodu nežiaducich reakcií medzi skupinami s duloxetínom a placebom. U dvoch pacientov, ktorí prešli po akútnej liečbe z placeba na duloxetín, sa počas užívania duloxetínu v predĺženej fáze vyskytlo samovražedné správanie. Závbery vzhľadom na celkový pomer prínosu a rizika neboli pre túto vekovú skupinu stanovené (pozri tiež časti 4.2 a 4.8).

U pediatrických pacientov s juvenilným primárnym fibromyalgickým syndrómom (juvenile primary fibromyalgia syndrome, JPFS) sa uskutočnila jediná štúdia, v ktorej sa skupina liečená duloxetínom neodseparovala od placebovej skupiny pri primárnom meraní účinnosti. Z tohto dôvodu nie sú dôkazy o účinnosti u tejto populácie pediatrických pacientov. Randomizovaná, dvojito zaslepená, placebom kontrolovaná, paralelná štúdia duloxetínu bola vykonaná u 184 adolescentov vo veku 13 až 18 rokov (priemerný vek 15,53 rokov) s JPFS. Štúdia zahŕňala 13-týždňové dvojito zaslepené obdobie, v ktorom boli pacienti randomizovaní na duloxetín 30 mg/60 mg denne alebo placebo. Duloxetín nepreukázal účinnosť pri znižovaní bolesti, meranej na základe primárneho výsledku priemerného koncového ukazovateľa skóre BPI (Brief Pain Inventory): priemerná zmena najmenších štvorcov (LS) v priemernom skóre BPI po 13 týždňoch v porovnaní s východiskovým stavom BPI v bola -0,97 v skupine s placebom, v porovnaní s -1,62 v skupine s duloxetínom 30/60 mg ( $p = 0,052$ ). Výsledky bezpečnosti z tejto štúdie boli v súlade so známym bezpečnostným profilom duloxetínu.

Európska lieková agentúra udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií pre referenčný liek obsahujúci duloxetín s ohľadom na všetky vekové podskupiny detí a dospievajúcich v liečbe veľkej depresívnej poruchy, diabetickej neuropatickej bolesti a generalizovanej úzkostnej poruchy. Pozri časť 4.2 pre informáciu o pediatrickom použití.

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Duloxetín sa podáva ako samostatný enantiomér. Duloxetín sa extenzívne metabolizuje prostredníctvom oxidatívnych enzýmov (CYP1A2 a polymorfný CYP2D6) s následnou konjugáciou. Farmakokinetika duloxetínu preukazuje veľkú interindividuálnu variabilitu (všeobecne 50–60%), čiastočne v súvislosti s pohlavím, vekom, fajčiarskymi návykmi a statusom metabolizéra CYP2D6.

### Absorpcia

Duloxetín sa po perorálnom podaní dobre vstrebáva, pričom k  $C_{max}$  dochádza 6 hodín po podaní dávky. Absolútna perorálna biologická dostupnosť duloxetínu je 32% až 80% (priemer 50%). Potrava predlžuje čas potrebný na dosiahnutie najvyššej koncentrácie zo 6 na 10 hodín a okrajovo znižuje rozsah absorpcie (približne 11%). Tieto zmeny nemajú žiadnu klinickú významnosť.

### Distribúcia

Duloxetín sa priemerne v 96% viaže na proteíny v ľudskej plazme. Duloxetín sa viaže tak na albumín ako aj na alfa-1-kyslý glykoproteín. Väzba na proteíny nie je ovplyvnená poruchou funkcie obličiek či pečene.

### Biotransformácia

Duloxetín sa extenzívne metabolizuje a jeho metabolity sa vylučujú predovšetkým močom. Obidva cytochrómy P450–2D6 ako aj 1A2 katalyzujú tvorbu dvoch hlavných metabolitov, glukuronidového konjugátu 4-hydroxyduloxetínu a sulfátového konjugátu 5-hydroxy 6-metoxyduloxetínu. Vychádzajú

zo štúdií *in vitro*, cirkulujúce metabolity duloxetínu sú považované za farmakologicky neaktívne. Farmakokinetika duloxetínu u pacientov, ktorí sú slabými metabolizérmi CYP2D6, nebola špecificky sledovaná. Obmedzené údaje naznačujú, že plazmatické hladiny duloxetínu sú u týchto pacientov vyššie.

### Eliminácia

Polčas eliminácie duloxetínu sa pohybuje v rozmedzí od 8 do 17 hodín (priemerne 12 hodín). Plazmatický klírens po intravenózne aplikácii dávky sa pohybuje v rozpätí 22 l/h až 46 l/h (priemerne 36 l/h). Zdanlivý plazmatický klírens duloxetínu po perorálnom podaní sa pohybuje od 33 do 261 l/h (priemer 101 l/h).

### Osobitné skupiny

#### *Pohlavie*

Medzi mužmi a ženami boli zistené farmakokinetické rozdiely (zdanlivý plazmatický klírens je u žien asi o 50% nižší). Vychádzajúc z prekryvania sa rozmedzia klírnsu, farmakokinetické rozdiely na základe pohlavia neoprávňujú k odporúčaniam užívania nižších dávok u pacientok.

