

I PRIEDAS
PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Duloxetine Zentiva 30 mg skrandyje neirios kietosios kapsulės
Duloxetine Zentiva 60 mg skrandyje neirios kietosios kapsulės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Duloxetine Zentiva 30 mg skrandyje neirios kietosios kapsulės

Kiekvienoje kapsulėje yra duloksetino hidrochlorido, atitinkančio 30 mg duloksetino (duloxetinum).

Pagalbinė (-ės) medžiaga (-os), kurios (-ių) poveikis žinomas:

Kiekvienoje kapsulėje yra 42,26-46,57 mg sacharozės.

Duloxetine Zentiva 60 mg skrandyje neirios kietosios kapsulės

Kiekvienoje kapsulėje yra duloksetino hidrochlorido, atitinkančio 60 mg duloksetino (duloxetinum).

Pagalbinė (-ės) medžiaga (-os), kurios (-ių) poveikis žinomas:

Kiekvienoje kapsulėje yra 84,51-93,14 mg sacharozės.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Skrandyje neiri kietoji kapsulė

Duloxetine Zentiva 30 mg skrandyje neirios kietosios kapsulės

Kietosios, nepermatomos, želatininės, maždaug 15,9 mm ilgio kapsulės, kurių korpusas yra baltos spalvos, nepermatomas, su šviesiai mėlynu nepermatomu dangteliu, kuriame yra balkšvų arba šviesiai rudai geltonų rutulio formos granulių.

Duloxetine Zentiva 60 mg skrandyje neirios kietosios kapsulės

Kietosios, nepermatomos, želatininės, maždaug 19,4 mm ilgio kapsulės, kurių korpusas yra dramblio kaulo spalvos, nepermatomas, su šviesiai mėlynu nepermatomu dangteliu, kuriame yra balkšvų arba šviesiai rudai geltonų rutulio formos granulių.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Didžiosios depresijos sutrikimo gydymas.
Skausmo dėl periferinės diabetinės neuropatijos gydymas.
Generalizuoto nerimo sutrikimo gydymas.

Duloxetine Zentiva skirtas suaugusiems.
Daugiau informacijos žr. 5.1 skyriuje.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Dozavimas

Didžiosios depresijos sutrikimas

Pradinė ir rekomenduojama palaikomoji dozė yra 60 mg kartą per parą, su maistu arba be jo. Klinikinių tyrimų metu, buvo įvertintas didesnių nei 60 mg kartą per parą iki maksimalios 120 mg kartą per parą dozių saugumas. Tačiau nėra jokių klinikinių įrodymų, kad pacientams, kuriems pradinė rekomenduojama dozė nebuvo veiksminga, gali būti naudinga didinti dozę.

Terapinis atsakas paprastai pastebimas po 2-4 gydymo savaitių.

Norint išvengti atkryčio, rekomenduojama tęsti gydymą keletą mėnesių po to kai pasiekiamas stabilus antidepresinis atsakas. Pacientams, kuriems duloksetinas buvo veiksmingas ir kuriems buvo kartotinių didžiosios depresijos epizodų, galėtų būti svarstomas tolesnis ilgalaikis gydymas 60-120 mg paros doze.

Generalizuoto nerimo sutrikimas

Rekomenduojama pradinė dozė pacientams, kuriems yra generalizuoto nerimo sutrikimas, yra 30 mg kartą per parą, su maistu arba be jo. Pacientams, kuriems atsakas nepakankamas, dozę galima didinti iki 60 mg. Ši dozė yra įprastinė palaikomoji dozė daugeliui pacientų.

Pacientams, kurių sutrikimas susijęs su didžiosios depresijos sutrikimu, pradinė ir palaikomoji dozė yra 60 mg kartą per parą (prašom žiūrėti ir aukščiau pateiktas dozavimo rekomendacijas).

Įrodyta, kad veiksmingos paros dozės yra iki 120 mg ir jų saugumas buvo nustatytas klinikinių tyrimų metu. Pacientams, kurių atsakas į 60 mg dozę yra nepakankamas, paros dozę galima didinti iki 90 mg arba 120 mg. Dozę reikia didinti, atsižvelgiant į klinikinį atsaką ir vaistinio preparato toleravimą.

Norint išvengti atkryčio, rekomenduojama tęsti gydymą keletą mėnesių po to kai pasiekiamas stabilus atsakas.

Skausmas dėl periferinės diabetinės neuropatijos

Pradinė ir rekomenduojama palaikomoji dozė yra 60 mg per parą, su maistu arba be jo. Klinikinių tyrimų metu, buvo įvertintas didesnių nei 60 mg kartą per parą iki maksimalios 120 mg per parą dozių saugumas, skiriant jas tolygiai padalinant į dalis. Įvairių žmonių duloksetino koncentracija plazmoje būna labai skirtinga (žr. 5.2 skyrių). Todėl kai kuriems pacientams, kuriems 60 mg dozė nebuvo pakankamai veiksminga, gali būti naudinga didinti dozę.

Po 2 gydymo mėnesių reikia įvertinti organizmo atsaką į gydymą. Pacientams, kurių pradinis atsakas nepakankamas, papildomas atsakas po šio laikotarpio mažai tikėtinas.

Gydymo nauda turi būti reguliariai iš naujo įvertinama (mažiausiai kas 3 mėnesius) (žr. 5.1 skyrių).

Ypatingos populiacijos

Senyvi pacientai

Senyviems pacientams nėra rekomenduojama koreguoti dozės vien dėl amžiaus. Tačiau, kaip ir bet kuriais kitais vaistiniais preparatais, gydant senyvus pacientus, reikia laikytis atsargumo priemonių, ypač gydant 120 mg duloksetino paros doze didžiosios depresijos sutrikimą arba generalizuoto nerimo sutrikimą, nes apie tokį gydymą duomenų yra mažai (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius).

Kepenų funkcijos sutrikimas

Duloxetine Zentiva negalima vartoti pacientams, sergantiems kepenų ligomis, sukeliančiomis kepenų pažeidimą (žr. 4.3 ir 5.2 skyrius).

Inkstų funkcijos sutrikimas

Pacientams, kuriems yra lengvas arba vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas (kreatinino klirensas 30-80 ml/min.) dozės keisti nebūtina. Pacientų, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (kreatinino klirensas < 30 ml/min.), Duloxetine Zentiva gydyti negalima (žr. 4.3 skyrių).

Vaikų populiacija

Duloksetino negalima vartoti vaikams ir jaunesniems kaip 18 metų paaugliams didžiosios depresijos sutrikimui gydyti, kadangi yra abejonių dėl saugumo ir veiksmingumo (žr. 4.4, 4.8 ir 5.1 skyrius).

Generalizuoto nerimo sutrikimo gydymo duloksetinu saugumas ir veiksmingumas 7-17 metų vaikų populiacijos pacientams neištirti. Šiuo metu turimi duomenys pateikiami 4.8, 5.1 ir 5.2 skyriuose.

Duloksetino saugumas ir veiksmingumas gydant diabetinės periferinės neuropatijos sukeltą skausmą neištirti. Duomenų nėra.

Gydymo nutraukimas

Reikia vengti staigiai nutraukti vaistinio preparato vartojimą. Kad sumažėtų nutraukimo reakcijų pasireišimo rizika (žr. 4.4 ir 4.8 skyrius), norint nutraukti Duloxetine Zentiva vartojimą, dozę reikia palaipsniui sumažinti ne greičiau kaip per 1-2 savaites. Jeigu sumažinus dozę arba nutraukus vaistinio preparato vartojimą atsiranda netoleruojamų simptomų, svarstytinas gydymo anksčiau vartota doze atnaujinimas. Vėliau gydytojas dozę vėl gali mažinti, tačiau tą reikia daryti laipsniškiau.

Vartojimo metodas

Vartoti per burną.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

Duloxetine Zentiva negalima vartoti kartu su neselektyviaisiais, negrįžtamo veikimo monoamino oksidazės inhibitoriais (MAOI) (žr. 4.5 skyrių).

Kepenų liga, sukelianti kepenų funkcijos sutrikimą (žr. 5.2 skyrių).

Duloxetine Zentiva negalima vartoti kartu su fluvoksaminu, ciprofloksacinu arba enoksacinu (t. y. stipriais CYP1A2 inhibitoriais), kadangi vartojant juos kartu padidėja duloksetino koncentracija kraujo plazmoje (žr. 4.5 skyrių).

Sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (kreatinino klirensas < 30 ml/min.) (žr. 4.4 skyrių).

Pacientų, sergančių nesukontroliuota hipertenzija, pradėti gydyti Duloxetine Zentiva negalima, kadangi gali kilti hipertenzinės krizės rizika (žr. 4.4 ir 4.8 skyrius).

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Manija ir traukuliai

Duloksetino reikia atsargiai skirti pacientams, kuriems praeityje buvo diagnozuota manija arba bipolinis sutrikimas ir (arba) pasireiškė traukuliai.

Midriazė

Buvo nustatyta, kad midriazė gali būti susijusi su duloksetino vartojimu, todėl reikia būti atsargiems skiriant Duloxetine Zentiva pacientams, kuriems yra padidėjęs akispūdis arba yra ūminės uždaro kampo glaukomos atsiradimo pavojus.

Kraujo spaudimas ir širdies susitraukimų dažnis

Kai kuriems pacientams duloksetino vartojimas buvo susijęs su kraujo spaudimo padidėjimu ir kliniškai reikšminga hipertenzija. Toks pokytis galimas dėl noradrenerginio duloksetino poveikio. Gydant duloksetinu, buvo hipertenzinės krizės atvejų, ypač pacientams, kuriems prieš pradedant gydyti buvo hipertenzija. Vadinasi, pacientams, sergantiems hipertenzija ir (arba) kita širdies liga, rekomenduojama stebėti kraujo spaudimą, ypač pirmą gydymo mėnesį. Pacientus, kurių būklė dėl širdies susitraukimų dažnio arba kraujo spaudimo padidėjimo gali tapti pavojinga, duloksetinu reikia gydyti atsargiai. Atsarga būtina ir duloksetino vartojant kartu su vaistiniais preparatais, galinčiais trikdyti jo metabolizmą (žr. 4.5 skyrių). Pacientams, kuriems gydymo duloksetinu metu pasireiškia ilgalaikis kraujospūdžio padidėjimas, svarstytinas dozės mažinimas arba laipsniškas gydymo šiuo vaistiniu preparatu nutraukimas (žr. 4.8 skyrių). Pacientų, kurių hipertenzija nesukontroliuota, pradėti gydyti duloksetinu negalima (žr. 4.3 skyrių).

Inkstų funkcijos sutrikimas

Pacientams, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas ir kuriems taikoma hemodializė (kreatinino klirensas < 30 ml/min.), padidėja duloksetino koncentracija plazmoje. Žr. 4.3 skyrių apie pacientus, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas. Žr. 4.2 skyriuje esančią informaciją apie pacientus, kuriems yra lengvas arba vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas.

Serotonino sindromas/piktybinis neurolepsinis sindromas

Vartojant duloksetiną, kaip ir kitokius serotoninerginis vaistinius preparatus, gali pasireikšti pavojų gyvybei galinti lemti būklė – serotonino sindromas ar piktybinis neurolepsinis sindromas (PNS), ypač vartojant kartu su kitais serotoninerginiais vaistiniais preparatais (įskaitant SSRI, SNRI, triciklius antidepresantus arba triptanus), vaistiniais preparatais, kurie trikdo serotonino metabolizmą, pavyzdžiui: MAOI, kartu su antipsichoziniais vaistiniais preparatais ar kitokiais dopamino antagonistais arba su opioidais, pavyzdžiui: buprenorfinu (su naloksonu arba be jo), tramadoliu ar petidinu, kurie gali veikti serotoninerginį neurotransmiterių sistemą (žr. 4.3 ir 4.5 skyrius).

Serotonino sindromas gali pasireikšti psichinės būklės pokyčiais (pvz.: susijaudinimu, haliucinacijomis, koma), autonominės nervų sistemos nestabilumu (pvz.: tachikardija, kintamu kraujospūdžiu, hipertermija), nervų ir raumenų sutrikimais (pvz.: hiperrefleksija, koordinacijos nebuvimu) ir (arba) virškinimo sutrikimų simptomais (pvz.: pykinimu, vėmimu, viduriavimu). Sunkiausios formos serotonino sindromas gali būti panašus į PNS ir apimti hipertermiją, raumenų rigidiškumą, padidėjusį kreatinkinazės aktyvumą serume, autonominės nervų sistemos nestabilumą su galima greita gyvybinių požymių kaita ir psichinės būklės pokyčiais.

Jeigu atsižvelgiant į paciento klinikinę būklę, yra būtina duloksetino vartoti kartu su kitais serotoninerginiais vaistiniais preparatais ar neuroleptikais, kurie gali veikti serotoninerginį ir (arba) dopaminerginių neurotransmiterių sistemą, paciento būklę rekomenduojama atidžiai stebėti, ypač gydymo pradžioje ir didinant vaistinio preparato dozę.

Įtarus serotonino sindromą, atsižvelgiant į simptomų sunkumą, reikėtų apsvarstyti galimybę sumažinti vaisto dozę arba nutraukti gydymą.