#### *Vek*

Farmakokinetické rozdiely boli zistené medzi mladšími a staršími ženami ( $\geq 65$  rokov) (u starších pacientok sa zvyšuje AUC asi o 25% a polčas vylučovania je asi o 25% dlhší), magnitúda týchto zmien však nie je dostatočná na to, aby oprávňovala úpravu dávkovania. Všeobecne sa odporúča opatrnosť pri liečbe starších (pozri časti 4.2 a 4.4).

#### *Porucha funkcie obličiek*

Pacienti s obličkovým ochorením v konečnej fáze (End Stage Renal Disease - ESRD) podrobujúci sa dialýze mali oproti zdravým jedincom dvakrát vyššie hodnoty C<sub>max</sub> a AUC duloxetínu. Farmakokinetické údaje o duloxetíne u pacientov s miernou alebo stredne závažnou poruchou funkcie obličiek sú obmedzené.

#### *Porucha funkcie pečene*

Stredne závažné poškodenie pečene (Child Pugh trieda B) malo vplyv na farmakokinetiku duloxetínu. V porovnaní so zdravými jedincami, u pacientov so stredne závažným poškodením pečene bol zdanlivý plazmatický klírens duloxetínu o 79% nižší, zdanlivý terminálny polčas 2,3 krát dlhší a AUC 3,7 krát vyššie. Farmakokinetika duloxetínu a jeho metabolitov u pacientov s miernou alebo závažnou nedostatočnosťou pečene nebola sledovaná.

#### *Dojčiace matky*

Dispozícia duloxetínu bola skúmaná u 6 dojčiacich žien, ktoré boli minimálne 12 týždňov po pôrode. Duloxetín je detekovateľný v materskom mlieku a rovnovážne koncentrácie v materskom mlieku tvoria asi jednu štvrtinu plazmatickej koncentrácie. Množstvo duloxetínu v materskom mlieku je približne 7 µg/deň pri dávkovaní 40 mg 2-krát denne. Laktácia neovplyvňovala farmakokinetiku duloxetínu.

#### *Pediatrická populácia*

Farmakokinetika duloxetínu u pediatrických pacientov vo veku 7 až 17 rokov s veľkou depresívnou poruchou po perorálnom podaní dávok 20 až 120 mg raz denne bola charakterizovaná pomocou analýz modelovania populácie založených na údajoch z 3 štúdií. Model naznačujúci ustálenú plazmatickú koncentráciu duloxetínu u pediatrických pacientov sa pohyboval v rozmedzí koncentrácie pozorovanom u dospelých pacientov.

### **5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti**

V štandardnej sérii testov duloxetín nebol genotoxický a u potkanov nebol karcinogénny. V štúdiu karcinogenity na potkanoch boli v pečeni spozorované multijadrové bunky bez prítomnosti iných histopatologických zmien. Mechanizmus, ktorý to spôsobuje, ani klinická závažnosť, nie sú známe.

U samiciek myší, ktoré dostávali duloxetín počas 2 rokov, bola iba pri vysokej dávke (144 mg/kg/deň) zvýšená incidencia hepatocelulárnych adenómov a karcinómov, tieto však boli považované za sekundárne následky indukcie mikrozomálnych hepatálnych enzýmov. Nie je známe, či sú tieto údaje získané pozorovaním myší, relevantné pre ľudí. Samičky potkanov, ktoré dostávali duloxetín (45 mg/kg/deň) pred a počas párenia a na počiatku gravidity, mali pokles príjmu materskej potravy a telesnej hmotnosti, poruchy estrálneho cyklu, pokles indexu živonarodeného a žijúceho potomstva a retardáciu rastu potomstva pri úrovniach systémovej expozície, ktoré podľa odhadu dosahovali väčšinou úroveň maximálnej klinickej expozície (AUC). V štúdiu embryotoxicity u králikov bola pri úrovniach systémovej expozície pod maximálnou klinickou expozíciou (AUC) pozorovaná vyššia incidencia kardiovaskulárnych a skeletálnych malformácií. V inej štúdiu, ktorá skúmala vyššiu dávku inej soli duloxetínu, žiadne malformácie pozorované neboli. V rámci štúdií prenatálnej/postnatálnej toxicity na potkanoch duloxetín indukoval nežiaduce účinky v správaní mláďat pri expozíciách nižších ako je maximálna klinická expozícia (AUC).

Štúdie s mláďatami potkanov ukázali prechodné účinky v neurobehaviorálnej oblasti, taktiež významné zníženie telesnej hmotnosti a príjmu potravy, indukciu hepatálnych enzýmov a hepatocelulárnu vakuolizáciu pri dávkach 45 mg/kg/deň. Všeobecný profil toxicity duloxetínu u mláďat potkanov bol podobný s tým u dospelých potkanov. Výška dávky, ktorá nevyvoláva nežiaduce účinky, bola stanovená na 20 mg/kg/deň.

## 6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

### 6.1 Zoznam pomocných látok

#### Obsah kapsuly

Sacharóza  
Kukuričný škrob  
Hypromelóza  
Mastenec  
Acetát sukcinát hypromelózy  
Trietylcitrát

#### Obal kapsuly

#### Duloxetine Zentiva 30 mg tvrdé gastrorezistentné kapsuly

##### *Viečko kapsuly*

- Indigokarmín (E132)
- Oxid titaničitý (E171)
- Želatína

##### *Telo kapsuly*

- Oxid titaničitý (E171)
- Želatína

#### Duloxetine Zentiva 60 mg tvrdé gastrorezistentné kapsuly

##### *Viečko kapsuly*

- Indigokarmín (E132)
- Oxid titaničitý (E171)
- Želatína

##### *Telo kapsuly*

- Žltý oxid železitý (E172)
- Oxid titaničitý (E171)
- Želatína

## 6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

## 6.3 Čas použiteľnosti

2 roky

## 6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte pri teplote do 30 °C. Uchovávajúte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

## 6.5 Druh obalu a obsah balenia

Nepriehľadné PVC/PCTFE/Alu blistre alebo priehľadné PVC/PVDC/Alu blistre.

Veľkosť balenia:

Duloxetine Zentiva 30 mg tvrdé gastrorezistentné kapsuly  
7, 28, 56, 84 a 98 kapsúl

Duloxetine Zentiva 60 mg tvrdé gastrorezistentné kapsuly  
14, 28, 56, 84 a 98 kapsúl

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

## 6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Žiadne zvláštne požiadavky.

## 7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

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

## 8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

Duloxetine Zentiva 30 mg tvrdé gastrorezistentné kapsuly

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 tvrdé gastrorezistentné kapsuly

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. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 20. augusta 2015

Dátum posledného predĺženia: 13. augusta 2020

## **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky  
<http://www.ema.europa.eu>.

## **PRÍLOHA II**

- A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ(ZODPOVEDNÍ) ZA UVOLENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

## **A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ(ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**

Názov a adresa výrobcu zodpovedného za uvoľnenie šarže

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

## **B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

## **C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)**

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

## **D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

**PRÍLOHA III**

**OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA**



## **A. OZNAČENIE OBALU**

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**

**SKLADACIA PAPIEROVÁ ŠKATUĽKA**

**1. NÁZOV LIEKU**

Duloxetine Zentiva 30 mg tvrdé gastrorezistentné kapsuly  
duloxetín

**2. LIEČIVO**

Každá kapsula obsahuje duloxetínumchlorid v množstve zodpovedajúcom 30 mg duloxetínu.

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**

Obsahuje sacharózu.

Ďalšie informácie sú uvedené v písomnej informácii pre používateľa.

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

Tvrdá gastrorezistentná kapsula

7 tvrdých gastrorezistentných kapsúl  
28 tvrdých gastrorezistentných kapsúl  
56 tvrdých gastrorezistentných kapsúl  
84 tvrdých gastrorezistentných kapsúl  
98 tvrdých gastrorezistentných kapsúl

**5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODANIA**

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Na vnútorné použitie.

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

Uchovávajúte pri teplote do 30 °C. Uchovávajúte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ****11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

**12. REGISTRAČNÉ 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 VÝROBNEJ ŠARŽE**

Č. šarže

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA****15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Duloxetine Zentiva 30 mg

**17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATELNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

PC  
SN  
NN

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH**

**BLISTER**

**1. NÁZOV LIEKU**

Duloxetine Zentiva 30 mg tvrdé gastrorezistentné kapsuly  
duloxetín

**2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Logo Zentiva

**3. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Č. šarže

**5. INÉ**

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**

**SKLADACIA PAPIEROVÁ ŠKATUĽKA**

**1. NÁZOV LIEKU**

Duloxetine Zentiva 60 mg tvrdé gastrorezistentné kapsuly  
duloxetín

**2. LIEČIVO**

Každá kapsula obsahuje duloxetínumchlorid v množstve zodpovedajúcom 60 mg duloxetínu.

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**

Obsahuje sacharózu.

Ďalšie informácie sú uvedené v písomnej informácii pre používateľa.

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

Tvrdá gastrorezistentná kapsula

14 tvrdých gastrorezistentných kapsúl

28 tvrdých gastrorezistentných kapsúl

56 tvrdých gastrorezistentných kapsúl

84 tvrdých gastrorezistentných kapsúl

98 tvrdých gastrorezistentných kapsúl

**5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODANIA**

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Na vnútorné použitie.

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

Uchovávajúte pri teplote do 30 °C. Uchovávajúte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ****11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

**12. REGISTRAČNÉ 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 VÝROBNEJ ŠARŽE**

Č. šarže

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA****15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Duloxetine Zentiva 60 mg

**17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATELNÉ LUDSKÝM OKOM**

PC  
SN  
NN



**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH**

**BLISTER**

**1. NÁZOV LIEKU**

Duloxetine Zentiva 60 mg tvrdé gastrorezistentné kapsuly  
duloxetín

**2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Logo Zentiva

**3. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Č. šarže

**5. INÉ**

## **B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA**

## Písomná informácia pre používateľa

### Duloxetine Zentiva 30 mg tvrdé gastrorezistentné kapsuly Duloxetine Zentiva 60 mg tvrdé gastrorezistentné kapsuly

duloxetín

**Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.**

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

**V tejto písomnej informácii sa dozviete:**

1. Čo je Duloxetine Zentiva a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Duloxetine Zentiva
3. Ako užívať Duloxetine Zentiva
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Duloxetine Zentiva
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

#### 1. Čo je Duloxetine Zentiva a na čo sa používa

Duloxetine Zentiva obsahuje liečivo duloxetín. Duloxetine Zentiva zvyšuje hladiny sérotonínu a noradrenalínu v nervovom systéme.