Paprastosios jonažolės

Duloxetine Zentiva vartojant kartu su augaliniais preparatais, kurių sudėtyje yra paprastųjų jonažolių (*Hypericum perforatum*), gali dažniau pasireikšti nepageidaujamos reakcijos.

Savižudybė

Didžiosios depresijos sutrikimas ir generalizuoto nerimo sutrikimas

Depresija yra susijusi su minčių apie savižudybę, savęs žalojimo ir savižudybės (su savižudybe susijusių reiškinių) rizikos padidėjimu. Ši rizika yra tol, kol pasireiškia žymus pagerėjimas. Pagerėjimo

gali nebūti keletą pirmų gydymo savaitių arba ilgiau, taigi pacientus reikia atidžiai stebėti, kol šis pagerėjimas pasireikš. Remiantis bendrąja klinicine patirtimi, ankstyvuoju sveikimo laikotarpiu savižudybės rizika gali padidėti.

Su savižudybe susijusių reiškinių rizikos padidėjimas gali būti susijęs ir su kitais psichikos sutrikimais, kuriems gydyti skiriama duloksetino. Be to, šie sutrikimai gali būti susiję su didžiosios depresijos sutrikimu. Vadinasi, gydant pacientus, kuriems yra kitokių psichikos sutrikimų, reikia laikytis tokių pačių atsargumo priemonių, kaip gydant pacientus, kuriems yra didžiosios depresijos sutrikimas.

Žinoma, kad pacientams, kuriems anksčiau buvo su savižudybe susijusių reiškinių arba kurie prieš pradėdami gydymą daug galvoja apie savižudybę, su savižudybe susijusių minčių arba savižudiško elgesio rizika yra didesnė, taigi juos gydymo metu reikia atidžiai stebėti. Klinikinių placebo kontroliuojamųjų psichikos sutrikimų gydymo antidepresantais tyrimų metaanalizė rodo, kad jaunesniems nei 25 metų pacientams, vartojantiems antidepresantų, palyginti su placebo, savižudiško elgesio rizika yra didesnė.

Gydantis duloksetinu arba netrukus po gydymo nutraukimo nustatyta savižudiškų minčių ir savižudiško elgesio atvejų (žr. 4.8 skyrių).

Gydymo metu reikia atidžiai prižiūrėti pacientus ir ypač tuos, kuriems yra didelė rizika, ypač ankstyvuoju gydymo laikotarpiu arba po dozės pakeitimo. Pacientus (taip pat asmenis, prižiūrinčius pacientus) reikia įspėti, kad būtina stebėti, ar būklė neblogėja, ar neatsiranda savižudiško elgesio arba minčių, ar nepasireiškia neįprastas elgesys, o šiems simptomams pasireiškus, nedelsiant kreiptis medicininės pagalbos.

Skausmas dėl periferinės diabetinės neuropatijos

Kaip ir vartojant kitus panašaus farmakologinio poveikio vaistinius preparatus (antidepresantus), buvo pavienių pranešimų apie atsiradusias savižudiškas mintis ir elgesį duloksetino vartojimo metu arba netrukus po gydymo nutraukimo. Apie su depresija susijusį savižudišką elgesį žr. anksčiau. Gydytojai turi paraginti pacientus visada pranešti apie bet kokias kankinančias mintis arba jausmus.

Vartojimas vaikams ir jaunesniems kaip 18 metų paaugliams

Vaikams ir paaugliams iki 18 metų duloksetino vartoti negalima. Klinikinių tyrimų metu pastebėta, kad vartojusiems antidepresantų vaikams ir paaugliams dažniau atsirasdavo elgesys siejamas su savižudišku elgesiu (bandymai nusižudyti, savižudiškos mintys) ir priešiškus (daugiausiai agresija, opozicinis neklusnumas, pyktis), nei vartojusiems placebo. Jeigu remiantis klinikiniu poreikiu, vis tiek nusprendžiama taikyti gydymą šiuo vaistiniu preparatu, pacientą reikia atidžiai nuolat stebėti dėl polinkio į savižudybę apraiškų (žr. 5.1 skyrių). Be to, nepakanka ilgalaikių saugumo duomenų apie preparato poveikį vaikų ir paauglių augimui, brendimui, pažinimo ir elgsenos vystymuisi (žr. 4.8 skyrių).

Kraujavimas

Yra buvę pranešimų, kai vartojantiems selektyviųjų serotonino reabsorbcijos inhibitorių (SSRI) ir serotonino ar noradrenalinio reabsorbcijos inhibitorių (SNRI), įskaitant duloksetiną, pasireiškė kraujavimas, pvz., ekchimozės, purpura ir virškinimo trakto kraujavimas. Duloksetinas gali didinti kraujavimo po gimdymo riziką (žr. 4.6 skyrių). Rekomenduojama atsargiai skirti preparato pacientams, kurie vartoja antikoagulantų ir (arba) vaistinių preparatų, veikiančių trombocitų funkciją (pvz., NVNU arba acetilsalicilo rūgšties (ASR)), ir tiems pacientams, kuriems yra nustatytas polinkis kraujuoti.

Hiponatremija

Buvo pranešta apie hiponatremiją vartojant duloksetiną, įskaitant mažesnės kaip 110 mmol/l natrio koncentracijos serume atvejus. Hiponatremija gali atsirasti dėl antidiurezinio hormono sutrikusios sekrecijos sindromo (ADHSSS). Dauguma praneštų hiponatremijos atvejų pasireiškė senyviems pacientams, ypač kai jiems neseniai buvo pasireiškęs skysčių pusiausvyros organizme sutrikimas arba

buvo būklių, skatinančių skysčių pusiausvyros pokyčius. Reikia laikytis atsargumo priemonių gydant pacientus, kuriems yra padidėjusi hiponatremijos rizika, pavyzdžiui, senyvus, sergančius kepenų ciroze, patyrusius dehidrataciją arba gydomus diuretikais.

Gydymo nutraukimas

Gydymą nutraukus, ypač staiga, dažnai atsiranda nutraukimo simptomų (žr. 4.8 skyrių). Klinikinių tyrimų metu staigiai nutraukus duloksetino vartojimą nepageidaujamų reiškinių atsirado maždaug 45% pacientų, staigiai nutraukus placebo vartojimą – 23 %. SSRI arba SNRI sukeltamų nutraukimo simptomų rizika gali priklausyti nuo kelių veiksnių, įskaitant gydymo trukmę, vartotą dozę ir jos mažinimo greitį. Dažniausiai pasireiškusios reakcijos išvardytos 4.8 skyriuje. Pasireiškę simptomai paprastai būna lengvi arba vidutinio sunkumo, tačiau kai kuriems pacientams jie gali būti sunkūs. Dažniausiai tokių simptomų atsiranda pirmas kelias dienas po gydymo nutraukimo, tačiau labai retais atvejais jų atsiradavo ir pacientams, kurie netyčia praleisdavo dozę. Paprastai tokie simptomai būna trumpalaikiai ir dažniausiai per 2 savaites išnyksta, tačiau kai kuriems pacientams jie gali išsilaikyti ilgai (2-3 mėn. arba ilgiau). Dėl to duloksetino vartojimą patariama nutraukti ne greičiau kaip per 2 savaites palaipsniui mažinant dozę ir atsižvelgiant į paciento būklę (žr. 4.2 skyrių).

Senyvi pacientai

Duomenų apie senyvų pacientų didžiosios depresijos sutrikimo ir generalizuoto nerimo sutrikimo gydymą 120 mg duloksetino doze yra mažai. Todėl gydant senyvus pacientus didžiausia doze, reikia laikytis atsargumo priemonių (žr. 4.2 ir 5.2 skyrius).

Akatizija, psichomotorinis neramumas

Duloksetino vartojimas siejamas su akatizijos, pasireiškiančios subjektyviai suvokiamu nemaloniu arba varginančiu neramumu ir poreikiu judėti, kuris dažnai būna susijęs su negalėjimu ramiai sėdėti arba stovėti. Dažniausiai ji tikėtina pirmas gydymo savaites. Jeigu šių simptomų atsiranda, dozės didinimas gali būti kenksmingas paciento sveikatai.

Vaistiniai preparatai, kurių sudėtyje duloksetino

Skirtingais prekiniais pavadinimais duloksetinas skiriamas kelioms indikacijoms (skausmo dėl periferinės diabetinės neuropatijos gydymui, didžiosios depresijos sutrikimo gydymui, generalizuoto nerimo sutrikimo gydymui ir šlapimo nelaikymo dėl įtampos gydymui). Negalima vartoti daugiau kaip vieno šių vaistinių preparatų vienu metu.

Hepatitis ir kepenų fermentų kiekio padidėjimas

Buvo pranešimų apie duloksetino vartojimo metu atsiradusį kepenų pažeidimą, įskaitant ryškų kepenų fermentų kiekio padidėjimą (> 10 kartų didesnis nei viršutinė normos riba), hepatitą ir geltą (žr. 4.8 skyrių). Dauguma šių reiškinių pasireiškė pirmaisiais gydymo mėnesiais. Dominavo hepatoceliuliarinis kepenų pažeidimas. Duloksetino reikia vartoti atsargiai pacientams, gydomiems kitais vaistiniais preparatais, siejamais su kepenų pažeidimu.

Lytinės funkcijos sutrikimas

Selektyvieji serotonino reabsorbcijos inhibitoriai (SSRI) / serotonino-norepinefrino reabsorbcijos inhibitoriai (SNRI) gali sukelti lytinės funkcijos sutrikimo simptomus (žr. 4.8 skyrių). Gauta pranešimų apie ilgalaikį lytinės funkcijos sutrikimą, kurio simptomai išliko nepaisant to, kad gydymas SSRI / SNRI buvo nutrauktas.

Sacharozė

Duloxetine Zentiva skrandyje neiriose kietosiose kapsulėse yra sacharozės. Šio vaistinio preparato negalima vartoti pacientams, kuriems nustatytas retas paveldimas sutrikimas – fruktozės netoleravimas, gliukozės ir galaktozės malabsorbcija arba sacharazės ir izomaltazės stygius.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Monoamino oksidazės inhibitoriai (MAOI)

Kadangi yra serotonino sindromo pasireiškimo rizika, duloksetino negalima vartoti kartu su neselektyviaisiais negrįžtamo poveikio monoaminooksidazės inhibitoriais (MAOI) ir mažiausiai 14 dienų po jų vartojimo nutraukimo. Remiantis duloksetino pusinės eliminacijos laiku, turi praeiti mažiausiai 5 dienos nuo gydymo Duloxetine Zentiva nutraukimo iki gydymo MAOI pradžios (žr. 4.3 skyrių).

Duloxetine Zentiva vartoti kartu su selektyviaisiais grįžtamojo veikimo MAOI, pavyzdžiui, moklobemidu, nerekomenduojama (žr. 4.4 skyrių). Antibiotikas linezolidas yra neselektyvusis grįžtamojo veikimo MAOI ir jo negalima vartoti duloksetinu gydomiems pacientams (žr. 4.4 skyrių).

CYP1A2 inhibitoriai

Duloksetino metabolizmą veikia CYP1A2, todėl tikėtina, kad vartojant duloksetiną kartu su stipriais CYP1A2 inhibitoriais, padidės duloksetino koncentracijos. Stiprus CYP1A2 inhibitorius fluvoksaminas (100 mg vieną kartą per parą) sumažino tariamą duloksetino klirensą iš plazmos maždaug 77 % ir 6 kartus padidino AUC_{0-t}. Todėl Duloxetine Zentiva negalima vartoti kartu su stipriais CYP1A2 inhibitoriais, pavyzdžiui, fluvoksaminu (žr. 4.3 skyrių).

CNS veikiantys vaistiniai preparatai

Duloksetino vartojimo kartu su kitais CNS veikiančiais vaistiniais preparatais rizika nebuvo sistemškai įvertinta, išskyrus atvejus, aprašytus šiame skyriuje. Todėl duloksetino vartoti kartu su kitais centrinę nervų sistemą veikiančiais vaistiniais preparatais arba medžiagomis, įskaitant alkoholį ir sedaciją sukeliančius vaistinius preparatus (pvz.: benzodiazepinus, morfinomimetikus, antipsichozinius vaistinius preparatus, fenobarbitalį, sedaciją sukeliančius antihistamininius preparatus), rekomenduojama atsargiai.

Serotoninerginiai vaistiniai preparatai

Buvo pranešta apie retus serotonino sindromo atvejus pacientams, kurie vartojo SSRI arba SNRI kartu su serotoninerginiais vaistiniais preparatais. Patartina atsargiai vartoti duloksetino kartu su serotoninerginiais vaistiniais preparatais, pvz., SSRI, SNRI, tricikliais antidepresantais (tokiais kaip klomipraminas arba amitriptilinas), MAOI (tokiais kaip moklobemidas arba linezolidas), jonažolės (*Hypericum perforatum*) preparatais arba triptanais, buprenorfinu, tramadoliu, petidinu ir triptofanu (žr. 4.4 skyrių).

Duloksetino įtaka kitiems vaistiniams preparatams

CYP1A2 metabolizuojami vaistiniai preparatai

Teofilino (CYP1A2 substrato) farmakokinetikos kartu skiriamas duloksetinas (60 mg du kartus per parą) smarkiai nepaveikė.