Duloxetine Zentiva sa používa u dospelých na liečbu:

- depresie;
- generalizovanej úzkostnej poruchy (chronický pocit úzkosti alebo nervozity);
- diabetickej neuropatickej bolesti (zvyčajne je opísaná ako páľivá, bodavá, pichľavá či vystrelujúca, alebo sa podobá na bolesť po rane elektrickým prúdom. V postihnutom mieste môže dôjsť k strate citlivosti alebo vnemy na dotyk, teplo, chlad alebo tlak môžu spôsobovať bolesť.)

Duloxetine Zentiva začína účinkovať u väčšiny ľudí s depresiou alebo úzkosťou v priebehu dvoch týždňov od začiatku liečby, ale môže to trvať až 2-4 týždne, kým sa budete cítiť lepšie. Ak sa po uplynutí tohto obdobia nebudete cítiť lepšie, povedzte to svojmu lekárovi. Lekár vám môže naďalej podávať Duloxetine Zentiva, aj keď sa cítite lepšie, aby sa zabránilo návratu depresie alebo úzkosti.

U pacientov s diabeticou neuropatickou bolesťou to môže trvať niekoľko týždňov, kým sa začnete cítiť lepšie. Ak sa necítite lepšie po 2 mesiacoch, povedzte to svojmu lekárovi.

#### 2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Duloxetine Zentiva

**Neužívajte Duloxetine Zentiva, ak:**

- ste alergický na duloxetín alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6);
- máte ochorenie pečene;
- máte vážne poškodené obličky;
- užívate alebo ste v priebehu posledných 14 dní užívali iné lieky známe ako inhibítory monoaminoxidázy (MAO) (pozri „Iné lieky a Duloxetine Zentiva“);

- užívate fluvoxamín, ktorý sa zvyčajne užíva na liečbu depresie, ciprofloxacín alebo enoxacín, ktoré sa užívajú na liečbu niektorých infekcií;
- užívate iné lieky obsahujúce duloxetín (pozri „Iné lieky a Duloxetine Zentiva“).

Ak máte vysoký krvný tlak alebo choré srdce, oznámte to svojmu lekárovi. Váš lekár vám povie, či máte užívať Duloxetine Zentiva.

### Upozornenia a opatrenia

Nasledujú dôvody, prečo by Duloxetine Zentiva mohol byť pre vás nevhodný. Predtým, ako začnete užívať Duloxetine Zentiva, obráťte sa na svojho lekára, ak:

- užívate iné lieky na liečbu depresie (pozri časť „Iné lieky a Duloxetine Zentiva“);
- užívate ľubovník bodkovaný, bylenný prípravok (*Hypericum perforatum*);
- máte choré obličky;
- ste mali záchvaty;
- ste v minulosti trpeli mániou;
- trpíte bipolárnou poruchou;
- máte problémy s očami, napr. niektorý typ glaukómu (zvýšený vnútroočný tlak);
- máte v anamnéze poruchy krvácanosti (ľahko sa vám tvoria podliatiny), najmä ak ste tehotná (pozri časť „Tehotenstvo a dojčenie“);
- je u vás riziko nízkej hladiny sodíka (napríklad ak užívate diuretiká - tablety na odvodnenie, najmä ak ste starší);
- ste v súčasnej dobe liečený iným liekom, ktorý môže spôsobiť poškodenie pečene;
- užívate akékoľvek opioidné lieky, ako sú lieky obsahujúce buprenorfín, tramadol a petidín. Užívanie týchto liekov spolu s Duloxetinom Zentiva môže viesť k sérotonínovému syndrómu, čo je potenciálne život ohrozujúci stav (pozri časť „Iné lieky a Duloxetine Zentiva“);
- užívate iné lieky obsahujúce duloxetín (pozri „Iné lieky a Duloxetine Zentiva“).

Duloxetine Zentiva môže vyvolať nepokoj alebo neschopnosť pokojne sedieť alebo stáť. Ak sa vám to stane, povedzte to, prosím, lekárovi.

Lieky ako Duloxetine Zentiva (takzvané SSRI/SNRI) môžu vyvolať príznaky poruchy sexuálnej funkcie (pozri časť 4). V niektorých prípadoch tieto príznaky pokračovali aj po zastavení liečby.

### Myšlienky na samovraždu a zhoršenie depresie alebo úzkostnej poruchy

Ak máte depresiu a/alebo máte úzkostnú poruchu, môžu sa u vás niekedy objaviť myšlienky na sebapoškodzovanie alebo samovraždu. Ich výskyt sa môže zvýšiť na začiatku prvej liečby antidepresívom, pretože tieto lieky účinkujú až po nejakom čase, zvyčajne po dvoch týždňoch, niekedy aj neskôr.

Pravdepodobnosť ich výskytu je vyššia ak ste:

- mali predtým myšlienky na samovraždu alebo sebapoškodzovanie;
- mladý dospelý človek. Informácie z klinických štúdií preukázali zvýšené riziko samovražedného správania u dospelých do 25 rokov s psychickými poruchami, ktorí boli liečení antidepresívom.

**Ak sa u vás vyskytnú kedykoľvek myšlienky na sebapoškodzovanie alebo samovraždu, ihneď vyhľadajte svojho lekára alebo nemocnicu.**

Možno by bolo užitočné povedať vašim príbuzným alebo blízkym priateľom, že máte depresiu alebo úzkostnú poruchu a požiadať ich, aby si prečítali túto písomnú informáciu. Môžete ich požiadať, aby vám povedali, keď sa im bude zdať, že sa vaša depresia alebo úzkosť zhoršuje alebo zistia zmeny vo vašom správaní.

### Deti a dospelí mladší ako 18 rokov

Duloxetine Zentiva sa za normálnych okolností nesmie užívať u detí a dospelých mladších ako 18 rokov. Tiež by ste mali vedieť, že u pacientov mladších ako 18 rokov užívajúcich lieky z tejto skupiny je zvýšené riziko vedľajších účinkov, ako sú pokus o samovraždu, rozmýšľanie o samovražde a

nepriateľský postoj (prevažne agresia, protichodné správanie a zlosť). Napriek tomu lekár môže Duloxetine Zentiva predpísať pacientom mladším ako 18 rokov na základe rozhodnutia, že je to v ich najlepšom záujme. Ak váš lekár predpísal Duloxetine Zentiva pacientovi mladšiemu ako 18 rokov a vy sa chcete podrobnejšie informovať, obráťte sa, prosím, opätovne na vášho lekára. Lekára informujte, ak sa u pacienta mladšieho ako 18 rokov užívajúceho Duloxetine Zentiva objavia alebo zhoršia hore uvedené príznaky. Tiež ešte neboli v tejto vekovej skupiny zistené účinky dlhodobého podávania duloxetínu na bezpečnosť týkajúce sa rastu, dospievania a kognitívneho a behaviorálneho vývoja.

### **Iné lieky a Duloxetine Zentiva**

Ak teraz užívate alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Hlavná zložka lieku Duloxetine Zentiva, duloxetín, sa používa aj v iných liekoch na iné ochorenia: diabetická neuropatická bolesť, depresia, úzkosť a inkontinencia moču. Je nutné vyvarovať sa používania viac ako jedného z týchto liekov súčasne. Overte si u svojho lekára, či už užívate iné lieky obsahujúce duloxetín.

O tom, či môžete užívať Duloxetine Zentiva spolu s inými liekmi, má rozhodnúť váš lekár. **Bez toho, že by ste sa informovali u svojho lekára, nezačínajte ani neprestávajte užívať ktorýkoľvek liek, vrátane voľne dostupných liekov či bylinných liečiv.**

Oznámte svojmu lekárovi, ak užívate niektoré z nasledujúcich liekov:

- **Inhibítory monoaminoxidázy (IMAO):** Duloxetine Zentiva nemáte užívať, ak súčasne užívate, alebo ste (v priebehu posledných 14 dní) užívali, antidepresívny liek nazývaný inhibítor monoaminoxidázy (IMAO). Medzi IMAO patria napríklad moklobemid (antidepresívum) a linezolid (antibiotikum). Užívanie niektorého IMAO spolu s mnohými liekmi, ktoré sú na lekárske predpis, vrátane lieku Duloxetine Zentiva, môže vyvolať vážne či dokonca život ohrožujúce vedľajšie účinky. Ak ste prestali užívať niektorý IMAO, minimálne 14 dní musíte počkať, kým budete môcť začať užívať Duloxetine Zentiva. Zároveň, ak ste prestali užívať Duloxetine Zentiva, musíte počkať minimálne 5 dní, než začnete užívať niektorý IMAO.
- **Lieky, ktoré spôsobujú ospalosť:** Patria sem lieky, ktoré vám predpisuje lekár, vrátane benzodiazepínov, silných liekov proti bolesti, antipsychotík, fenobarbitalu a antihistaminík.
- **Lieky, ktoré zvyšujú hladinu sérotonínu:** Triptány, tryptofán, SSRI (ako sú paroxetín a fluoxetín), SNRI (ako je venlafaxín), tricyklické antidepresíva (ako sú klomipramín, amitriptylín), ľubovník bodkovaný, IMAO (ako sú moklobemid a linezolid) a opioidné lieky, ako sú lieky obsahujúce buprenorfín, tramadol a petidín. Tieto lieky zvyšujú riziko vzniku vedľajších účinkov, ako je sérotonínový syndróm (pozri časť „Upozornenia a opatrenia“). Ak sa u vás pri užívaní týchto liekov spolu s liekom Duloxetine Zentiva prejavia akékoľvek nezvyčajné príznaky, mali by ste vyhľadať lekára.
- **Perorálne antikoagulantia alebo protidoštičkové látky:** Lieky na zriedenie krvi alebo na predchádzanie tvorbe krvných zrazenín. Tieto lieky by mohli zvýšiť riziko krvácania.

### **Duloxetine Zentiva a jedlo, nápoje a alkohol**

Duloxetine Zentiva je možné užívať s jedlom i bez jedla. Kým užívate Duloxetine Zentiva, požívajte alkohol s mimoriadnou opatrnosťou.

### **Tehotenstvo a dojčenie**

Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojím lekárom alebo lekárnikom, predtým ako začnete užívať tento liek.

- Oznámte svojmu lekárovi, ak otehotníte alebo sa usilujete otehotnieť, kým užívate Duloxetine Zentiva. Duloxetine Zentiva užívajte len po konzultácii s vaším lekárom týkajúcej sa potenciálneho prínosu a všetkých potenciálnych rizík pre vaše nenarodené dieťa.