CYP2D6 metabolizuojami vaistiniai preparatai

Duloksetinas yra vidutinio stiprumo CYP2D6 inhibitorius. Kartu su 2 kartus per parą vartojama 60 mg duloksetino doze išgėrus vieną CYP2D6 substrato dezipramino dozę, pastarojo preparato AUC padidėjo 3 kartus. Duloksetinas (40 mg du kartus per parą) skiriamas kartu su tolterodinu (2 mg du kartus per parą), padidina 71 % pastarojo pusiausvyrinės koncentracijos AUC, tačiau neveikia jo

aktyvaus 5-hidroksilinto metabolito farmakokinetikos, todėl dozės koreguoti nerekomenduojama. Patartina atsargiai skirti duloksetino kartu su vaistiniais preparatais, kuriuos daugiausia metabolizuoja CYP2D6 (risperidonu, tricikliais antidepresantais (TCA), pvz., nortriptilinu, amitriptilinu ir imipraminu), ypač tais, kurių siauras terapinis indeksas (pvz., flekainidu, propafenonu ir metoprololiu).

Geriamieji kontraceptikai ir kiti steroidiniai preparatai

Tyrimų *in vitro* rezultatai rodo, kad duloksetinas neskatina katalizinio CYP3A aktyvumo. Specifinių vaistinių preparatų sąveikos tyrimų *in vivo* nebuvo atlikta.

Antikoagulantai ir antitrombocitiniai vaistiniai preparatai

Duloksetinu kartu su geriamaisiais antikoaguliantais arba antitrombocitininiais preparatais reikia gydyti atsargiai, kadangi gali padidėti kraujavimo rizika, paaiškinama farmakodinamine sąveika. Be to, pacientus gydant duloksetinu kartu su varfarinu, buvo TNS padidėjimo atvejų. Tačiau duloksetino skiriant kartu su varfarinu sveikiems savanoriams klinikinio farmakologinio poveikio tyrimo metu, kai kraujyje nusistovi pusiausvyrinė koncentracija, kliniškai svarbių TNS pokyčių nuo normos arba R- ar S- varfarino farmakokinetikos pokyčių nenustatyta.

Kitų vaistinių preparatų įtaka duloksetinui

Antacidiniai vaistiniai preparatai ir H₂ blokatoriai

Duloksetino vartojimas kartu su antacidiniais preparatais, kurių sudėtyje yra aliuminio ir magnio, ar su famotidinu neturėjo žymaus poveikio išgerto 40 mg duloksetino rezorbcijos greičiui ir apimčiai.

CYP1A2 induktoriai

Populiacijos farmakokinetikos tyrimų analizė parodė, kad rūkančių asmenų duloksetino koncentracija kraujo plazmoje yra beveik 50 % mažesnė nei nerūkančių.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Vaisingumas

Tyrimuose su gyvūnais, duloksetinas neveikė patinų vaisingumo, o poveikis patelėms pastebėtas tik vartojant dozes, kurios sukelia toksiinį poveikį.

Nėštumas

Su gyvūnais atlikti tyrimai parodė toksiinį poveikį reprodukcijai esant mažesnei sistemei duloksetino ekspozicijai (AUC) nei maksimali klinikinė (žr. 5.3 skyrių).

Du dideli stebėjimo tyrimai (vienas JAV, apimantis 2 500 duloksetino ekspozicijos per pirmąjį nėštumo trimestrą atvejų, ir vienas ES, apimantis 1 500 duloksetino ekspozicijos per pirmąjį nėštumo trimestrą atvejų) neparodė didžiųjų apsigimimų bendrosios rizikos padidėjimo. Specifinių apsigimimų, pavyzdžiui, širdies apsigimimų, analizės duomenys yra abejotini.

ES atlikto tyrimo duomenimis, duloksetino ekspozicija vėlyvučiu nėštumo laikotarpiu (bet kuriuo metu nuo 20 nėštumo savaitės iki gimdymo) buvo susijusi su prieššlaikinio gimdymo rizikos padidėjimu (mažiau kaip 2 kartais – tai atitinka maždaug 6 papildomus prieššlaikinius gimdymus 100 moterų, gydytų duloksetinu vėlyvučiu nėštumo laikotarpiu). Dauguma jų įvyko 35 ir 36 nėštumo savaitėmis. Tokio ryšio nepastebėta JAV atliktame tyrime.

Stebėjimo duomenys JAV parodė, kad per mėnesį iki gimdymo pavartojus duloksetino, padidėjo kraujavimo po gimdymo rizika (mažiau kaip 2 kartus).

Epidemiologiniai duomenys parodė, kad SSRI vartojimas nėštumo metu, ypač vėlyvučiu periodu, naujagimiams gali didinti persistuojančios plautinės hipertenzijos (angl. *persistent pulmonary hypertension in the newborn – PPHN*) riziką. Nors PPHN pasireiškimo ryšio su gydymu SSRI tyrimų neatlikta, duloksetino vartojimo metu galimos rizikos atmesti negalima dėl jo veikimo mechanizmo

(serotonino reabsorbcijos slopinimo).

Prieš gimdymą moteriai vartojus duloksetino, kaip ir kitokių serotoninerinių vaistinių preparatų, jos naujagimiui gali pasireikšti nutraukimo simptomų. Nutraukimo simptomai, susiję su duloksetino vartojimo nutraukimu, gali būti hipotonija, tremoras, nervingumas, maitinimosi pasunkėjimas, kvėpavimo distresas ir traukuliai. Dauguma tokių atvejų pasitaikė arba gimimo metu, arba per pirmąsias kelias dienas po gimimo.

Nėštumo metu duloksetino vartoti galima tik tuo atveju, jeigu galima nauda pateisina galimą riziką vaisiui. Moterims reikia patarti, kad jos pasakytų gydytojui, jeigu pastoja arba ketina pastoti gydymo duloksetinu metu.

Žindymo laikotarpis

Remiantis 6 moterų, kurios pieno išsiskyrimo laikotarpiu kūdikio krūtimi nemaitino, tyrimo duomenimis, su motinos pienu duloksetino išsiskiria labai mažai. Apskaičiuota, į kūdikio organizmą per parą patenkanti dozė mg/kg kūno svorio, yra 0,14 % motinos pavartotos dozės (žr. 5.2 skyrių). Kadangi duloksetino saugumas kūdikiams nežinomas, žindymo laikotarpiu duloksetino vartoti nerekomenduojama.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Poveikio gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus tyrimų neatlikta. Duloksetino vartojimas gali būti susijęs su sedacija ir galvos svaigimu. Pacientus reikia įspėti, kad atsiradus sedacijai arba galvos svaigimui, reikia vengti galimai pavojingo darbo, pvz., vairavimo arba mechanizmų valdymo.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Duloksetino vartojusiems pacientams dažniausiai pasireiškusios nepageidaujamos reakcijos buvo pykinimas, galvos skausmas, burnos džiovėjimas, somnolencija ir svaigulys. Vis dėlto dauguma šių dažnų nepageidaujamų reakcijų buvo lengvos arba vidutinio sunkumo. Paprastai jos pasireiškėdavo gydymo pradžioje ir dauguma turėjo polinkį į išnykimą net tęsiant gydymą

Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

1-ojoje lentelėje išvardytos nepageidaujamos reakcijos, apie kurias buvo pranešta spontaninių pranešimų metu ir kurios buvo pastebėtos placebo kontroliuojamų klinikinių tyrimų metu.

1 lentelė. Nepageidaujamos reakcijos

Dažnio apibūdinimas: labai dažnas ($\geq 1/10$), dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažnas (nuo $\geq 1/1\ 000$ iki $< 1/100$), retas (nuo $\geq 1/10\ 000$ iki $< 1/1000$), labai retas ($< 1/10\ 000$) ir nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis).

Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamas poveikis pateikiamas mažėjančio sunkumo tvarka.

Labai dažnas	Dažnas	Nedažnas	Retas	Labai retas	Nežinomas
<i>Infekcijos ir infestacijos</i>					
		Laringitas			
<i>Imuninės sistemos sutrikimai</i>					
			Anafilaksinė reakcija Padidėjusio jautrumo sutrikimas		
<i>Endokrininiai sutrikimai</i>					
			Hipotiroidizmas		

Labai dažnas	Dažnas	Nedažnas	Retas	Labai retas	Nežinomas
<i>Metabolizmo ir mitybos sutrikimai</i>					
	Apetito sumažėjimas	Hiperglikemija (pastebėta daugiausiai cukriniu diabetu sergantiems pacientams)	Dehidracija Hiponatremija ADHSS ⁶		
<i>Psichikos sutrikimai</i>					
	Nemiga Ažitacija Lytinio potraukio sumažėjimas Nerimas Orgazmo sutrikimas Nenormalūs sapnai	Mintys apie savižudybę ^{5,7} Miego sutrikimas Dantų griežimas Dezorientacija Apatija	Savižudiškas elgesys ^{5,7} Manija Haliucinacijos Agresija ir pyktis ⁴		
<i>Nervų sistemos sutrikimai</i>					
Galvos skausmas Somnolencija	Svaigulys Letargija Tremoras Parestezija	Mioklonusas Akatizija ⁷ Nervingumas Dėmesio sutrikimas Disgeuzija Diskinezija Neramių kojų sindromas Bloga miego kokybė	Serotonino sindromas ⁶ Konvulsijos ¹ Psichomotorinis neramumas ⁶ Ekstrapiramidiniai simptomai ⁶		
<i>Akių sutrikimai</i>					
	Neryškus matymas	Midriazė Regos sutrikimas	Glaukoma		
<i>Ausų ir labirintų sutrikimas</i>					
	Spengimas ausyse ¹	Galvos sukimasis Ausies skausmas			
<i>Širdies sutrikimai</i>					
	Palpitacijos	Tachikardija Supraventrikulinė aritmija, daugiausiai prieširdžių virpėjimas			
<i>Kraujagyslių sutrikimai</i>					
	Kraujospūdžio padidėjimas ³ Veido ir kaklo paraudimas su karščio pojūčiu	Sinkopė ² Hipertenzija ^{3,7} Ortostatinė hipotenzija ² Šaltos galūnės	Hipertenzinė krizė ^{3,6}		Streso sukelta kardiomiopatija (Takotsubo kardiomiopatija)
<i>Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai</i>					
	Žiovilys	Gerklės veržimas Epistaksė	Intersticinė plaučių liga ¹⁰ Eozinofilinė pneumonija ⁶		

Labai dažnas	Dažnas	Nedažnas	Retas	Labai retas	Nežinomas
<i>Virškinimo trakto sutrikimai</i>					
Pykinimas Burnos džiūvimas	Vidurių užkietėjimas Viduriavimas Pilvo skausmas Vėmimas Dispepsija Vidurių pūtimas	Kraujavimas iš virškinimo trakto ⁷ Gastroenteritas Raugulys Gastritas Disfagija	Stomatitas Hematochezija Blogas kvapas iš burnos Mikroskopinis kolitas ⁹		
<i>Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai</i>					
		Hepatitis ³ Kepenų fermentų (ALT, AST, šarminės fosfatazės) kiekio padidėjimas kraujyje Ūminė kepenų pažaida	Kepenų nepakankamumas ⁶ Gelta ⁶		
<i>Odos ir poodinio audinio sutrikimai</i>					
	Prakaitavimo padidėjimas Išbėrimas	Prakaitavimas naktį Dilgėlinė Kontaktinis dermatitis Šaltas prakaitas Padidėjusio jautrumo šviesai reakcijos Polinkio į kraujosruvas padidėjimas	Stivenso-Džonsono (<i>Stevens-Johnson</i>) sindromas ⁶ Angioneurozinė edema ⁶	Odos vaskulitas	
<i>Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai</i>					
	Kaulų ir raumenų skausmas Raumenų spazmas	Raumenų įtempimas Raumenų trūkčiojimas	Trizmas		
<i>Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai</i>					
	Dizurija Dažnas šlapinimasis	Šlapimo susilaikymas Užsilaikymas pradedant šlapintis Nikturija Poliurija Šlapimo srovės sumažėjimas	Nenormalus šlapimo kvapas		

Labai dažnas	Dažnas	Nedažnas	Retas	Labai retas	Nežinomas
<i>Lytinės sistemos ir krūties sutrikimai</i>					
	Erekcijos sutrikimas Ejakuliacijos sutrikimas Uždelsta ejakuliacija	Kraujavimas iš moters lytinių organų Mėnesinių sutrikimas Seksualinės funkcijos sutrikimas Sėklidžių skausmas	Menopauzės simptomai Galaktorėja Hiperprolaktinemija Kraujavimas po gimdymo ⁶		
<i>Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai</i>					
	Griuvimas ⁸ Nuovargis	Krūtinės skausmas ⁷ Nenormali savijauta Šalčio pojūtis Troškulys Šalčio krėtimas Negalavimas Karščio pojūtis Eisenos sutrikimas			
<i>Tyrimai</i>					
	Kūno svorio sumažėjimas	Kūno svorio padidėjimas Fosfokreatinkinazės kiekio kraujyje padidėjimas Kalio kiekio kraujyje padidėjimas	Cholesterolio koncentracijos kraujyje padidėjimas		

¹ Gauta pranešimų apie traukulių ir spengimo ausyse atvejus ir nutraukus gydymą.