- Uistite sa, že vaša pôrodná asistentka a/alebo lekár vedia, že užívate Duloxetine Zentiva. Užívanie podobných liekov (SSRI) v tehotenstve môže zvýšiť riziko závažného stavu u dojčiat, ktorý sa nazýva pretrvávajúca pľúcna hypertenzia novorodencov (PPHN), ktorý spôsobuje, že bábätko rýchlejšie dýcha a má modrastú farbu. Tieto príznaky zvyčajne začnú v priebehu prvých 24 hodín po narodení. Ak sa to stane vášmu bábätku, kontaktujte ihneď svoju pôrodnú asistentku a/alebo lekára.
- Ak užívate Duloxetine Zentiva na konci svojho tehotenstva, môžu sa u vášho bábätka po narodení objaviť isté príznaky. Tieto sa zvyčajne objavia pri narodení alebo v priebehu niekoľkých dní po narodení. Medzi takéto príznaky patria napríklad ochabnuté svaly, triaška, nepokoj, problémy s kŕmením, ťažkosti s dýchaním a krčce. Ak má vaše bábätko akýkoľvek z týchto príznakov po narodení, alebo máte obavy o jeho zdravie, kontaktujte svojho lekára alebo pôrodnú asistentku, ktorí vám budú vedieť poradiť.
- Ak užívate Duloxetine Zentiva na konci svojho tehotenstva, je tam zvýšené riziko nadmerného pošvového krvácania krátko po pôrode, najmä ak ste v minulosti mali krvácavé príhody. Ošetrojúci lekár alebo pôrodná asistentka by mali vedieť, že užívate duloxetín, aby vám mohli poradiť.
- Dostupné údaje o použití duloxetínu počas prvého trimestra tehotenstva nepreukázali vo všeobecnosti zvýšené riziko celkových vrodených chýb u dieťaťa. Ak sa duloxetín užíva v druhej polovici tehotenstva, môže existovať zvýšené riziko, že sa dieťa narodí skôr (6 ďalších predčasne narodených detí na každých 100 žien, ktoré užívajú duloxetín v druhej polovici tehotenstva), väčšinou medzi 35. a 36. týždňom tehotenstva.
- Označte svojmu lekárovi, ak dojčíte. Užívanie lieku Duloxetine Zentiva počas dojčenia sa neodporúča. Poradte sa so svojím lekárom alebo lekárnikom.

### **Vedenie vozidiel a obsluha strojov**

Duloxetine Zentiva môže spôsobiť ospalosť alebo závrate. Nevedzte vozidlá ani neobsluhujte žiadne nástroje či stroje, kým nezistíte, ako na vás Duloxetine Zentiva pôsobí.

### **Duloxetine Zentiva obsahuje sacharózu**

Ak vám váš lekár povedal, že neznášate niektoré cukry, kontaktujte svojho lekára pred užitím tohto lieku.

## **3. Ako užívať Duloxetine Zentiva**

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár alebo lekárnik. Ak si nie ste ničím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Duloxetine Zentiva je určený na vnútorné použitie. Kapsulu prehltnite celú a zapite vodou.

### **Depresia a diabetická neuropatická bolesť:**

Zvyčajná dávka lieku Duloxetine Zentiva je 60 mg duloxetínu jedenkrát denne, avšak dávku, ktorá je správna práve pre vás, vám predpíše lekár.

### **Generalizovaná úzkostná porucha:**

Zvyčajná počiatočná dávka lieku Duloxetine Zentiva je 30 mg jedenkrát denne, po ktorej u väčšiny pacientov nasleduje dávka 60 mg jedenkrát denne, avšak dávku, ktorá je správna práve pre vás, vám predpíše lekár. Dávka môže byť upravená až na 120 mg denne na základe vašej odpovede na Duloxetine Zentiva.

Aby ste nezabudli užiť Duloxetine Zentiva, užívajte ho každý deň v rovnakom čase.

Konzultujte s lekárom o tom, ako dlho máte užívať Duloxetine Zentiva. Bez konzultácie s lekárom neprestávajúce užívať Duloxetine Zentiva, ani si sami nemeňte dávku. Aby ste sa cítili lepšie, je potrebné správne liečiť vašu poruchu. Ak sa nelieči, vaše ochorenie nemusí ustúpiť a váš stav sa môže zhoršiť a bude náročnejšie ho liečiť.

#### **Ak užijete viac lieku Duloxetine Zentiva, ako máte**

Ak ste užili väčšie množstvo lieku Duloxetine Zentiva ako vám predpísal váš lekár, okamžite kontaktujte svojho lekára alebo lekárnika. Medzi prejavy predávkovania patria ospalosť, kóma, sérotonínový syndróm (zriedkavá reakcia, ktorá môže spôsobiť pocity veľkého šťastia, ospalosti, ťažkopádnosť, nepokoj, pocit opitosti, horúčku, potenie alebo stuhnutie svalov), záchvaty, vracanie a búšenie srdca.

#### **Ak zabudnete užiť Duloxetine Zentiva**

Ak ste zabudli užiť dávku, urobte tak hneď, ako si na to spomeniete. Avšak, ak sa tak stalo v čase, keď máte užiť svoju ďalšiu dávku, vynechajte dávku, na ktorú ste zabudli, a vezmite si iba jednu dávku ako zvyčajne. Neužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú dávku. Neužite väčšie množstvo lieku Duloxetine Zentiva ako vám bolo predpísané na jeden deň.