² Gauta pranešimų apie ortostatinės hipotenzijos ir sinkopės atvejus, ypač gydymo pradžioje.

³ Žr. 4.4 skyrių.

⁴ Gauta pranešimų apie agresijos ir pykčio atvejus, ypač ankstyvuoju gydymo laikotarpiu arba gydymą nutraukus.

⁵ Gauta pranešimų apie gydymo duloksetinu metu arba greitai po gydymo nutraukimo pasireiškusius minčių apie savižudybę ir savižudiško elgesio atvejus (žr. 4.4 skyrių).

⁶ Dažnis nustatytas pagal stebėjimo po vaistinio preparato patekimo į rinką nepageidaujamų reakcijų duomenis. Šių nepageidaujamų reakcijų nebuvo pastebėta placebo kontroliuojamųjų tyrimų metu.

⁷ Statistiškai reikšmingai nesiskyrė nuo placebo.

⁸ Senyviems (≥ 65 metų) pacientams griuvimo dažnis buvo didesnis.

⁹ Nustatytas dažnis, remiantis visų klinikinių tyrimų duomenimis.

¹⁰ Remiantis placebo kontroliuotų klinikinių tyrimų duomenimis apytikriai apskaičiuotas dažnis.

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Duloksetino vartojimo nutraukimas, ypač staigus, dažnai lemia nutraukimo simptomų atsiradimą. Reakcijos, apie kurias pranešta dažniausiai buvo svaigulys, jutimų sutrikimas (įskaitant paresteziją, į elektros šoko poveikį panašų pojūtį, ypač galvoje), miego sutrikimas (įskaitant nemigą ir intensyvius sapnus), nuovargis, somnolencija, ažitacija arba nerimas, pykinimas ir (arba) vėmimas, tremoras, galvos skausmas, mialgija, dirglumas, viduriavimas, per stiprus prakaitavimas ir galvos sukimasis.

Su SSRI ir SNRI vartojimu susiję minėti reiškiniai paprastai būna lengvi arba vidutinio sunkumo ir laikini, tačiau kai kuriems pacientams jie gali būti sunkūs ir (arba) ilgalaikiai. Dėl to, kai gydymas

duloksetinu nebereikalingas, duloksetino vartojimą patariama nutraukti palaipsniui mažinant dozę (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius).

Trijų klinikinių tyrimų ūminės 12 savaičių fazės metu duloksetinu gydomiems pacientams, besiskundžiantiems diabetinės neuropatijos skausmu, nedaug, tačiau statistiškai reikšmingai, padidėjo gliukozės kiekis kraujyje nevalgius. HbA1c kiekis nekito nei duloksetinu gydomų, nei placebo vartojusių tiriamųjų organizme. Šių tyrimų tęstinės gydymo fazės, trukusios ne ilgiau kaip 52 savaites, metu HbA1c kiekis padidėjo ir duloksetinu, ir įprastiniu būdu gydomiems tiriamiesiems, tačiau duloksetino vartojusiems pacientams vidutinis padidėjimas buvo 0,3 % didesnis. Be to, duloksetinu gydomų tiriamųjų kraujyje šiek tiek padidėjo gliukozės kiekis nevalgius ir bendro cholesterolio kiekis, o įprastiniu būdu gydomų pacientų šie laboratorinių tyrimų parametrai šiek tiek sumažėjo.

Duloksetinu gydomų pacientų QT intervalas, koreguotas atsižvelgiant į širdies ritmą, nesiskyrė nuo placebo vartojusių pacientų šio intervalo. Nebuvo jokių kliniškai reikšmingų QT, PR, QRS ar QTcB intervalų skirtumų tarp duloksetinu ir placebo gydytų pacientų.

Vaikų populiacija

Klinikinių tyrimų metu duloksetinu buvo gydyti iš viso 509 vaikų populiacijos pacientai nuo 7 iki 17 metų, kuriems buvo diagnozuotas didžiosios depresijos sutrikimas, ir 241 vaikų populiacijos pacientas nuo 7 iki 17 metų, kuriam buvo diagnozuotas generalizuoto nerimo sutrikimas. Apskritai, vaikams ir paaugliams pasireiškusių duloksetino sukeltų nepageidaujamų reakcijų pobūdis buvo panašus į nustatytąjį suaugusiesiems.

Iš viso 467 vaikų populiacijos pacientams, kuriems klinikinių tyrimų metu iš pradžių atsitiktinės atrankos būdu buvo paskirtas vartoti duloksetinas, buvo nustatytas 0,1 kg vidutinis kūno masės sumažėjimas 10-ąją savaitę, palyginti su vidutiniu 0,9 kg padidėjimu 353 placebo vartojusiems pacientams. Vėliau, atsižvelgiant į panašių pagal amžių ir lytį asmenų populiacijos duomenis, per nuo keturių iki šešių mėnesių trukmės tęstinio tyrimo laikotarpį vidutiniškai buvo stebėtos pacientų kūno masės atsistatymo iki numatytosios jų pradinės kūno masės procentilio tendencijos.

Iki 9 mėnesių trukusių tyrimų duomenimis, vaikų populiacijos pacientams, gydomiems duloksetinu, bendrai buvo stebėtas vidutinis 1 % ūgio procentilio sumažėjimas (2 % sumažėjimas vaikams (7-11 metų) ir 0,3 % padidėjimas paaugliams (12-17 metų)) (žr. 4.4 skyrių).

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi [V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema](#)

4.9 Perdozavimas

Perdozavimo atvejų buvo pacientams, išgėrusiems 5 400 mg duloksetino (vieno arba kartu su kitais vaistiniais preparatais) dozę. Keli pacientai mirė, daugiausiai perdozavę kelis vaistinius preparatus, tačiau mirties atvejų buvo ir pacientams, išgėrusiems vien duloksetino, maždaug 1 000 mg jo dozę. Perdozavimo (tiek vien duloksetino, tiek jo kartu su kitais vaistiniais preparatais) požymiai ir simptomai yra somnolencija, koma, serotonino sindromas, traukuliai, vėmimas ir tachikardija.

Specifinis duloksetino priešnuodis nežinomas, tačiau pasireiškus serotonino sindromui, specifinis gydymas (pvz., ciproheptadinu ir (arba) temperatūros reguliavimu) galimas. Reikia užtikrinti kvėpavimo takų praeinamumą. Rekomenduojama pastoviai tikrinti širdies veiklą ir gyvybines funkcijas kartu taikant atitinkamą simptominių ir palaikomąjį gydymą. Skrandžio plovimas gali būti naudingas, jeigu jis atliekamas netrukus po vaistinio preparato išgėrimo arba tuo atveju, jeigu pacientui pasireiškia simptomai. Gali padėti aktyvinta anglis, nes ji sumažina absorbciją. Duloksetino pasiskirstymo tūris yra didelis, todėl mažai tikėtina, kad būtų naudinga forsuo ta diurezė, hemoperfuzija ir pakeičiamoji perfuzija.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – kiti antidepresantai, ATC kodas – N06AX21.

Veikimo mechanizmas

Duloksetinas yra jungtinis serotonino (5-HT) ir noradrenalino (NA) reabsorbcijos inhibitorius. Jis silpnai slopina dopamino reabsorbciją ir neturi stipraus afiniteto histaminerginiams, dopaminerginiams, cholinerginiams ir adrenerginiams receptoriams. Duloksetinas priklausomai nuo dozės padidina ekstraląstelinio serotonino ir noradrenalino kiekį įvairiose gyvūnų smegenų srityse.

Farmakodinaminis poveikis

Keliuose ikiklinikiniuose neuropatinio ir uždegiminio skausmo modeliuose duloksetinas normalizavo skausmo jutimo slenkstį, o nuolatinio skausmo modelyje susilpnino reakciją į skausmą. Manoma, kad duloksetinas slopina skausmą sustiprindamas nusileidžiančiųjų skausmo slopinimo grandžių veikimą centrinėje nervų sistemoje.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Didžiosios depresijos sutrikimas

Duloksetinas buvo tirtas klinikinės programos metu, apimančios 3 158 pacientus (1 285 pacientų metų ekspozicija), atitinkančius didžiosios depresijos pagal DSM-IV kriterijus. Rekomenduojamos duloksetino 60 mg vieną kartą per parą dozės veiksmingumas buvo patvirtintas trijų iš trijų atsitiktinių imčių, dvigubai aklų, placebo kontroliuojamų, fiksuotos dozės ūmių klinikinių tyrimų metu su suaugusiais ambulatoriškai gydomais didžiąja depresija sergančiais pacientais. Bendrai duloksetino 60–120 mg per parą dozės veiksmingumas buvo patvirtintas penkių iš septynių atsitiktinių imčių, dvigubai aklų, placebo kontroliuojamų, fiksuotos dozės ūmių klinikinių tyrimų metu su suaugusiais ambulatoriškai gydomais didžiąja depresija sergančiais pacientais.

Galutiniai 17 dalių Hamiltono depresijos vertinimo skalės (angl. *Hamilton Depression Rating Scale - HAM-D*) rezultatai (įskaitant tiek emocinius, tiek somatinius depresijos simptomus) parodė, kad duloksetinas yra statistiškai pranašesnis už placebo. Terapinio atsako ir remisijų dažnis duloksetino grupėje taip pat buvo statistiškai reikšmingai aukštesnis nei placebo. Tik nedidelė dalyvavusių pagrindiniame klinikiname tyrime pacientų dalis sirgo sunkia depresija (bazinis HAM-D > 25).

Pacientai, kurie atkryčio profilaktikos tyrimo, atlikto atviru būdu, metu reagavo į 12 savaičių ūminės fazės gydymą duloksetinu 60 mg vieną kartą per parą, atsitiktinių imčių būdu buvo suskirstyti į grupes kitus 6 mėn. kartą per parą vartoti 60 mg duloksetino arba placebo. Pirminių depresijos atkryčio vertinimų metu, vertinant laiką iki atkryčio, gydymas duloksetinu 60 mg vieną kartą per parą buvo statistiškai reikšmingai pranašesnis už gydymą placebo ($p = 0,004$). Atkryčio dažnis per 6 dvigubai aklo stebėjimo mėnesius buvo 17 % ir 29% atitinkamai duloksetino ir placebo grupėje.

52 savaičių placebo kontroliuojamo dvigubai aklo gydymo metu duloksetinu gydytiems pacientams, kuriems didžiosios depresijos sutrikimas pasikartojė, laikotarpis be simptomų buvo reikšmingai

ilgesnis, negu atsitiktinių imčių būdu atrinktiems pacientams, kurie buvo gydyti placebo ($p < 0,001$). Visiems pacientams gydymas duloksetinu anksčiau buvo veiksmingas – atviru būdu atliekamo gydymo (28-34 savaitių) 60-120 mg duloksetino paros doze metu. 52 savaitių placebo kontroliuojamo dvigubai aklo gydymo fazės metu depresijos simptomai atsinaujino 14,4% pacientų, gydomų duloksetinu, ir 33,1 % pacientų, gydomų placebo ($p < 0,001$).

60 mg vieną kartą per parą duloksetino veiksmingumas depresija sergantiems senyviems pacientams (≥ 65 metų) buvo specifiskai ištirtas klinikinio tyrimo metu. Tyrimas parodė statistiskai reikšmingą skirtumą mažinant HAMD17 rezultatus tarp duloksetinu ir placebo gydytų pacientų. 60 mg duloksetino vieną kartą per parą buvo toleruojama senyvų pacientų panašiai kaip jaunesnių suaugusiųjų. Vis dėlto yra mažai duomenų apie senyvus pacientus, kurie vartojo didžiausią dozę (120 mg per parą), ir todėl šia doze gydyti minėtos populiacijos pacientus rekomenduojama atsargiai.

Generalizuoto nerimo sutrikimas

Penkių iš penkių atliktų tyrimų, įskaitant keturis atsitiktinių imčių, dvigubai aklaus, placebo kontroliuojamus ūminės fazės tyrimus ir atkryčio profilaktikos tyrimą su suaugusiais pacientais, sergančiais generalizuoto nerimo sutrikimu, metu gydymas duloksetinu buvo statistiskai reikšmingai pranašesnis už gydymą placebo.

Gydymas duloksetinu buvo statistiskai reikšmingai pranašesnis už gydymą placebo, atsižvelgiant į bendrus Hamiltono nerimo vertinimo skalės (angl. *Hamilton Anxiety Scale - HAM-A*) balus ir Sheeham neįgalumo vertinimo skalės (angl., *Sheehan Disability Scale - SDS*) funkcijos sutrikimo balus. Atsako ir remisijos dažnis duloksetinu gydytiems pacientams irgi buvo didesnis negu vartojusiems placebo. Atsižvelgiant į HAM-A bendrųjų balų pagerėjimą, duloksetino veiksmingumas buvo lygintinas su venlafaksino.

Pacientai, kurie atkryčio profilaktikos tyrimo, atlikto atviru būdu, metu reagavo į 6 mėn. ūminės fazės gydymą duloksetinu, atsitiktinių imčių būdu buvo suskirstyti į grupes kitus 6 mėn. vartoti duloksetino arba placebo. Atkryčio profilaktikai, vertinant laiką iki atkryčio, gydymas kartą per parą vartojama duloksetino 60-120 mg doze buvo statistiskai reikšmingai pranašesnis už gydymą placebo ($p < 0,001$). Atkryčio dažnis per 6 dvigubai aklo stebėjimo mėnesius buvo 14 % duloksetino ir 42% placebo grupėje.

Duloksetino 30-120 mg dozių (lanksčių dozių), vartojamų vieną kartą per parą senyviems pacientams (> 65 metų), veiksmingumas gydant generalizuoto nerimo sutrikimą buvo įvertintas atlikus tyrimą, kuris parodė statistiskai reikšmingą HAM-A bendrojo balo pagerėjimą duloksetinu gydytiems pacientams, palyginti su placebo vartojusiais pacientais. Duloksetino 30-120 mg dozių, vartojamų vieną kartą per parą gydant senyvus pacientus, kuriems yra diagnozuotas generalizuoto nerimo sutrikimas, veiksmingumas ir saugumas buvo panašus į jaunesnių suaugusių pacientų tyrimų duomenis. Vis dėlto yra mažai duomenų apie senyvus pacientus, kurie vartojo didžiausią dozę (120 mg per parą), ir todėl šia doze gydyti senyvų žmonių populiacijos pacientus rekomenduojama atsargiai.

Diabetinės periferinės neuropatijos sukeltas skausmas

Duloksetino veiksmingumas gydant skausmą dėl diabetinės neuropatijos buvo patvirtintas dviejų atsitiktinių imčių, 12 savaitių trukmės, dvigubai aklių, placebo kontroliuojamų, fiksuotos dozės klinikinių tyrimų metu su suaugusiais (nuo 22 iki 88 metų) pacientais, kuriems skausmas dėl diabetinės neuropatijos truko mažiausiai 6 mėnesius. Pacientai, atitikę didžiosios depresijos sutrikimo kriterijus, šiuose tyrimuose nedalyvavo. Pagrindinis poveikio vertinimo kriterijus buvo 24 valandų vidutinio skausmo savaitinis dydis, apskaičiuojamas iš dienoraščio, kuriame pacientai kasdien pažymėdavo skausmo stiprumą pagal 11 dalių Likert skalę.

Abiejų klinikinių tyrimų metu 60 mg duloksetino vieną kartą per parą ir 60 mg duloksetino du kartus per parą dozė ženkliai sumažino skausmą lyginant su placebo. Kai kuriems pacientams poveikis atsirado pirmąją gydymo savaitę. Vidutinio pagerėjimo skirtumas tarp dviejų aktyvaus gydymo grupių buvo nežymus. Skausmo sumažėjimas mažiausiai 30 % buvo užfiksuotas maždaug 65 % duloksetinu gydytų pacientų, lyginant su 40 % vartojusių placebo. Skausmo sumažėjimas mažiausiai 50 % buvo užfiksuotas atitinkamai 50 % ir 26 %. Klinikinio atsako dydis (50 % arba didesnis skausmo sumažėjimas) buvo analizuojamas atsižvelgiant į tai, ar pacientas gydymo metu buvo mieguistas. Nepatyrusių mieguistumo grupėje klinikinis atsakas buvo 47 % duloksetinu gydytiems pacientams ir

27 % vartojusiems placebo. Patyrusių mieguistumą grupėje klinikinis atsakas buvo 60 % duloksetinu gydytiems pacientams ir 30 % vartojusiems placebo. Pacientams, kuriems per 60 gydymo dienų skausmo sumažėjimas nepasiekė 30 %, mažai tikėtina, kad tolimesnis gydymas sumažins skausmą iki šio lygio.

Atviru būdu atliekamo ilgalaikio nekontroliuojamo tyrimo metu pacientams, reagavusiems į ūminį 8 savaitių trukmės gydymą kartą per parą vartojama 60 mg duloksetino doze, skausmo mažinimas, atsižvelgiant į trumpos skausmo vertinimo lentelės (angl., *Brief Pain Inventory - BPI*) vidutinio 24 valandų skausmo stiprumo įvertinio pokytį, buvo palaikomas ir tolesnio 6 mėn. trukmės gydymo metu.

Vaikų populiacija

Duloksetino tyrimų su jaunesniais kaip 7 metų pacientais neatlikta.

Buvo atlikti du atsitiktinių imčių, dvigubai koduoti, lygiagrečių grupių klinikiniai tyrimai, kuriuose dalyvavo 800 vaikų populiacijos 7-17 metų pacientų, kuriems buvo diagnozuotas didžiosios depresijos sutrikimas (žr. 4.2 skyrių). Šie du tyrimai apėmė 10 savaitių trukmės placebo ir veikliuju vaistiniu preparatu (fluoksetinu) kontroliuojamą ūminės būklės gydymo fazę, po kurios buvo šešių mėnesių trukmės veikliuju preparatu kontroliuojamojo tęstinio gydymo fazė. Atsižvelgiant į bendrųjų balų pagal peržiūrėtą vaikų depresijos įvertinimo skalę (angl., *the Children's Depression Rating Scale-revised [CDRS-R]*) pokytį nuo pradinių reikšmių, nei duloksetino (30-120 mg), nei kontrolinėje, kurioje buvo vartotas veikslus palyginamasis vaistinis preparatas (20-40 mg fluoksetino dozė), grupėje pokyčiai vertinamosios baigties metu statistiškai reikšmingai nesiskyrė nuo placebo. Vaistinio preparato vartojimą dėl nepageidaujamų reiškinių, daugiausia dėl pykinimo, dažniau nutraukė pacientai, vartoję duloksetino, nei gydyti fluoksetinu. 10 savaitių trukmės ūminės būklės gydymo laikotarpiu buvo gauta pranešimų apie su savižudybe siejamo elgesio atvejus (duloksetino grupėje – 0 iš 333 [0 %], fluoksetino grupėje – 2 iš 225 [0,9 %] ir placebo grupėje 1 iš 220 [0,5 %]). Per visą 36 savaitių trukmės tyrimo laikotarpį 6 iš 333 pacientų, kuriems iš pradžių atsitiktiniu būdu buvo paskirtas gydymas duloksetinu, ir 3 iš 225 pacientų, kuriems iš pradžių atsitiktiniu būdu buvo paskirtas gydymas fluoksetinu, pasireiškė su savižudybe siejamas elgesys (dažni koregavus pagal ekspoziciją, buvo nustatyta 0,039 atvejo paciento metams duloksetino grupėje ir 0,026 atvejo paciento metams fluoksetino grupėje). Be to, vienam pacientui, kuriam vietoje placebo buvo paskirtas duloksetinas, pasireiškė su savižudybe siejamas elgesys vartojant duloksetiną.

Atsitiktinių imčių, dvigubai koduotame, placebo kontroliuojamame tyrime dalyvavo 272 nuo 7 iki 17 metų pacientai, kuriems pasireiškė generalizuoto nerimo sutrikimas. Šiame tyrime buvo 10 savaitių placebo kontroliuojama ūminės būklės gydymo fazė, po kurios buvo 18 savaitių trukmės tęstinio gydymo fazė. Šiame tyrime buvo naudojamas lanksčių dozių planas, kad dozę nuo 30 mg vieną kartą per parą būtų galima lėtai padidinti iki didesnių dozių (didžiausia dozė 120 mg vieną kartą per parą). Gydamas duloksetinu, buvo pasiektas statistiškai reikšmingai didesnis GNS simptomų palengvėjimas, atsižvelgiant į GNS sunkumo balą pagal vaikų populiacijos pacientų nerimo vertinimo skalę (angl., *the paediatric anxiety rating scale - PARS*) po 10 gydymo savaitių (vidutinis 2,7 balų skirtumas [95 % PI 1,3-4,0], lyginant duloksetino ir placebo vartojusiųjų grupes). Šio poveikio išlikimas nebuvo įvertintas. Statistiškai reikšmingų nutraukimo dėl nepageidaujamų reiškinių pasireiškimo skirtumų duloksetino ir placebo vartojusiųjų grupėse per 10 savaitių ūminės būklės gydymo fazę nebuvo. Dviem pacientams, kurie vietoje placebo pradėjo vartoti duloksetino po ūminės būklės gydymo fazės, pasireiškė savižudiškas elgesys, vartojant duloksetino tęstinio gydymo fazės metu. Bendrojo naudos ir rizikos santykio įvertinimo šioje amžiaus grupėje išvada nepateikta (taip pat žr. 4.2 ir 4.8 skyrius).

Buvo atliktas atskiras tyrimas, kuriame dalyvavo vaikai, sergantys jaunatviniu pirminiu fibromialgijos sindromu (JPFS), ir tyrimo duomenimis duloksetinu gydytos grupės rezultatai nesiskyrė nuo placebo grupės analizuojant pagrindinę veiksmingumo vertinamąją baigtį. Todėl veiksmingumo įrodymų šioje vaikų populiacijos grupėje nėra. Be to, buvo atliktas atsitiktinių imčių, dvigubai koduotas, placebo kontroliuojamas, lygiagrečių grupių duloksetino tyrimas, kuriame dalyvavo 184 paaugliai nuo 13 iki 18 metų (vidutinis amžius 15,53 metų) sergantys JPFS. Šį tyrimą sudarė 13 savaitių trukmės dvigubai koduotas laikotarpis, kai pacientai buvo atsitiktinai suskirstyti į duloksetino 30 mg / 60 mg per parą ar placebo vartojimo grupes. Nebuvo nustatyta duloksetino veiksmingumo mažinant skausmą, vertinant

pagal pagrindinę vertinamąją baigtį, t. y., pagal Trumposios skausmo vertinimo skalės (angl. Brief Pain Inventory – BPI) vidutinį skausmo įverčio balą: BPI skalės vidutinio skausmo įverčio balo mažiausių kvadratų (angl. least squares – LS) vidutinis pokytis nuo pradinių reikšmių iki 13-osios savaitės buvo -0,97 placebo grupėje, palyginti su -1,62 duloksetino 30 mg / 60 mg vartojusiųjų grupėje ($p = 0,052$). Šio tyrimo metu gauti saugumo rezultatai atitiko žinomas duloksetino saugumo savybes.

Europos vaistų agentūra atleido nuo įsipareigojimo pateikti didžiosios depresijos sutrikimo, diabetinės neuropatijos sukkelto skausmo ir generalizuoto nerimo sutrikimo gydymo referenciniais vaistiniais preparatais, kurių sudėtyje yra duloksetino tyrimų su visais vaikų populiacijos pogrupiais duomenis. Vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje.

5.2 Farmakokinetinės savybės

Duloksetinas vartojamas kaip atskiras enantiomeras. Duloksetinas smarkiai metabolizuojamas oksiduojančių fermentų (CYP1A2 ir polimorfinio CYP2D6), vėliau konjuguojamas. Duloksetino farmakokinetikai būdingas labai didelis kintamumas tarp tiriamųjų (bendrai 50-60 %), iš dalies dėl lyties, amžiaus, rūkymo ir CYP2D6 aktyvumo būklės.

Absorbicija

Išgertas duloksetinas yra gerai rezorbuojamas, preparato išgėrus C_{max} susidaro po 6 valandų. Absoliutus geriamojo duloksetino biologinis pasisavinimas svyruoja nuo 32 % iki 80 % (vidurkis 50 %). Dėl maisto vartojimo pailgėja (nuo 6 iki 10 valandų) laikas, per kurį susidaro didžiausia koncentracija ir nedaug sumažėja rezorbcijos apimtis (maždaug 11 %). Šie pokyčiai neturi jokios klinikinės reikšmės.

Pasiskirstymas

Maždaug 96 % duloksetino susijungia su žmogaus plazmos baltymais. Duloksetinas jungiasi tiek su albuminu, tiek su rūgščiuoju α -1 glikoproteinu. Inkstų arba kepenų funkcijos sutrikimas nedaro įtakos jungimuisi su baltymais.

Biotransformacija

Duloksetinas smarkiai metabolizuojamas, o metabolitai pašalinami daugiausia su šlapimu. Abu citochromai P450-2D6 ir 1A2 katalizuoja dviejų pagrindinių metabolitų – 4- hidroksiduloksetino gliukuronido konjugato ir 5-hidroksi,6-metoksiduloksetino sulfato konjugato – susidarymą. Remiantis *in vitro* tyrimais, cirkuliuojantys duloksetino metabolitai yra farmakologiškai neveiklūs. Duloksetino farmakokinetika pacientams, kurių CYP2D6 metabolizmas yra silpnas, nebuvo specialiai tirta. Ribotas duomenų kiekis leidžia manyti, kad šių pacientų kraujyje susidaro didesnė duloksetino koncentracija.

Eliminacija

Išgerto duloksetino pusinės eliminacijos laikas svyruoja nuo 8 iki 17 valandų (vidurkis 12 valandų). Suleidus į veną, duloksetino plazmos klirensas svyruoja nuo 22 l/val. iki 46 l/val. (vidurkis 36 l/val.). Išgėrus vaistinio preparato, tariamasis duloksetino plazmos klirensas svyruoja nuo 33 iki 261 l/val. (vidurkis 101 l/val.).

Ypatingos populiacijos

Lytis

Nustatyta, kad vyrų ir moterų organizme farmakokinetika skiriasi (moterų kraujyje tariamasis klirensas yra maždaug 50 % mažesnis). Remiantis daliniu klirenso sutapimu, dėl nuo lyties priklausomų farmakokinetikos skirtumų nėra pagrindo rekomenduoti moterims mažinti dozę.