#### **Ak prestanete užívať Duloxetine Zentiva**

NEPRESTÁVAJTE užívať kapsuly, ak tak nenariadil váš lekár, a to ani vtedy, ak sa budete cítiť lepšie. Ak lekár dospeje k rozhodnutiu, že už ďalej Duloxetine Zentiva nepotrebujete, vyzve vás, aby ste najmenej dva týždne pred úplným ukončením liečby znižovali dávky.

Niektorí pacienti, ktorí náhle prestali užívať Duloxetine Zentiva, mali príznaky ako sú:

- závrat, pocity pálenia kože alebo vnemy ako pri elektrickom šoku (najmä v hlave), poruchy spánku (živé sny, nočné mory, nespavosť), únava, ospalosť, nepokoj alebo rozrušenie, úzkosť, nevoľnosť (nutkanie na vracanie) alebo vracanie, trasenie (tras), bolesti hlavy, bolesť svalov, podráždenosť, hnačka alebo zvýšené potenie.

Tieto príznaky zvyčajne nebývajú závažné a v priebehu niekoľkých dní odznejú, ak však máte príznaky, ktoré sú problémové, poraďte sa so svojím lekárom.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika.

## **4. Možné vedľajšie účinky**

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého. Tieto účinky sú však zvyčajne mierne až stredne závažné a často po niekoľkých týždňoch vymiznú.

**Veľmi časté vedľajšie účinky** (môžu postihnúť viac ako 1 z 10 ľudí):

- bolesť hlavy, pocit ospalosti;
- pocit na vracanie, sucho v ústach.

**Časté vedľajšie účinky** (môžu postihnúť menej ako 1 z 10 ľudí):

- strata chuti do jedla;
- problémy so spánkom, pocity nepokoja, menšia sexuálna túžba, úzkosť, problémy alebo neschopnosť dosiahnuť orgazmus, neobvyklé sny;
- závrat, pocit lenivosti, triaška alebo porucha citlivosti vrátane poruchy citlivosti, pichania alebo pálenia kože;
- rozmazané videnie;
- tinitus (vnímanie zvukov v ušiach bez vonkajšieho podnetu);
- pocit búšenia srdca;
- zvýšený krvný tlak, sčervenanie;
- častejšie zívanie;

- zápcha, hnačka, bolesť žalúdka, nevoľnosť (vracanie), pálenie záhy alebo zažívacie ťažkosti, plynatosť;
- zvýšené potenie, (svrbiaca) vyrážka;
- bolesť svalov, svalový kŕč;
- bolestivé močenie, časté močenie;
- problémy s dosiahnutím erekcie, zmenená ejakulácia;
- pády (najmä u starších ľudí), únava;
- úbytok telesnej hmotnosti.

U detí a dospievajúcich mladších ako 18 rokov s depresiou liečených týmto liekom došlo na začiatku užívania k určitej strate hmotnosti. Po šiestich mesiacoch liečby však tieto deti a dospievajúci nadobudli rovnakú hmotnosť ako ich rovesníci rovnakého pohlavia.

#### **Menej časté vedľajšie účinky (môžu postihnúť menej ako 1 zo 100 ľudí):**

- zápal hrdla spôsobujúci zachrípnutie;
- myšlienky na samovraždu, problémy so spánkom, škripanie zubami alebo zatínanie zubov, pocit dezorientácie, nedostatok motivácie;
- náhle mimovoľné záškľby alebo trnutia svalov, pocit nepokoja alebo neschopnosť pokojne sedieť či stáť, pocit nervozity, porucha pozornosti, zmena chuti, problémy s ovládaním pohybov ako sú napr. chýbajúca koordinácia alebo mimovoľné pohyby svalov, syndróm nepokojných nôh, znížená kvalita spánku;
- rozšírené zreničky (tmavý stred oka), porucha zraku;
- pocit závratu alebo „točenia hlavy“ (vertigo), bolesť ucha;
- rýchly a/alebo nepravidelný tlkot srdca;
- omdlenie, závrat, pocit „ľahkej hlavy“ alebo mdlôb pri vstávaní, pocit chladu v prstoch rúk a/alebo nôh;
- zvieranie hrdla, krvácanie z nosa;
- vracanie krvi, alebo čierna smolnatá stolica, gastroenteritída, grganie, problémy s prehĺtaním;
- zápal pečene, ktorý môže spôsobiť bolesť brucha a žltnutie kože alebo očných bielok;
- nočné potenie, žihľavka, studený pot, citlivosť na slnečné svetlo, zvýšený sklon k tvorbe modrín;
- svalová strnulosť, svalové záškľby;
- ťažkosti s močením alebo neschopnosť močiť, močenie s oneskoreným štartom, zvýšená potreba močiť v noci, potreba dlhšieho močenia ako obvykle, znížené množstvo moču;
- neobvyklé pošvové krvácanie, neobvyklá menštruácia, vrátane silnej, bolestivej, nepravidelnej alebo dlhotrvajúcej menštruácie, neobvykle mierna alebo chýbajúca menštruácia, bolesť v semenníkoch a miešku;
- bolesť v hrudi, pocit chladu, smäd, chvenie, pocit horúčavy, nezvyčajný spôsob chôdze;
- prírastok hmotnosti;
- Duloxetine Zentiva môže mať také účinky, ktoré si nemusíte uvedomovať, ako napríklad zvýšenie hladiny pečeňových enzýmov alebo draslíka, kreatín fosfokinázy, cukru alebo cholesterolu v krvi.