Amžius

Buvo nustatyta farmakokinetikos skirtumų tarp jaunesnių ir vyresnio amžiaus (≥ 65 metų) moterų (vyresniųjų moterų AUC yra maždaug 25 % didesnis, o pusinės eliminacijos laikas – maždaug 25 % ilgesnis), tačiau šie pokyčiai nėra tokie dideli, kad reikėtų koreguoti dozę. Bendrai, gydant senyvus pacientus, rekomenduojama laikytis atsargumo priemonių (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius).

Inkstų funkcijos sutrikimas

Pacientų, kurie serga paskutinės stadijos inkstų liga (PSIL) ir yra dializuojami, duloksetino $C_{\max}$ ir AUC buvo 2 kartus didesni lyginant su sveikų asmenų atitinkamais duomenimis. Duloksetino farmakokinetikos duomenų pacientams, kuriems yra lengvas arba vidutinis inkstų sutrikimas, yra nedaug.

Kepenų funkcijos sutrikimas

Dėl vidutinio sunkumo kepenų ligos (B klasė pagal Child-Pugh) pakito duloksetino farmakokinetika. Pacientų, sergančių vidutinio sunkumo kepenų liga, tariamasis duloksetino plazmos klirensas buvo 79 % mažesnis, tariamasis galutinis pusinės eliminacijos laikas – 2,3 karto ilgesnis, o AUC – 3,7 karto didesnis negu sveikų asmenų. Duloksetino ir jo metabolitų farmakokinetika lengvu arba vidutiniu kepenų nepakankamumu sergantiems pacientams nebuvo tirta.

Žindančios motinos

Duloksetino dispozicija tirta 6 žindyvių, kurioms po gydymo buvo praėję ne mažiau kaip 12 savaičių, organizme. Nustatyta, kad į moters pieną duloksetino patenka. Moters piene jo koncentracija tuo metu, kai apykaita pusiausvyrinė, būna ketvirtadalis tos koncentracijos, kokia yra jos kraujo plazmoje. Moters, vartojančios 40 mg dozę 2 kartus per parą, piene duloksetino kiekis būna maždaug 7 mikrogramai/parą. Žindymas duloksetino farmakokinetikai įtakos nedaro.

Vaikų populiacija

Duloksetino farmakokinetikos savybės vaikų populiacijos pacientų nuo 7 iki 17 metų, kuriems buvo diagnozuotas didžiosios depresijos sutrikimas, organizmuose po 20-120 mg dozės vieną kartą per parą pavartojimo per burną buvo nustatytos naudojant populiacijos modeliavimo analizę, pagrįstą 3 tyrimų duomenimis. Pagal modelį numatytos duloksetino pusiausvyros apykaitos koncentracijos vaikų populiacijos pacientų plazmoje daugiausia buvo suaugusiems pacientams išmatuotų koncentracijų ribose.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Atlikus įprastinius tyrimus, genotoksinio poveikio nenustatyta, taip pat duloksetinas nebuvo kancerogeniškas žiurkėms. Žiurkių kancerogeniškumo tyrimo metu buvo aptikta daugiabrandolių kepenų ląstelių, kitų histopatologinių pokyčių nenustatyta. Šio reiškinio atsiradimo mechanizmas ir klinikinė reikšmė nėra žinoma. Pelėms patelėms, kurioms 2 metus buvo duodamos didelės duloksetino dozės (144 mg/kg per parą), padidėjo kepenų ląstelių adenomų ir karcinomų atvejų skaičius, tačiau manoma, kad tai yra antrinė pasekmė dėl kepenų mikrosominių fermentų sužadinimo. Ar šių pelių tyrimų duomenys reikšmingi žmonėms, nežinoma. Žiurkių patelės, kurioms prieš poravimąsi, poravimosi ir ankstyvo nėštumo metu buvo skiriama duloksetino (45 mg/kg/per parą), mažiau suvartodavo maisto, jų svoris buvo mažesnis, pasireiškė rudos ciklo sutrikimai, sumažėjo gimstančių gyvų jauniklių skaičius ir palikuonių išgyvenamumo rodikliai, sulėtėjo palikuonių augimas, esant sisteminės ekspozicijos (AUC) dydžiui, atitinkančiam maksimalią klinikinę ekspoziciją. Embriotoksiškumo tyrimo su triušiais metu, esant mažesnei nei maksimali klinikinė sisteminė ekspozicijai (AUC), buvo nustatytas didesnis širdies ir kraujagyslių bei skeleto apsigimimų dažnis. Kito tyrimo metu, tiriant didesnių kitos duloksetino druskos dozių skyrimą, nebuvo nustatyta jokių apsigimimų. Prenatalinio ir postnatalinio toksiškumo klinikinio tyrimo su žiurkėmis metu duloksetinas palikuoniams sukėlė nepageidaujamų elgesio reiškinių, esant mažesnėms nei maksimali klinikinė sisteminėms ekspozicijoms (AUC).

Tyrimai su žiurkių jaunikliais parodė trumpalaikį poveikį nervų sistemai ir elgsenai, taip pat reikšmingą kūno masės sumažėjimą ir mažesnę maisto suvartojimą, kepenų fermentų sužadinimą ir kepenų ląstelių vakuolizaciją vartojant 45 mg/kg kūno svorio per parą dozes. Bendrasis duloksetino

toksinio poveikio žiurkių jaunikliams pobūdis buvo panašus į nustatytą suaugusioms žiurkėms. Buvo nustatyta, kad nepageidaujamo poveikio nesukeliančios koncentracijos susidaro vartojant 20 mg/kg kūno svorio dozę per parą.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Kapsulės turinys

Sacharozė
Kukurūzų krakmolai
Hipromeliozė
Talkas
Hipromeliozės acetato sukcinatas
Trietilo citratas

Kapsulės apvalkalas

Duloxetine Zentiva 30 mg skrandyje neirios kietosios kapsulės

Kapsulės dangtelis

- Indigokarminas (E132)
- Titano dioksidas (E171)
- Želatina

Kapsulės korpusas

- Titano dioksidas (E171)
- Želatina

Duloxetine Zentiva 60 mg skrandyje neirios kietosios kapsulės

Kapsulės dangtelis

- Indigokarminas (E132)
- Titano dioksidas (E171)
- Želatina

Kapsulės korpusas

- Geltonasis geležies oksidas (E172)
- Titano dioksidas (E171)
- Želatina

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtini.

6.3 Tinkamumo laikas

2 metai.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti žemesnėje kaip 30 °C temperatūroje. Laikyti gamintojo pakuotėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Nepermatomos PVC/PCTFE/Alu lizdinės plokštelės arba skaidrios PVC/PVDC/Alu lizdinės plokštelės.

Duloxetine Zentiva 30 mg skrandyje neirios kietosios kapsulės

Pakuotės dydis:

7, 28, 56, 84 ir 98 kapsulės

Duloxetine Zentiva 60 mg skrandyje neirios kietosios kapsulės

Pakuotės dydis:

14, 28, 56, 84 ir 98 kapsulės

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Specialių reikalavimų nėra.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

Duloxetine Zentiva 30 mg skrandyje neirios kietosios kapsulės

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 skrandyje neirios kietosios kapsulės

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. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2015 m. rugpjūčio 20 d.

Paskutinio perregistravimo data 2020 m. rugpjūčio 13 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <https://www.ema.europa.eu>.

II PRIEDAS

- A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM
VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Gamintojo, atsakingo už serijų išleidimą, pavadinimas ir adresas

Zentiva S.A.
Bulevardul Pallady Theodor Nr. 50
032266 Bucharest
Rumunija

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Receptinis vaistinis preparatas.

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

- **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)**

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatyta Sąjungos referencinių datų sąrašė (*EURD* sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

- **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

POPIERINĖ DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Duloxetine Zentiva 30 mg skrandyje neirios kietosios kapsulės
duloxetinum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje kapsulėje yra duloksetino hidrochlorido, atitinkančio 30 mg duloksetino.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra sacharozės.
Daugiau informacijos pateikta pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Skrandyje neiri kietoji kapsulė

7 skrandyje neirios kietosios kapsulės
28 skrandyje neirios kietosios kapsulės
56 skrandyje neirios kietosios kapsulės
84 skrandyje neirios kietosios kapsulės
98 skrandyje neirios kietosios kapsulės

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŲS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP {mm/MMMM}

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti žemesnėje kaip 30 °C temperatūroje. Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

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. SERIJOS NUMERIS

Lot {numeris}

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Duloxetine Zentiva 30 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

LIZDINĖ PLOKŠTELĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Duloxetine Zentiva 30 mg skrandyje neirios kietosios kapsulės
duloxetinum

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

ZENTIVA logo

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP {mm/MMMM}

4. SERIJOS NUMERIS

Lot {numeris}

5. KITA

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**POPIERINĖ DĖŽUTĖ****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Duloxetine Zentiva 60 mg skrandyje neirios kietosios kapsulės
duloxetinum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje kapsulėje yra duloksetino hidrochlorido, atitinkančio 60 mg duloksetino.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra sacharozės.
Daugiau informacijos pateikta pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Skrandyje neiri kietoji kapsulė

14 skrandyje neirių kietųjų kapsulių
28 skrandyje neirios kietosios kapsulės
56 skrandyje neirios kietosios kapsulės
84 skrandyje neirios kietosios kapsulės
98 skrandyje neirios kietosios kapsulės

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**8. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP {mm/MMMM}

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti žemesnėje kaip 30 °C temperatūroje. Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

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. SERIJOS NUMERIS

Lot {numeris}

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Duloxetine Zentiva 60 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS
--

PC
SN
NN

MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ JUOSTELIŲ

LIZDINĖ PLOKŠTELĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Duloxetine Zentiva 60 mg skrandyje neirios kietosios kapsulės
duloxetine

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

ZENTIVA logo

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP {mm/MMMM}

4. SERIJOS NUMERIS

Lot {numeris}

5. KITA

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

Duloxetine Zentiva 30 mg skrandyje neirios kietosios kapsulės Duloxetine Zentiva 60 mg skrandyje neirios kietosios kapsulės

duloksetinas (duloxetinum)

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Duloxetine Zentiva ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Duloxetine Zentiva
3. Kaip vartoti Duloxetine Zentiva
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Duloxetine Zentiva
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Duloxetine Zentiva ir kam jis vartojamas

Duloxetine Zentiva sudėtyje yra veikliosios medžiagos duloksetino. Duloxetine Zentiva didina serotonino ir noradrenalino kiekį nervų sistemoje.

Duloxetine Zentiva vartojamas šiems suaugusiųjų sutrikimams gydyti:

- depresijai;
- generalizuoto nerimo sutrikimui (nuolatinis nerimo arba nervingumo pojūtis);
- skausmui dėl diabetinės neuropatijos (dažnai apibūdinamas kaip deginimas, dūrimas, dilginimas, diegimas arba gėlimas, arba tarsi elektros smūgio jutimas. Pažeistame plote gali sutrikti jutimas, o tokie reiškiniai kaip prisilietimas, karštis, šaltis arba spaudimas gali sukelti skausmą).

Daugumai žmonių, kuriems pasireiškia depresija arba nerimas, Duloxetine Zentiva poveikis pradeda reikštis per dvi savaites nuo gydymo pradžios, bet gali prireikti vartoti vaistą 2-4 savaites, kol pradėsite geriau jaustis. Jeigu praėjus šiam laikotarpiui nepradėjote geriau jaustis, pasakykite gydytojui. Gydytojas gali ir toliau Jus gydyti Duloxetine Zentiva, kai jaučiatės geriau, kad depresija arba nerimas neatsinaujintų.

Žmonėms, kuriems pasireiškia skausmas dėl diabetinės neuropatijos, gali tekti gydytis keletą savaičių, kol pradės geriau jaustis. Jeigu po 2 mėnesių nepradėjote geriau jaustis, apie tai pasakykite gydytojui.

2. Kas žinotina prieš vartojant Duloxetine Zentiva

Duloxetine Zentiva vartoti negalima, jeigu:

- yra alergija duloksetinui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje);
- sergate kepenų liga;
- sergate sunkia inkstų liga;
- vartojate arba per paskutiniąsias 14 dienų vartojote kitus vaistus, kurie vadinami monoamino oksidazės inhibitoriais (MAOI) (žr. „Kiti vaistai ir Duloxetine Zentiva“);

- vartojate fluvoksamino, kuriuo paprastai gydoma depresija, ciprofloksacino arba enoksacino, kuriais gydomos kai kurios infekcinės ligos.
- vartojate kitų vaistų, kuriuose yra duloksetino (žr. „Kiti vaistai ir Duloxetine Zentiva“).

Pasitarkite su gydytoju, jeigu Jūsų kraujospūdis yra aukštas arba sergate širdies liga. Gydytojas pasakys, ar turite vartoti Duloxetine Zentiva.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Toliau pateikiamos priežastys, dėl kurių Duloxetine Zentiva gali Jums netikti. Pasitarkite su gydytoju, prieš pradėdami vartoti Duloxetine Zentiva, jeigu:

- vartojate kitų vaistų depresijai gydyti (žr. „Kiti vaistai ir Duloxetine Zentiva“);
- vartojate augalinių preparatų, kurių sudėtyje yra paprastųjų jonažolių (*Hypericum perforatum*);
- sergate inkstų liga;
- yra buvę traukulių priepuolių;
- sirgote manija;
- sergate bipoliniu sutrikimu;
- yra akių sutrikimų, pvz., tam tikros rūšies glaukoma (yra padidėjęs akispūdis);
- anksčiau yra buvę kraujavimo sutrikimų (polinkis į kraujosruvas), ypač tuomet, jeigu esate nėščia (žr. „Nėštumas ir žindymo laikotarpis“);
- yra mažos natrio koncentracijos kraujyje atsiradimo rizika (pvz., vartojant diuretikus, ypač jeigu esate senyvas žmogus);
- esate gydomas kitokiais vaistais, galinčiais pažeisti kepenis;
- vartojate opioidų, pavyzdžiui, vaistų, kurių sudėtyje yra buprenorfino, tramadolio ar petidino. Šiuos vaistus vartojant kartu su Duloxetine Zentiva, gali pasireikšti serotonino sindromas – būklė, kuri gali kelti grėsmę gyvybei (žr. skyrių „Kiti vaistai ir Duloxetine Zentiva“);
- vartojate kitokių vaistų, kurių sudėtyje yra duloksetino (žr. „Kiti vaistai ir Duloxetine Zentiva“).

Duloxetine Zentiva gali sukelti neramumo pojūtį arba negalėjimą ramiai sėdėti arba srovėti. Jeigu toks poveikis pasireiškia, reikia pasakyti gydytojui.

Taip pat reikia kreiptis į gydytoją:

jeigu atsiranda neramumo, haliucinacijų, koordinacijos praradimo, dažno širdies plakimo, padidėjusios kūno temperatūros, greitų kraujospūdžio pokyčių, pernelyg aktyvių refleksų, viduriavimo, komos, pykinimo, vėmimo požymių ir simptomų, nes tai gali būti serotonino sindromas. Sunkiausios formos serotonino sindromas gali būti panašus į piktybinį neurolepsinį sindromą (PNS). PNS požymiai ir simptomai gali būti karščiavimas, dažnas širdies plakimas, prakaitavimas, stiprus raumenų sąstingis, sumišimas, raumenyse gaminamų fermentų aktyvumo padidėjimas (nustatomas kraujo tyrimu).

Tokie vaistai kaip Duloxetine Zentiva (vadinamieji SSRI / SNRI) gali sukelti lytinės funkcijos sutrikimo simptomus (žr. 4 skyrių). Kai kuriais atvejais nutraukus gydymą šie simptomai išliko.

Mintys apie savižudybę ir depresijos arba nerimo sutrikimo pasunkėjimas

Jeigu sergate depresija ir (arba) Jums yra nerimo sutrikimų, kartais gali atsirasti minčių apie kenkimą sau arba savižudybę. Tokios mintys gali suaktyvėti pirmą kartą pradėjus gydytis antidepresantais, kadangi jų poveikis pasireiškia tik po tam tikro laiko, paprastai po maždaug dviejų savaičių, tačiau kartais net vėliau.

Tokios mintys labiau tikėtinos, jeigu:

- anksčiau galvojote apie savižudybę arba kenkimą sau;
- esate jaunas suaugęs asmuo. Klinikinių tyrimų informacija rodo, kad antidepresantais gydomiems psichikos sutrikimų turintiems jaunesniems negu 25 metų suaugusiems žmonėms padidėja savižudiško elgesio rizika.

Jeigu bet kuriuo laiku atsiranda minčių apie kenkimą sau arba savižudybę, nedelsdami susisiekite su gydytoju arba vykite į ligoninę.

Apie depresiją arba nerimo sutrikimą gali būti naudinga pasakyti giminaičiui arba artimam draugui ir paprašyti, kad jis perskaitytų šį pakuotės lapelį. Galite jų paprašyti, kad pasakytų, jeigu jiems atrodo, kad sunkėja Jūsų depresija arba nerimo sutrikimas arba Jūsų pakitęs elgesys jiems kelia nerimą.

Vaikams ir jaunesniems kaip 18 metų paaugliams

Duloxetine Zentiva paprastai negalima vartoti vaikams ir jaunesniems kaip 18 metų paaugliams. Taip pat turėtumėte žinoti, kad jaunesniems kaip 18 metų pacientams, vartojantiems šios klasės vaistus, padidėja šalutinio poveikio pasireiškimo tikimybė, pvz., bandymas nusižudyti, galvojimas apie savižudybę ir priešiškumas (daugiausia agresija, opozicinis neklusnumas ir pyktis). Nepaisant to, gydytojas gali skirti Duloxetine Zentiva jaunesniems kaip 18 metų pacientams, jeigu, jo manymu, tai yra jiems tinkamiausias gydymas. Jeigu gydytojas skyrė Duloxetine Zentiva jaunesniam kaip 18 metų pacientui ir Jūs pageidaujate tai išsamiau aptarti, dar kartą kreipkitės į gydytoją. Būtinai pasakykite gydytojui, jeigu jaunesniems kaip 18 metų pacientams, vartojantiems Duloxetine Zentiva, pasireiškė arba pasunkėjo bent vienas iš anksčiau išvardytų simptomų. Taip pat šiuo metu dar nėra pateikta ilgalaikio saugumo duomenų apie duloksetino poveikį šios amžiaus grupės pacientų augimui, brendimui ir jų pažinimo ir elgsenos vystymuisi.

Kiti vaistai ir Duloxetine Zentiva

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų, įskaitant įsigytus be recepto, arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Duloksetinas – pagrindinė Duloxetine Zentiva sudedamoji dalis, įeina į kitų vaistų sudėtį, vartojamų skirtingoms ligoms gydyti: skausmui dėl diabetinės neuropatijos, depresijai, nerimui ir šlapimo nelaikymui. Reikia vengti vartoti daugiau kaip vieną šių vaistų vienu metu. Paklauskite gydytojo, ar jau nevartojate kitų, duloksetino turinčių, vaistų.

Gydytojas nuspręs, ar galite vartoti Duloxetine Zentiva su kitais vaistais. **Nepradėkite vartoti ir nenutraukite vartojimo jokių vaistų, įskaitant įsigytus be recepto ir žolinius preparatus, prieš tai nepasitarę su gydytoju.**

Taip pat praneškite gydytojui, jeigu vartojate bet kuriuos iš toliau išvardytų vaistų:

- **Monoamino oksidazės inhibitorius (MAOI).** Negalima vartoti Duloxetine Zentiva, jeigu vartojate arba neseniai vartojote (per paskutiniąsias 14 dienų) kitų antidepresantų, vadinamų monoamino oksidazės inhibitoriais (MAOI). MAOI yra, pavyzdžiui: moklobemidas (antidepresantas) ir linezolidas (antibiotikas). MAOI vartojimas kartu su daugeliu receptinių vaistų, įskaitant Duloxetine Zentiva, gali turėti sunkių arba net gyvybei pavojingų šalutinių poveikių. Baigę vartoti MAOI, turite palaukti mažiausiai 14 dienų ir tik tuomet galite pradėti vartoti Duloxetine Zentiva. Taip pat nustoję vartoti Duloxetine Zentiva turite palaukti mažiausiai 5 dienas, kol galėsite pradėti vartoti MAOI.
- **Mieguistumą sukeliančius vaistus.** Tai gali būti gydytojo paskirti vaistai, tokie kaip benzodiazepinai, stiprūs skausmą malšinantys vaistai, vaistai nuo psichozės, fenobarbitalis ir antihistamininiai vaistai.
- **Vaistus, didinančius serotonino kiekį.** Tai triptanai, triptofanas, SSRI (pvz.: paroksetinas ir fluoksetinas), SNRI (pvz., venlafaksinas), tricikliai antidepresantai (pvz.: klomipraminas, amitriptilinas), jonažolių preparatai, MAOI (pvz.: moklobemidas ir linezolidas) ir opioidai, pavyzdžiui, vaistai, kurių sudėtyje yra buprenorfino, tramadolis, petidinas. Šių vaistų vartojimas padidina šalutinio poveikio, pavyzdžiui, serotonino sindromo, tikimybę (žr. skyrių „Įspėjimai ir atsargumo priemonės“); jeigu vartojant bet kurį iš šių vaistų kartu su Duloxetine Zentiva atsiranda bet kokių neįprastų simptomų, reikia kreiptis į gydytoją.
- **Geriamuosius antikoagulantus arba antitrombocitinius preparatus.** Tai vaistai, skystinantys kraują arba apsaugantys nuo kraujo krešulių susidarymo. Šie vaistai gali didinti kraujavimo riziką.

Duloxetine Zentiva vartojimas su maistu, gėrimais ir alkoholiu

Duloxetine Zentiva galima vartoti su maistu arba be jo. Jums reikėtų elgtis ypač atsargiai, jeigu

vartojate alkoholį gydymo Duloxetine Zentiva metu.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju arba vaistininku.

- Pasakykite gydytojui, jeigu gydymo Duloxetine Zentiva metu tapote nėščia arba ketinate pastoti. Duloxetine Zentiva galite vartoti tik su gydytoju aptarę galimos naudos ir rizikos Jūsų negimusiam vaikui santykį.
- Būkite tikri, kad akušerė ir (arba) gydytojas žino, kad vartojate Duloxetine Zentiva. Panašūs vaistai (SSRI), vartojami nėštumo metu, kūdikiui gali didinti sunkios būklės, kuri vadinama naujagimių persistuojančia plautine hipertenzija (angl., *Persistent Pulmonary Hypertension of the Newborn - PPHN*), pasireiškimo pavojų; dėl šios būklės kūdikis pradeda kvėpuoti dažniau ir pamelsvėja. Šių simptomų paprastai atsiranda per pirmąsias 24 valandas po gimimo. Jeigu taip atsitinka Jūsų kūdikiui, turite nedelsdami susisiekti su akušere ir (arba) gydytoju.
- Jeigu Duloxetine Zentiva vartojote prieš baigiantis nėštumui, Jūsų gimusiam kūdikiui gali pasireikšti kai kurių simptomų. Jų paprastai atsiranda gimimo metu arba per kelias dienas po gimimo. Tokie simptomai gali būti raumenų suglebimas, drebėjimas, nervingumas, maitinimosi sutrikimas, kvėpavimo sutrikimas ir traukuliai. Jeigu Jūsų gimusiam kūdikiui pasireiškia bet kuris iš minėtų simptomų arba jeigu nerimaujate dėl jo sveikatos, susisiekite su gydytoju arba akušere, kurie galės Jums duoti patarimų.
- Jeigu vartojate Duloxetine Zentiva artėjant nėštumo pabaigai, padidėja pernelyg gausaus kraujavimo iš makšties netrukus po gimimo rizika, ypač tuomet, jeigu anksčiau Jums yra buvę kraujavimo sutrikimų. Gydytojas ar akušerė turėtų žinoti, kad vartojate duloksetiną, kad galėtų Jums patarti.
- Turimi duloksetino vartojimo per pirmuosius tris nėštumo mėnesius duomenys nerodo bendrosios apsigimimų rizikos naujagimiui padidėjimo. Duloksetino vartojant antroje nėštumo pusėje, gali padidėti rizika, kad kūdikis gims per anksti (nustatyti 6 papildomi neišnešioti kūdikiai kiekvienam 100 moterų, vartojančių duloksetino antroje nėštumo pusėje), dauguma tarp 35 ir 36 nėštumo savaitių.
- Jeigu žindote kūdikį, pasakykite gydytojui. Žindymo metu nerekomenduojama vartoti Duloxetine Zentiva. Pasitarkite su gydytoju arba vaistininku.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Duloxetine Zentiva gali sukelti mieguistumą arba apsvaigimą. Nevairuokite ir nevaldykite jokių įrankių arba mechanizmų, kol nežinote, kaip Duloxetine Zentiva veikia Jus.

Duloxetine Zentiva sudėtyje yra sacharozės

Jeigu gydytojas Jums yra sakęs, kad netoleruojate kokių nors angliavandenių, kreipkitės į jį prieš pradėdami vartoti šį vaistą.

3. Kaip vartoti Duloxetine Zentiva

Visada vartokite šį vaistą tiksliai kaip nurodė gydytojas arba vaistininkas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Duloxetine Zentiva yra per burną vartojamas vaistas. Turite nuryti visą kapsulę užgerdami vandeniu.

Depresijai arba skausmui dėl diabetinės neuropatijos gydyti:

Įprasta Duloxetine Zentiva dozė yra 60 mg vieną kartą per parą, tačiau gydytojas paskirs Jums tinkamą dozę.

Generalizuoto nerimo sutrikimui gydyti:

Įprasta pradinė Duloxetine Zentiva dozė yra 30 mg kartą per parą. Po to dauguma pacientų gydomi kartą per parą vartojama 60 mg dozė, tačiau Jums tinkamą dozę paskirs gydytojas. Dozė gali būti padidinta iki 120 mg per parą, atsižvelgiant į Jūsų reakciją į Duloxetine Zentiva.

Kad nepamirštumėte išgerti Duloxetine Zentiva, vaisto geriau būtų vartoti kiekvieną dieną tuo pačiu metu.