#### **Zriedkavé vedľajšie účinky (môžu postihnúť menej ako 1 z 1 000 ľudí):**

- závažné alergické reakcie, ktoré spôsobujú problémy s dýchaním alebo závrat sprevádzané opuchnutým jazykom alebo perami, alergické reakcie;
- znížená aktivita štítnej žľazy, ktorá môže spôsobiť únavu alebo nárast hmotnosti;
- dehydratácia, nízke hladiny sodíka v krvi (najmä u starších ľudí; medzi príznaky patria pocit závratu, slabosti, zmätenosti, ospalosti alebo veľkej únavy, pocit na vracanie, alebo vracanie, vážnejšími príznakmi sú mdloby, záchvaty alebo pády), syndróm neadekvátneho vylučovania antidiuretického hormónu (SIADH);
- samovražedné správanie, mánia (nadmerná aktivita, rýchle myslenie a znížená potreba spánku), halucinácie, agresivita a hnev;



- „sérotonínový syndróm“ (zriedkavá reakcia, ktorá môže spôsobiť pocity veľkého šťastia, ospalosti, ťažkopádnosť, nepokoj, pocit opitosti, horúčku, potenie alebo stuhnutie svalov), záchvaty;
- zvýšený vnútroočný tlak (glaukóm);
- kašeľ, sipot pri dýchaní a dýchavičnosť, ktoré môžu byť sprevádzané vysokými teplotami;
- zápal úst, prítomnosť svetločervenej krvi v stolici, zápach z úst, zápal hrubého čreva (spôsobujúci hnačku);
- zlyhanie pečene, žlté sfarbenie pokožky alebo očných bielkov (žltacka);
- Stevensov-Johnsonov syndróm (závažné ochorenie, pri ktorom sa vytvárajú pľuzgieriky na koži, v ústach, očiach a pohlavných orgánoch), závažná alergická reakcia spôsobujúca opuch tváre alebo hrdla (angioedém);
- stiahnutie svalov čeluste;
- abnormálny zápach moču;
- menopauzálne príznaky, nenormálna tvorba materského mlieka u mužov a žien;
- nadmerné krvácanie z pošvy tesne po pôrode (popôrodné krvácanie).

**Veľmi zriedkavé vedľajšie účinky** (môžu postihnúť menej ako 1 z 10 000 ľudí):

- zápal krvných ciev v koži (kožná vaskulitída).

### **Hlásenie vedľajších účinkov**

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnik. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo prostredníctvom národného systému hlásenia uvedeného v Prílohe V. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

## **5. Ako uchovávať Duloxetine Zentiva**

Tento liek uchovávajú mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatulke/blistri po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Uchovávajú pri teplote do 30 °C. Uchovávajú v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

## **6. Obsah balenia a ďalšie informácie**

### **Čo Duloxetine Zentiva obsahuje**

Liečivo je duloxetín. Každá kapsula obsahuje duloxetínumchlorid v množstve zodpovedajúcom 30 mg alebo 60 mg duloxetínu.

Ďalšie zložky sú:

Obsah kapsuly: sacharóza, kukuričný škrob, hypromelóza, mastenec, acetát sukcinát hypromelózy, trietylcietrát.

Obal kapsuly:

*Duloxetine Zentiva 30 mg:*

Viečko kapsuly: indigokarmín (E132), oxid titaničitý (E171), želatína.

Telo kapsuly: oxid titaničitý (E171), želatína.

*Duloxetine Zentiva 60 mg:*

Viečko kapsuly: indigokarmín (E132), oxid titaničitý (E171), želatína.

Telo kapsuly: žltý oxid železitý (E172), oxid titaničitý (E171), želatína.

### **Ako vyzerá Duloxetine Zentiva a obsah balenia**

Duloxetine Zentiva je tvrdá gastrorezistentná kapsula. Každá kapsula lieku Duloxetine Zentiva obsahuje pelety duloxetíniumpulchloridu v obale, ktorý ich chráni pred účinkami žalúdočnej kyseliny.

Duloxetine Zentiva je dostupný v dvoch silách: 30 mg a 60 mg.

30 mg kapsuly sú tvrdé nepriehľadné želatínové kapsuly s dĺžkou približne 15,9 mm s bielym nepriehľadným telom a svetlomodrým nepriehľadným viečkom, ktoré obsahujú takmer biele až slabohnedožlté guľovité pelety.

60 mg kapsuly sú tvrdé nepriehľadné želatínové kapsuly s dĺžkou približne 19,4 mm s nepriehľadným telom s farbou slonoviny a svetlomodrým nepriehľadným viečkom, ktoré obsahujú takmer biele až slabohnedožlté guľovité pelety.

Duloxetine Zentiva 30 mg je dostupný v baleniach po 7, 28, 56, 84 a 98 kapsúl.

Duloxetine Zentiva 60 mg je dostupný v baleniach po 14, 28, 56, 84 a 98 kapsúl.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

### **Držiteľ rozhodnutia o registrácii**

Zentiva, k. s.

U kabelovny 130

102 37 Praha 10

Česká republika

### **Výrobca**

S.C. Zentiva S.A.

50 Theodor Pallady Blvd.

Bukurešť 032266

Rumunsko

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

#### **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

#### **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

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

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

**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

**Norge**

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

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**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

**Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v**

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky  
<http://www.ema.europa.eu>.