Pasiteiraukite gydytojo, kiek laiko turite vartoti Duloxetine Zentiva. Nenustokite vartoti Duloxetine Zentiva ir nekeiskite vaisto dozės, prieš tai nepasitarę su gydytoju. Svarbu tinkamai gydyti sutrikimą, kuris Jums yra, kad pradėtumėte geriau jaustis. Negydoma būklė gali nepraeiti ir sunkėti, o pasunkėjusią būklę sunkiau gydyti.

Ką daryti pavartojus per didelę Duloxetine Zentiva dozę?

Jeigu išgėrėte didesnę Duloxetine Zentiva dozę, negu paskyrė gydytojas, nedelsdami kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Perdozavimo simptomai yra mieguistumas, koma, serotonino sindromas (reta reakcija, dėl kurios pasireiškia didelės laimės pojūtis, mieguistumas, nerangumas, neramumas, girtumo pojūtis, karščiavimas, prakaitavimas arba raumenų sąstingis), traukuliai, vėmimas ir dažnas širdies plakimas.

Pamiršus pavartoti Duloxetine Zentiva

Jeigu pamiršote išgerti vaisto dozę, išgerkite ją kai tik prisiminsite. Tačiau jeigu jau atėjo laikas gerti kitą dozę, praleiskite pamirštąją ir vartokite tik vieną dozę kaip įprasta. Negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą dozę. Negerkite didesnės Duloxetine Zentiva paros dozės, negu Jums paskyrė gydytojas.

Nustojus vartoti Duloxetine Zentiva

NENUSTOKITE vartoti kapsulių, nepasitarę su gydytoju, net ir tuo atveju, jeigu jaučiatės geriau. Jeigu gydytojas nuspręs, kad Jums nebereikia vartoti Duloxetine Zentiva, jis arba ji nurodys Jums mažinti vaisto dozę mažiausiai 2 savaitių laikotarpiu, iki kol visiškai nutrauksite vaisto vartojimą.

Kai kurie pacientai, kurie staiga nutraukė Duloxetine Zentiva vartojimą, patyrė šių simptomų:

- svaigulį, dilgčiojimo, dilgsėjimo pojūtį arba į elektros šoko poveikį panašų pojūtį (ypač galvoje), miego sutrikimų (vaizdingus sapnus, košmarus, negalėjimą miegoti), nuovargį, mieguistumą, nerimastingumą arba sujaudinimą, nerimą, šleikštulį (pykinimą) arba vėmimą, drebulį (virpėjimą), galvos skausmą, raumenų skausmą, dirglumą, viduriavimą, smarkų prakaitavimą arba galvos sukimąsi.

Šie simptomai paprastai būna nesunkūs ir praeina per kelias dienas, tačiau jeigu pasireiškia simptomai, kurie kelia Jums nerimą, pasakykite apie tai gydytojui.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms. Šie poveikiai dažniausiai yra silpni arba vidutinio stiprumo ir dažnai išnyksta per kelias savaites.

Labai dažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti daugiau kaip 1 iš 10 žmonių)

- galvos skausmas, mieguistumas;
- šleikštulys (pykinimas), burnos džiovimas.

Dažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 10 žmonių)

- apetito praradimas;
- miego sutrikimas, sujaudinimas, lytinio potraukio sumažėjimas, nerimas, sunkumas pasiekti orgazmą arba jo nebuvimas, neįprasti sapnai;

- svaigulys, nerangumas, drebulys, tirpulis, įskaitant odos tirpulį, dygčiojimą arba dilgčiojimą;
- neryškus matymas;
- spengimas ausyse (garsų ausyse girdėjimas, kai jų išorėje nėra),
- širdies plakimo krūtinėje jautimas;
- kraujospūdžio padidėjimas, trumpalaikis veido ir kaklo paraudimas su karščio pojūčiu;
- žiovulio padažnėjimas;
- vidurių užkietėjimas, viduriavimas, skrandžio skausmas, vėmimas, rėmuo arba nevirškinimas, meteorizmas;
- prakaitavimo padidėjimas, (niežtintis) išbėrimas;
- raumenų skausmas, raumenų spazmai;
- skausmingas šlapinimasis, dažnas šlapinimasis;
- erekcijos sutrikimas, ejakuliacijos pokytis;
- griuvimas (dažniausiai senyvų žmonių), nuovargis;
- kūno masės sumažėjimas.

Vaikams ir jaunesniems kaip 18 metų paaugliams, sergantiems depresija ir gydytiems šiuo vaistu, siek tiek sumažėjo kūno masė pirmą kartą pradėjus vartoti šį vaistą. Po 6 gydymo mėnesių kūno masė padidėjo tiek, kad vėl atitiko kitų vaikų ir paauglių kūno masę, atsižvelgiant į jų amžių ir lytį.

Nedažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 100 žmonių)

- ryklės uždegimas, sukeliantis balso užkimimą;
- mintys apie savižudybę, sunkumas užmigti, dantų griežimas arba sukandimas, orientacijos sutrikimas, motyvacijos stoka;
- staigos nevalingos raumenų konvulsijos arba trūkčiojimas, neramumas arba negalėjimas ramiai sėdėti arba stovėti, nervingumas, dėmesio sukaupimo pasunkėjimas, skonio pojūčio pokytis, judesių kontroliavimo pasunkėjimas, pvz., koordinacijos stoka arba nevalingi raumenų judesiai, neramių kojų sindromas, bloga miego kokybė;
- išsiplėtę vyzdžiai (tamsūs akies centras), regos sutrikimas;
- svaigulio arba sukimosi (*vertigo*) pojūtis, ausų skausmas;
- dažnas ir (arba) nereguliarus širdies plakimas;
- alpulis, svaigulys, apsvaigimas arba alpimas stojantis, šalti rankų ir (arba) kojų pirštai;
- gerklės veržimas, kraujavimas iš nosies;
- vėmimas krauju arba juodos deguto išvaizdos išmatos, skrandžio ir plonosios žarnos uždegimas, raugulys, rijimo pasunkėjimas;
- kepenų uždegimas, galintis sukelti pilvo skausmą ir odos arba akių baltymo pageltimą;
- naktinis prakaitavimas, dilgėlinė, šaltas prakaitas, padidėjęs jautrumas saulės šviesai, polinkio į kraujosruvas padidėjimas;
- raumenų įtempimas, raumenų trūkčiojimas;
- šlapinimosi pasunkėjimas arba negalėjimas nusišlapinti, sunkumas pradėti šlapintis, poreikis šlapintis naktį, didesnio už normalų šlapimo kiekio išskyrimas, silpnėjęs išskiriamas šlapimo srovė;
- nenormalus kraujavimas iš makšties, nenormalios mėnesinės (įskaitant gausias, skausmingas, neregulias arba pailgėjusias, neįprastai silpnas) arba jų nebuvimas, sėklidžių arba kapšelio skausmas;
- krūtinės skausmas, šalčio pojūtis, troškulys, virpulis, karščio pojūtis, nenormali eisena;
- kūno masės padidėjimas.
- Duloxetine Zentiva gali sukelti Jums nežinomus poveikius, tokius kaip kepenų fermentų kraujyje padidėjimas arba kalio kiekio kraujyje padidėjimas, fosfokreatinkinazės kiekio kraujyje padidėjimas, cukraus arba cholesterolio kiekio kraujyje padidėjimas.

Retas šalutinis poveikis (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 1 000 žmonių)

- sunkios alerginės reakcijos, sukeliančios kvėpavimo pasunkėjimą arba svaigulį, susijusį su liežuvio arba lūpų patinimu, alerginės reakcijos;
- skydliaukės aktyvumo sumažėjimas, galintis sukelti nuovargį arba kūno svorio padidėjimą;
- organizmo skysčių netekimas, mažas natrio kiekis kraujyje (daugiausia senyviems pacientams);

jo simptomai gali būti svaigulys, silpnumas, sumišimas, mieguistumas arba didelis nuovargis, pykinimas arba vėmimas, pavojingesni simptomai yra alpulys, traukuliai arba griuvimas), antidiurezinio hormono sutrikusios sekrecijos sindromas (AHNSS);

- savižudiškas elgesys, manija (per didelis aktyvumas, minčių kaita ir miego poreikio sumažėjimas), haliucinacijos, agresija ir pyktis;
- serotonino sindromas (reta reakcija, galinti sukelti didelės laimės pojūtį, mieguistumą, nerangumą, neramumą, girtumo pojūtį, karščiavimą, prakaitavimą arba raumenų sustingimą), traukuliai;
- akispūdžio padidėjimas (glaukoma);
- kosulys, švokštimas ir dusulys, kurie gali pasireikšti kartu su didele temperatūra;
- burnos uždegimas, šviesiai raudonas kraujas išmatose, blogas kvapas iš burnos, storosios žarnos uždegimas (galintis sukelti viduriavimą);
- kepenų nepakankamumas, odos arba akių baltymo pageltimas (gelta);
- Stivenso-Džonsono sindromas (sunki liga, susijusi su odos, burnos, akių ir lytinių organų pūslėjimu), sunki alerginė reakcija, sukelianti veido ir ryklės patinimą (angioneurozinė edema);
- žandikaulio raumenų susitraukimas;
- nenormalus šlapimo kvapas;
- menopauzės simptomai, nenormali pieno gamyba pieno liaukose moterims arba vyrams;
- pernelyg gausus kraujavimas iš makšties netrukus po gimdymo (kraujavimas po gimdymo).

Labai retas šalutinis poveikis (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 10 000 žmonių)

- odos kraujagyslių uždegimas (odos vaskulitas).

Dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis)

- būklės, kuri vadinama streso sukelta kardiomiopatija, požymiai ir simptomai, kurie gali pasireikšti krūtinės skausmu, dusuliu, galvos svaigimu, alpimu, neritmišku širdies plakimu.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta [nacionaline pranešimo sistema](#). Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Duloxetine Zentiva

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant kartono dėžutės ir lizdinės plokštelės po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Laikyti žemesnėje kaip 30 °C temperatūroje. Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Duloxetine Zentiva sudėtis

Veiklioji medžiaga yra duloksetinas. Kiekvienoje kapsulėje yra duloksetino hidrochlorido, atitinkančio 30 mg arba 60 mg duloksetino.

Pagalbinės medžiagos yra:

Kapsulės turinys: sacharozė, kukurūzų krakmolos, hipromeliozė, talkas, hipromeliozės acetato

sukcinatas, trietilo citratas.

Kapsulės apvalkalas:

Duloxetine Zentiva 30 mg:

Kapsulės dangtelis: indigokarminas (E132), titano dioksidas (E171), želatina.

Kapsulės korpusas: titano dioksidas (E171), želatina.

Duloxetine Zentiva 60 mg:

Kapsulės dangtelis: indigokarminas (E132), titano dioksidas (E171), želatina.

Kapsulės korpusas: geltonasis geležies oksidas (E172), titano dioksidas (E171), želatina.

Duloxetine Zentiva išvaizda ir kiekis pakuotėje

Duloxetine Zentiva yra skrandyje neiri kietoji kapsulė. Kiekvienoje Duloxetine Zentiva kapsulėje yra duloksetino hidrochlorido granulių, padengtų skrandžio rūgščiai atspariu dangalu.

Duloxetine Zentiva tiekiamas 2 stiprumų: 30 mg ir 60 mg.

30 mg kapsulės yra kietosios, nepermatomos, želatininės, maždaug 15,9 mm ilgio kapsulės, kurių korpusas yra baltos spalvos, nepermatomas, su šviesiai mėlynu nepermatomu dangteliu, kuriame yra balkšvų arba šviesiai rudai geltonų rutulio formos granulių.

60 mg kapsulės yra kietosios, nepermatomos, želatininės, maždaug 19,4 mm ilgio kapsulės, kurių korpusas yra dramblio kaulo spalvos, nepermatomas, su šviesiai mėlynu nepermatomu dangteliu, kuriame yra balkšvų arba šviesiai rudai geltonų rutulio formos granulių.

Duloxetine Zentiva 30 mg tiekiamas pakuotėmis po 7, 28, 56, 84 ir 98 kapsules.

Duloxetine Zentiva 60 mg tiekiamas pakuotėmis po 14, 28, 56, 84 ir 98 kapsules.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Registruotojas

Zentiva, k.s.

U Kabelovny 130

102 37 Praha 10

Čekija

Gamintojas

Zentiva S.A.

Bulevardul Pallady Theodor Nr. 50

032266 Bucharest

Rumunija

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

België/Belgique/Belgien

Zentiva, k.s.

Tél/Tel: +32 (78) 700 112

PV-Belgium@zentiva.com

България

Zentiva, k.s.

Тел: +35924417136

PV-Bulgaria@zentiva.com

Česká republika

Zentiva, k.s.

Tel: +420 267 241 111

PV-Czech-Republic@zentiva.com

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

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 Spain S.L.U.
Tel: +34 671 365 828
PV-Spain@zentiva.com

France

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

Hrvatska

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

Ireland

Zentiva, k.s.
Tel: +353818 882 243
PV-Ireland@zentiva.com

Ísland

Zentiva Denmark ApS
Sími: +354 539 5025
PV-Iceland@zentiva.com

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Malta

Zentiva, k.s.
Tel: +356 2034 1796
PV-Malta@zentiva.com

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<https://www.ema.europa.eu>